



Micaela Doris Assunção Figueira de Sousa

O processo histórico de cientificação de medicamentos em Portugal e a Europa do Medicamento. O caso específico da avaliação de medicamentos: vertente normativa e institucional (1920-2016)

Tese de doutoramento em Ciências Farmacêuticas, especialização em Sociofarmácia, orientada por Professor Doutor João Rui Pita e por Professora Doutora Ana Leonor Pereira e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Novembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



FFUC FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Micaela Doris Assunção Figueira de Sousa

O processo histórico de cientificação de medicamentos em Portugal e a Europa do Medicamento. O caso específico da avaliação de medicamentos: vertente normativa e institucional (1920-2016)

Tese de doutoramento em Ciências Farmacêuticas, especialização em Sociofarmácia, orientada por Professor Doutor João Rui Pita e por Professora Doutora Ana Leonor Pereira e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Coimbra, Novembro 2017

Imagem da capa: Fotografia da fachada do laboratório da CRPQF na Estrada de Benfica. *In* Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Fabrico e importação de medicamentos especializados. Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados.** Lisboa: 1948, p.3.

Tese de doutoramento em Ciências Farmacêuticas, especialização em Sociofarmácia, orientada por Professor Doutor João Rui Pita e por Professora Doutora Ana Leonor Pereira e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. A investigação foi desenvolvida dentro do plano de atividades do Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia do Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX – CEIS20 da Universidade de Coimbra e financiada pela Fundação para a Ciência e Tecnologia, bolsa de Doutoramento SFRH/BD/62488/2009.



FFUC FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA



À minha Mãe e ao meu Pai,

*“Agir, eis a inteligência verdadeira.
Serei o que quiser. Mas tenho que
querer o que for. O êxito está em ter
êxito, e não em ter condições de
êxito. Condições de palácio tem
qualquer terra larga, mas onde
estará o palácio se não o fizerem
ali?”*

Fernando Pessoa

Agradecimentos

No decorrer dos longos e duros anos de trabalho que resultaram na elaboração deste trabalho académico são várias as pessoas e instituições a quem não posso deixar de prestar o meu profundo agradecimento.

Ao Professor Doutor João Rui Pita, orientador desta tese, pelo acompanhamento incondicional, pelas incontáveis horas e caminhos de inspiração. Por me ter desafiado e confiado este tão duro quanto estimulante trabalho. Pelo exemplo de trabalho, persistência e perfeccionismo. Enfim, por ter contribuído determinante e incansavelmente para a elaboração desta tese e para o meu crescimento científico e humano. O meu profundo agradecimento.

À Professora Doutora Ana Leonor Pereira, coorientadora desta tese, por me ter incentivado a ser melhor a cada passo desta caminhada. Por me despertar a curiosidade para determinados temas. O meu sentido reconhecimento.

Ao pai e à mãe pelos valores de honestidade e persistência que me inculcaram. Pelo exemplo de trabalho árduo e espírito de sacrifício e por sempre terem lutado para me proporcionar a melhor educação, académica e humana. Uma palavra especial à minha mãe por me “acolher” e orientar nas horas mais difíceis deste percurso.

À Rena pelo exemplo humano e pela companhia nas tardes de investigação e escrita.

Ao Rui um agradecimento pela compreensão e paciência em momentos difíceis e por me ter sempre incentivado e transmitido confiança.

À tia São pelo exemplo de força e por me ter orientado e estimulado numa fase importante deste percurso. Ao tio Quim pelo exemplo académico e pela imensa sabedoria que me instigou a ser e fazer melhor.

No quadro institucional começo por agradecer à Fundação para a Ciência e a Tecnologia por ter financiado, com uma bolsa de doutoramento, a realização deste projeto. À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e ao Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX da Universidade de Coimbra – CEIS20, em particular ao grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia, pelo acolhimento científico.

Ao Conselho Diretivo do Infarmed por nos ter permitido a consulta do arquivo da instituição. Um agradecimento especial à Dr.^a Isabel Pereira, Técnica Superior de

Arquivo, pela disponibilidade constante. No seio do Infarmed, um agradecimento profundo à Dr.^a Isabel Abreu cuja experiência e conhecimento foram fundamentais para a vertente institucional desta investigação. Obrigada pelo carinho com que me recebeu e pela imensa ajuda.

Ao Professor Doutor Aranda da Silva pela disponibilidade e partilha de conhecimento e experiência.

À Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra, com especial destaque para a Dr.^a Noémia e para a Dn.^a Antonieta. Obrigada por me proporcionarem as melhores condições de investigação e por estarem sempre disponíveis.

A todos os outros, família, amigos e instituições, que aqui não pude especificar, o meu agradecimento profundo. Foram anos de trabalho duro e a vós devo, também, este crescimento não só académico e científico como humano e social.

Obrigada a todos do fundo do coração.

Micaela

Resumo

Nesta tese de Doutoramento temos como objetivo traçar o processo histórico de cientificação de medicamentos em Portugal entre 1940 e 1990, tomando como estudo de caso a evolução técnico científica operada ao nível dos procedimentos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Esta análise teve como pano de fundo as vertentes normativa e institucional pelo que acaba por fazer simultaneamente a história legislativa e regulamentar de uma parte considerável do setor do medicamento em Portugal.

A tese está dividida em III partes, que coincidem com as fases da história da regulação do medicamento em Portugal. Assim, a Parte I trata a 1ª fase de regulação do medicamento em Portugal; a Parte II a 2ª fase de regulação e a Parte III o final da 2ª fase e o início da 3ª fase de regulação do medicamento em Portugal, lançando as bases a uma futura investigação.

Na Parte I começamos por descrever os primórdios da regulação do medicamento industrializado em Portugal, em jeito de contextualização da criação da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos (CRPQF) em 1940. Começamos por descrever as primeiras tentativas de regulação e de garantia de qualidade do medicamento industrializado, via regulação do exercício profissional farmacêutico, procurando demonstrar que, à semelhança do que aconteceu noutros países, também em Portugal a motivação oficial passava pela regulação económica do setor.

Ainda na Parte I descrevemos a criação da CRPQF. Começamos por falar da instituição em si, descrevendo as suas competências e atribuições no setor do medicamento, justificando deste modo a visão oficial sobre o medicamento, uma visão economicista voltada para a defesa e desenvolvimento industriais. Depois de analisarmos as primeiras medidas da instituição dentro dos contextos político, económico e técnico-científico passamos então ao ponto central da nossa investigação, ou seja, a descrição e análise dos mecanismos de avaliação de medicamentos. Terminamos esta fase analisando o crescimento económico e científico em matéria de medicamentos, procurando concluir acerca dos efeitos da criação da CRPQF e de que modo a política industrial do regime, caracterizada pelo condicionamento industrial, se refletiu na Indústria Farmacêutica nacional.

A Parte II é dedicada à publicação do Decreto nº 41448 de 18 de dezembro de 1957. Procuramos desde logo demonstrar o carácter pioneiro deste diploma e concluímos, com base em dados estatísticos, acerca da sua influência no circuito nacional de avaliação de medicamentos e no mercado farmacêutico em geral. Terminamos este capítulo com o Caso Lipocina, procurando justificar a sua influência na publicação do Decreto nº 41448. Descreve-se pela primeira vez num trabalho académico detalhadamente o caso em si e o processo de tribunal, ambos exemplificativos da forma de olhar o medicamento e das bases em que assentava a regulação do medicamento em Portugal em meados do século XX. No final da Parte II falamos sobre o movimento de reorganização da Indústria Farmacêutica nacional que se começou a desenhar ainda no final dos anos 50 do século XX e que vai ditar a política económica e de saúde do medicamento nas décadas seguintes.

Na Parte III analisamos os primórdios da influência da adesão de Portugal à Comunidade Económica Europeia (CEE) no que respeita à avaliação de medicamentos. Começamos por descrever a evolução do estatuto jurídico do medicamento na União Europeia (UE), pois ele é determinante para o desenrolar de acontecimentos que caracterizam o final da 2ª fase de regulação do medicamento em Portugal. Decidimos alargar a nossa cronologia para o Capítulo 5 (1965 – 2015) e analisar toda a evolução da Europa do Medicamento, desde a publicação da primeira diretiva sobre especialidades farmacêuticas em 1965 até à última reforma do sistema operada em 2004 e suas consequências. À semelhança do que foi feito para os outros capítulos, o elemento central da nossa análise e estudo passou pelos procedimentos de autorização e avaliação de medicamentos.

No último Capítulo descrevemos a criação da Direção Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF) como a primeira tentativa portuguesa de criação de uma agência reguladora do medicamento e analisamos as mudanças e/ou continuidades operadas no sistema de registo e avaliação de medicamentos em Portugal, quer do ponto de vista institucional, quer do ponto de vista legislativo e normativo.

Este trabalho pretende preencher uma importante lacuna na História da Farmácia e da Ciência em Portugal, onde não conhecemos nenhum trabalho que trate o tema da história da avaliação e registo de medicamentos com a mesma profundidade a que nos propomos. Não se pretende neste trabalho proceder a uma análise jurídica da legislação

farmacêutica existente e da sua evolução. O objetivo deste trabalho passa por descrever a evolução nacional e comunitária em matéria de regulação do medicamento, tendo como elemento central de análise a avaliação de medicamentos em Portugal e contextualizando-a do ponto de vista normativo e institucional.

Palavras-chave: AIM; Regulação do medicamento; Legislação farmacêutica; Europa do medicamento; Século XX.

Abstract

In this doctoral thesis, we aim to trace the historical process of medicines scientification in Portugal between 1940 and 1990, using technical and scientific development of the marketing authorisation (MA) procedures as case study. The normative and institutional framework served as background for this analysis, which simultaneously traced the legislative and regulative history of a considerable part of the medicines sector in Portugal.

The thesis is composed of three parts, each exploring a specific stage in the history of drug regulation in Portugal. Part I focuses on the first stage of drug regulation in Portugal; Part II examines the second stage of drug regulation and Part III explores the end of the second stage and beginning of the third stage of drug regulation, opening avenues for future investigation.

In Part I we start by describing the first steps of medicines regulation in Portugal, as context for the creation of Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos (CRPQF - Regulatory Committee for Chemical and Pharmaceutical Products) in 1940. We start by describing the first attempts at creating regulation and ensure the quality of industrialised medicines, via the regulation of the pharmaceutical profession, in order to demonstrate that, similarly to other countries, the economic regulation of the pharmaceutical industry was also the driving force in Portugal. We continue on to describe the creation of CRPQF – the institution *per se*, defining its purpose and aims within the medicines sector, thus justifying the economic character of its official vision on drugs, focused on industry protection and development. Once we analyse the first institutional measures within the political, economic and scientific contexts, we move on to the core of our investigation: the description and analysis of evaluation mechanisms for drugs. We conclude by analysing the drug-related economic and scientific growth, aiming to determine the effects of the founding of CRPQF and the ways in which the industrial policy of the regime, characterised by industrial restrictions, impacted the national pharmaceutical industry.

Part II focuses on the publishing of Decree no. 41448, 18th December 1957. We aim to demonstrate the pioneering character of this legislation and draw conclusions on its influence on drug evaluation and on the pharmaceutical market, using statistical data. We close this chapter with the *Lipocina* case, aiming to explain its influence on the publishing of the Decree no. 41448. For the first time, an academic piece describes this particular case and respective court case in detail, both of which exemplify the approach to drugs and drug regulation in the mid-20th century in Portugal. To conclude Part II, we discuss the movement of reorganisation of the national pharmaceutical industry, which started to form towards the end of the 1950's and dictated the economic and health policy in the decades that followed.

In Part III we analysed the early stages of the influence of Portugal's accession to the European Economic Community (EEC) on drug evaluation. We start by describing the progress of the legal status of drugs in the European Union (EU), as it became a determining factor in events that characterised the end of the second stage of drug regulation in Portugal. We decided to extend our timeline in Chapter 5 (1965 – 2015) and analyse the entire development of the status of drugs in Europe, from the publishing of the first decree on pharmaceutical specialties in 1965 to the last system reform in 2004, as well as its impact. Similarly to other chapters, the focus of our analysis and studies was centered on drug approval and evaluation procedures.

In the final chapter, we describe the creation of Direção Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF - General Directory for Pharmaceutical Affairs), as the first attempt at creating a national regulatory authority in Portugal and analyse the changes and/or similarities operated across the drug registration and evaluation system in Portugal, from institutional, legislative and normative perspectives.

This investigation aims to fill in an important gap in the history of pharmacy and science in Portugal, as we are not aware of any piece which explores the topic of drug registration and evaluation with the depth and detail we propose. We do not intent to present any legal analysis of the pharmaceutical legislation and its development; instead we aim to describe the national and European drug regulation evolution, having the evaluation of drugs in Portugal as the central analysis and contextualising it within its normative and institutional spheres.

Keywords: Marketing Authorization; Drug regulation; Pharmaceutical law; European Medicines Regulation; 20th century.

Abreviaturas

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

ANF - Associação Nacional de Farmácias

APEC - Asia-Pacific Economic Cooperation

APIFARMA - Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

ASEAN - Association of the Southeast Asian Nations

AUE - Ato Único Europeu

BPC - Boas Práticas Clínicas

BPD - Boas Práticas de Distribuição

BPF - Boas Práticas de Fabrico

BSE - Bovine Spongiform Encephalopathy

CAT (sigla inglesa) - Comité de Medicamentos de Terapia Avançada

CECA - Comunidade Europeia do Carvão e do Aço

CEE - Comunidade Económica Europeia

CEEA - Comunidade Europeia da Energia Atómica

CEM - Centro de Estudos do Medicamento

CHMP (sigla inglesa) - Comité de Medicamentos de Uso Humano

CMD(h) - Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures –
Human

COMP (sigla inglesa) - Comité de Medicamentos Órfãos

CPMP (sigla inglesa) - Comité de Especialidades Farmacêuticas

CREF - Comissão de Revisão de Especialidades Farmacêuticas

CRPQF - Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos

CSD - Committee on Safety of Drugs

CTD - Common Technical Document

CTFG - Clinical Trials Facilitation Group

CTM - Comissão Técnica de Medicamentos

CTNM - Comissão Técnica dos Novos Medicamentos

CVMP (sigla inglesa) - Comité de Medicamentos Veterinários

DCM - Departamento de Comprovação de Medicamentos

DGAF - Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos

DGI - Direção Geral da Indústria

DGS - Direção Geral da Saúde

DGSF - Direção Geral dos Serviços Farmacêuticos

DSFM - Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos

ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control

EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare;

EEA (sigla inglesa) - Área Económica Europeia

EFPIA - European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations;

EFSA - European Food and Safety Agency

EMA (sigla inglesa, 2004 – ...) - Agência Europeia do Medicamento;

EME - Estado membro envolvido

EMEA (sigla inglesa, 1995 – 2004) - Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos;

EMR - Estado membro de referência

EPAR (sigla inglesa) - Relatório Público de Avaliação Europeu

EUA - Estados Unidos da América

FCP - Federação das Caixas de Previdência

FDA - Federal Food and Drug Administration. Atualmente, U.S. Food and Drug Administration

FIL - Feira Internacional de Lisboa

FIP (sigla inglesa) - International Pharmaceutical Federation

FMI - Fundo Monetário Internacional

GADPQF - Grémio dos Armazenistas de Drogas, Produtos Químicos e Farmacêuticos

GCC - Gulf Cooperation Council

GCG - Global Cooperation Group

GMP (sigla inglesa) - Boas práticas de Fabrico

GNF - Grémio Nacional das Farmácias

GNIEF - Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas

HMA - Heads of Medicines Agencies

HMPC (sigla inglesa) - Comité de Medicamentos Tradicionais à Base de Plantas;

I&D - Investigação e Desenvolvimento

ICH (1990 – 2015) - International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

ICH (2015 – ...) - International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

IFPMA - International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations;

INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento

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

INSA - Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

LNVM - Laboratório Nacional de Verificação de Medicamentos

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MRFG - Mutual Recognition Facilitation Group

MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

OEDT - Observatório Europeu das Drogas e Toxicodependência

OF - Ordem dos Farmacêuticos

OM - Ordem dos Médicos

OMS - Organização Mundial de Saúde (sigla inglesa – WHO)

PANDRH - Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization

PDCO (sigla inglesa) - Comité Pediátrico

PRAC (sigla inglesa) - Comité de Farmacovigilância e Avaliação do Risco

RCM - Resumo das Características do Medicamento

RHI - Regional Harmonisation Initiatives

SADC - Southern African Development Community

SNF - Sindicato Nacional dos Farmacêuticos

STEFM - Serviços Técnicos do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos

TCE - Tratado da Comunidade Europeia

TFUE - Tratado de Funcionamento da União Europeia

TUE - Tratado da União Europeia

UE - União Europeia

VIH - Vírus da Imunodeficiência Adquirida

Índice Geral

Resumo	I
Introdução	1
I. A 1ª fase de regulação do medicamento em Portugal (anos 20 – anos 50 do século XX). Dimensão económica	17
1. Primórdios da regulação do medicamento industrializado em Portugal (Anos 20 – Anos 40 do século XX).....	19
1.1. A regulação do exercício profissional farmacêutico como garantia de qualidade dos medicamentos – Anos 20 do século XX	21
1.2. A regulação da importação de especialidades farmacêuticas e a defesa da Indústria Farmacêutica nacional (anos 30 do século XX).....	29
2. A Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos – CRPQF (1940). Contextos político, científico e tecnológico da sua criação	49
2.1. CRPQF – Ação, atribuição e competências	53
2.2. O Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados	57
2.3. O crescimento económico, científico e tecnológico em matéria de medicamentos e suas pressões sobre as instituições reguladoras (anos 40 – anos 50 do século XX).....	72
2.4. Avaliação da qualidade dos medicamentos em Portugal (1930 – 1960).....	82
II. A 2ª fase de regulação do medicamento em Portugal (anos 50 – anos 80 do século XX). Dimensão sanitária	97
3. A regulação do medicamento industrializado em Portugal e a implementação de um sistema de autorização de introdução no mercado pré-comercialização (anos 50 – anos 70 do século XX).....	99
3.1. A legislação pioneira de 1957 – Decreto nº 41448, de 18 de Dezembro de 1957.....	106
3.2. Consequências do Decreto nº 41448 na problemática do medicamento em Portugal.	116
3.3. Caso Lipocina: o “benefício de uma tragédia”?.....	123

4. A reorganização da Indústria Farmacêutica nacional e suas implicações (anos 60 – anos 70 do século XX).....	139
III. Influência da adesão de Portugal à CEE na problemática do medicamento em Portugal. O caso específico de AIM.....	151
5. A Europa do Medicamento. Nascimento e evolução do estatuto jurídico do medicamento na Europa (1965 – 2015). O caso específico de AIM.	153
5.1. A 1ª fase da Europa do Medicamento (1965-1990). Harmonização administrativa e técnico-científica.	163
5.2. A 2ª Fase da Europa do Medicamento (1990 – 2000). Institucionalização do Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos.....	192
5.3. A 3ª fase da Europa do Medicamento (2000 – 2015). A reforma do sistema como resposta aos novos desafios em matéria de política europeia	210
5.4. Recentes desenvolvimentos do sistema regulador europeu	247
5.5. O enquadramento global da avaliação de medicamentos - International Conference on Harmonization of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use - ICH.....	254
6. Criação da Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos e a avaliação de medicamentos em Portugal (anos 70 – anos 90 do século XX). Mudanças e continuidades	263
6.1. A reforma de saúde Gonçalves Ferreira e a dinâmica de avaliação de medicamentos em Portugal	264
6.2. A criação da Direção Geral de Assuntos Farmacêuticos como primeira agência reguladora do medicamento em Portugal.....	282
Recentes desenvolvimentos e conclusões.....	299
Bibliografia.....	311
Arquivos e bibliotecas consultados	311
Lista de revistas científicas e periódicos socioprofissionais e generalistas consultados	311
Nacionais.....	311
Estrangeiros.....	312
Fontes e bibliografia	313

Arquivo do Infarmed	313
Livros, artigos e outras publicações.....	318
Legislação e documentos conexos (por ordem cronológica de publicação).....	374
Legislação nacional.....	374
Legislação da UE e documentos conexos.....	385

Índice de Figuras

Figura 1: Esquema ilustrativo do pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) ao abrigo do Decreto nº 41448, de 18 de Dezembro de 1957. (elaboração própria) 115

Figura 2: Ilustração esquemática do CTD 261

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Evolução da Indústria Farmacêutica em Portugal em número de unidades industriais. 74

Gráfico 2: Evolução da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas *versus* importação de especialidades farmacêuticas em número de unidades seladas. 75

Gráfico 3: Evolução da Indústria Farmacêutica nacional *versus* importação de especialidades farmacêuticas em valores de venda ao público. 77

Gráfico 4: Evolução do número de variedades de medicamentos nacionais e importados registados na CRPQF. 117

Gráfico 5: Evolução da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas *versus* importação de especialidades farmacêuticas, em número de unidades seladas. 118

Gráfico 6: Evolução da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas *versus* importação de especialidades farmacêuticas, em valores de venda ao público..... 119

Gráfico 7: Evolução do número de avaliações e pareceres feitos pela CTNM..... 121

Índice de Tabelas

Tabela 1: Evolução do Procedimento CPMP (1979 – 1987).....	174
Tabela 2: Principais atos normativos publicados no período 1965 – 1990.	191
Tabela 3: Evolução do Procedimento Centralizado (1995 – 2001).....	204
Tabela 4: Evolução do Procedimento de Reconhecimento Mútuo (1995 – 2003).....	207
Tabela 5: Principais atos normativos publicados no período 1990 – 1999.	209
Tabela 6: Evolução do Procedimento Centralizado pós-reforma 2004 (2004 – 2013).	236
Tabela 7: Evolução do Procedimento de Reconhecimento Mútuo/Procedimento Descentralizado entre 2006 e 2014 (Q1+Q2).....	243
Tabela 8: Principais atos normativos publicados no período 2000 – 2015.....	246

Índice de Anexos

Anexo I - Fotografia da fachada do laboratório da CRPQF.

Fonte: Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Fabrico e importação de medicamentos especializados. Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados**. Lisboa: 1948, p.3.

Anexo II - Esquema 1 - Procedimento CPMP ao abrigo da Diretiva 75/319/CEE.

Fonte: elaboração própria.

Anexo III - Formulário de notificação ao CPMP (1981).

Fonte: Commission of the European Communities - COM (81) 363 final. Third Commission report to the Council on the functioning of the Committee for Proprietary Medicinal Products.

Anexo IV - Esquema 2 - Procedimento Multiestados ao abrigo da Diretiva 83/570/CEE.

Fonte: elaboração própria.

Anexo V - Esquema 3 - Procedimento de Concertação ao abrigo da Diretiva 87/22/CEE.

Fonte: elaboração própria.

Anexo VI - Esquema 4 - Procedimento Centralizado ao abrigo do Regulamento (CEE) nº 2309/93.

Fonte: elaboração própria.

Anexo VII - Esquema 5 - Procedimento de Reconhecimento Mútuo ao abrigo da Diretiva 93/39/CEE.

Fonte: elaboração própria.

Anexo VIII - Esquema 6 - Procedimento Centralizado ao abrigo do Regulamento (CE) nº 726/2004.

Fonte: elaboração própria.

Anexo IX - Esquema 7 - Procedimento de Reconhecimento Mútuo/Descentralizado ao abrigo da Diretiva 2004/27/CE.

Fonte: elaboração própria.

Introdução

O medicamento é, atualmente, das matérias mais reguladas pelos governos de países industrializados, em particular da Europa e América do Norte, assumindo essa regulação um caráter não só nacional e europeu, como supranacional e global.

Esta elevada componente regulatória justifica-se desde logo pela ambiguidade do medicamento enquanto produto de saúde e mercadoria, com elevado peso económico, ocupando a Indústria Farmacêutica um lugar de destaque entre as indústrias inovadoras mundiais, contribuindo determinantemente para a balança económica dos países mais ricos e desenvolvidos.

O mercado farmacêutico obedece a uma estrutura muito particular e única que alguns autores chamam de “*four tiered structure*”¹. O médico prescreve mas não consome nem paga, o doente consome mas não paga os medicamentos na sua totalidade, pelo menos a maioria dos medicamentos, e o Estado, através dos sistemas de segurança social, paga os medicamentos mas não os escolhe, nem consome. Os interesses dos consumidores são diretamente afetados pela regulação do medicamento, mas os principais atores do processo regulador são a Indústria Farmacêutica e as agências reguladoras do medicamento².

A utilização de medicamentos ineficazes do ponto de vista terapêutico ou cuja relação benefício/risco seja negativa, acarreta consigo elevado risco para a saúde individual e para a Saúde Pública, para além do desperdício económico-financeiro que representa.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS)³, as principais razões para regular os medicamentos passam pela assimetria de informação existente entre os

¹ MOSSIALOS, Elias; WALLEY, Tom; MRAZEK, Monique - "Regulating pharmaceuticals in Europe: an overview" In Elias Mossialos, Monique Mrazek, Tom Walley. **Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality**. Berkshire: Open University Press. McGraw-Hill Education, 2004b. p. 1-36, p.2.

² ABRAHAM, John; LEWIS, Graham - Harmonising and competing for medicines regulation: how healthy are the European Union's systems of drug approval? **Social Science and Medicine**. 48 (1999), p.1655-1667.

³ OMS- **Por una reglamentación farmacéutica eficaz como garantía de seguridad, eficacia y calidad**. Génève: OMS, 2003.

que prescrevem/dispensam e os consumidores de medicamentos; pela vulnerabilidade dos doentes, que pode levá-los, em situações de desespero a adquirir medicamentos ineficazes ou até mesmo tóxicos; pelo uso incorreto de medicamentos com repercussões negativas para a saúde individual e para a Saúde Pública e pela existência de múltiplos atores e interesses no circuito do medicamento, muitos deles antagónicos.

A regulação do medicamento assenta em vários instrumentos administrativos, emanados por instituições com diferentes poderes reguladores e legislativos (Comissão Europeia, *International Council for Harmonization* (ICH), OMS, entre outras). Para além da legislação e regulamentação farmacêuticas, são de considerar outros instrumentos reguladores, como orientações (*guidelines*) e toda a jurisprudência nacional e comunitária, que no seu conjunto permitem às agências reguladoras de medicamentos alcançar aquele que deve ser o objetivo último da regulação do medicamento, a proteção e a promoção da Saúde Pública.

As bases de uma regulação eficaz incluem a regulamentação de uma série de atividades e passam, nomeadamente, por: autorizações de exercício de atividade em todos os níveis do circuito do medicamento (fabrico, importação, exportação e distribuição); avaliar a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos e emitir a respetiva autorização de introdução no mercado (AIM); proceder às inspeções necessárias a todas as atividades económicas com influência no circuito do medicamento (produtores, importadores, grossistas e retalhistas), inferindo a sua conformidade com os requisitos mínimos de qualidade, estabelecidos oficialmente; regular e supervisionar a qualidade dos medicamentos comercializados; regular a promoção e publicidade dos medicamentos; proceder à vigilância das reações adversas a medicamentos, através dos sistemas de Farmacovigilância e zelar por uma informação independente, eficaz e verdadeira sobre os medicamentos, aos profissionais de saúde e ao público em geral¹.

A noção contemporânea do medicamento encerra em si três dimensões de crucial importância. Falamos das dimensões social, económica e de saúde.

¹ *Idem, Ibid*

A dimensão económica foi a primeira a ser tida em conta, no início do século XX. Por um lado porque os sistemas reguladores não estavam preparados para responder à avalanche de transformações sociais e económicas provocadas pela industrialização do medicamento, operada no final do século XIX e início do século XX. Esta foi uma época em que se desconheciam os efeitos dos medicamentos na sua globalidade. Isto é, efeitos terapêuticos, efeitos secundários e adversos, interações medicamentosas, etc. O mais relevante era compreender o modo de fabrico e proporcionar a melhor produção. Por outro lado, a regulação económica do setor impunha-se porque a Indústria Farmacêutica, afirmando-se continuamente, desempenhava um papel progressivamente mais importante na balança económica dos países desenvolvidos.

Numa segunda fase, a partir dos anos 70/80 do século XX, com especial enfoque nos dias de hoje, a dimensão económica volta a assumir um papel de destaque. Desde logo, pelo peso dos medicamentos nas despesas nacionais de saúde, mas sobretudo por ser o meio mais rápido e fácil de os Governos conseguirem obter uma substancial poupança financeira, via diminuição das participações do Estado no preço dos medicamentos, sobretudo numa fase de crise económica e de falência dos sistemas sociais.

A dimensão social e o reconhecimento da importância do medicamento como dinamizador das políticas sociais em geral, particularmente da política de saúde, começam, também no contexto europeu, na segunda metade do século XX, impulsionadas pelo desenvolvimento dos sistemas de segurança social e posteriormente pela criação de sistemas de saúde de carácter universal. Com efeito, houve uma tendência generalizada para o reconhecimento do direito à saúde como um direito de personalidade, um direito individual, estabelecido com base na definição de uma política de saúde cuja elaboração e execução são da responsabilidade dos Estados, dando início à criação de serviços nacionais de saúde que corporizam esta nova visão social da saúde. A par com o desenvolvimento da política de saúde, houve necessidade de delinear uma política do medicamento assente, desde logo, na garantia de qualidade, segurança e eficácia como medida de defesa da Saúde Pública, sem esquecer a sua dimensão económica.

Na Constituição da República Portuguesa o Direito à Saúde está plasmado no art.º 64º (Capítulo II – Direitos e deveres sociais) e estabelece categoricamente que “Todos

têm direito à proteção da saúde e o dever de a defender e promover.”. No que ao medicamento e outros produtos de saúde diz respeito, o mesmo artigo estabelece que “3. Para assegurar o direito à proteção da saúde, incumbe prioritariamente ao Estado: (...) e) Disciplinar e controlar a produção, a distribuição, a comercialização e o uso dos produtos químicos, biológicos e farmacêuticos e outros meios de tratamento e diagnóstico.”¹.

A preocupação com a dimensão de saúde do medicamento surge, a nível internacional, impulsionada pelo desastre da Talidomida (anos 50/60 do século XX), que representa o início dos rigorosos sistemas reguladores em vigor nos dias de hoje, assentes em três pilares fundamentais: a qualidade, a segurança e a eficácia. Esta tríade passou então a ditar a regulação do medicamento e a sua evolução nas décadas seguintes, caracterizando a Era Moderna de regulação do medicamento².

Na realidade, quando olhamos para a história da regulação do medicamento concluímos que muitos sistemas reguladores surgiram na sequência de acidentes tóxicos provocados por medicamentos, crises reguladoras que põem em causa os sistemas reguladores vigentes e que acabam por abrir janelas de oportunidade à implementação de reformas³.

Foi assim nos Estados Unidos da América (EUA) quando em 1937 o desastre do “elixir de sulfanilamida” despertou para a necessidade de estabelecer normas de regulação sobre os medicamentos e levou à publicação do *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* em 1938. Com a publicação deste diploma os medicamentos, que até então tinham “apenas” de fazer provas de qualidade (*Pure Food and Drug Act* – 1906), passaram a ter de fazer provas de segurança antes de serem introduzidos no mercado,

¹ **Constituição da República Portuguesa. VII Revisão Constitucional (2005)**. 1976.

² ABRAHAM, John - Drug safety and the safety of patients: the challenge to medicine and health from permissive expert risk assessments of triazolam (Halcion). **Health, Risk and Society**. 4: 1 (2002a), p.19-29, p.20.

³ Sobre esta temática veja-se DEMORTAIN, David - From drug crises to regulatory change: The mediation of expertise. *Ibid.*10: (2008), p.37-51, que analisa o processo de criação de consensos entre as diferentes partes envolvidas no processo de regulação, tomando como estudo de caso os sistemas de vigilância de medicamentos pós-comercialização, mais precisamente o caso Cerivastatina (2001).

sendo a partir de então que nasce o que hoje conhecemos como a Fase I dos Ensaio Clínicos¹.

Também em Portugal assistimos, na década de 50 do século XX, a um importante ponto de viragem na regulação do medicamento. O caso Lipocina, um acidente tóxico ocorrido com um medicamento antibiótico, ocorrido no Fundão em 1955, parece ter sido determinante para a publicação do Decreto nº 41448, de 18 de dezembro de 1957, tal como vamos procurar demonstrar neste trabalho. Seguindo o modelo norte-americano, a partir desse momento todos os medicamentos, nacionais e estrangeiros, passaram a ter de fazer provas de qualidade, segurança e eficácia, antes de serem introduzidos no mercado, sendo mesmo um diploma pioneiro a nível europeu.

Em França, em 1957, cerca de cem pessoas morreram e outras tantas ficaram com deficiências motoras graves após administração de *Stalidon*[®], um medicamento utilizado no tratamento de furunculoses e em cuja formulação tinha havido um erro. Como consequência direta deste acidente, as autoridades de saúde francesas publicaram nova regulamentação de medicamentos em 1959. Os produtores de medicamentos passaram a ter de fazer provas prévias de qualidade, segurança e eficácia.

Ainda assim, o maior impulsionador de leis do medicamento no século XX foi, sem dúvida, o desastre da Talidomida. A Talidomida era um medicamento sedativo que mostrou ter propriedades antieméticas nos primeiros meses de gravidez e poucos efeitos tóxicos nos ensaios clínicos realizados. Foi introduzida no mercado alemão em 1956 pela firma *Chemie Grunenthal*[®], sob o nome comercial de Contergan, e até ao final dos anos 50 do século XX estava comercializada em mais de quarenta países, por cerca de catorze empresas diferentes. A sua introdução no mercado foi um sucesso e foram precisos vários anos para que se associasse o medicamento às graves deficiências com que milhares de crianças, cujas mães tinham tomado o medicamento, nasceram.

Este acontecimento representa um ponto de viragem na história da regulação do medicamento, assumindo uma importância fulcral e internacionalmente reconhecida. Há claramente, na história da regulação do medicamento, um pré e um pós Talidomida.

Na fase pré-Talidomida, o protagonismo da regulação farmacêutica era assumido pelo farmacêutico, mais precisamente via regulação do exercício profissional. A regulação do medicamento impunha-se do ponto de vista económico e o farmacêutico,

¹ TEIXEIRA, Frederico – “Aspectos históricos da Farmacovigilância” In Maria, Vasco A. **Farmacovigilância em Portugal**. Lisboa: Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, 2003, p.24.

ocupando desde sempre um importante papel no seio da comunidade, era o profissional científica e tecnicamente apto a garantir a qualidade do medicamento. Por este motivo, a regulação da qualidade dos medicamentos era feita via regulação do exercício profissional farmacêutico.

Se até então as autoridades se preocupavam essencialmente com a qualidade e, em alguns casos (EUA, Portugal, França e norte da Europa), com a segurança dos medicamentos, com o desastre da Talidomida há um reforço dos mecanismos de avaliação da eficácia e da vigilância de medicamentos pré e pós comercialização. Foi precisamente na sequência do desastre da Talidomida que vários países criaram sistemas reguladores do medicamento assentes em autorizações pré-comercialização, seguindo portanto o modelo norte-americano, também ele resultante de uma crise com um medicamento¹.

O desastre da Talidomida denunciou a lacuna existente ao nível da regulação de medicamentos e a inadaptação legislativa e regulamentar à industrialização do medicamento. Apesar de ter posto em causa os sistemas de avaliação da segurança dos medicamentos, a verdade é que abriu uma janela de oportunidade à inclusão de critérios de demonstração de eficácia nos processos de avaliação de medicamentos, para além de ter contribuído para um reforço dos mecanismos de avaliação da qualidade e segurança.

A tríade qualidade, segurança e eficácia passa a ditar as leis reguladoras do medicamento. A avaliação científica destes parâmetros, feita pela mão das agências reguladoras nacionais, que a nível europeu começam a proliferar nos anos 70 do século XX, passa a condicionar a entrada de medicamentos no mercado.

As primeiras reações a este desastre, deram-se a nível nacional com a elaboração pela primeira vez, ou o endurecimento das normas regulamentares sobre o medicamento. Isto é, a maior parte dos países em que já era obrigatória uma licença prévia de comercialização reforçaram as exigências regulamentares e os mecanismos de controlo e aqueles que não tinham estabelecido a obrigatoriedade de licenças prévias de comercialização introduziram sistemas reguladores baseados na comprovação da qualidade, segurança e eficácia, indo para além do simples registo formal.

¹ Os acidentes tóxicos com medicamentos criam uma crise de confiança do público nos medicamentos e que leva a uma regulação oficial baseada no risco que apresentam para a sociedade. Já a regulação económica, a par com a criação de instituições de regulação de mercado, feita para áreas como as telecomunicações e eletricidade, por exemplo, não surge como consequência de crises de confiança, mas antes para contrariar a monopolização dos mercados.

Nos EUA foi revisto o *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* de 1938 (emendas de *Kefauver-Harris* - 1962). Foram reforçados os mecanismos de demonstração da segurança dos medicamentos e reconhece-se, pela primeira vez, a necessidade de demonstrar a eficácia dos medicamentos antes da sua entrada no mercado. Diga-se aliás, que estas emendas e as consequentes imposições regulamentares, emanadas pela *Federal Food and Drug Administration* (FDA¹), geraram uma acesa discussão nas décadas seguintes, com muitos autores e companhias farmacêuticas a alegarem que estas exigências iriam condicionar a inovação farmacêutica em plena revolução terapêutica².

No Reino Unido optou-se por um sistema voluntário de autorização de introdução de medicamentos no mercado, baseado nos pareceres do *Committee on Safety of Drugs* (CSD), criado em 1963. Este sistema só veio tornar-se obrigatório em 1968 com a publicação do *Medicines Act 1968*.

Por sua vez, a OMS, que até aqui se preocupava de forma limitada com os medicamentos, faz uma série de recomendações, alertando para a necessidade de criar sistemas de vigilância e monitorização dos efeitos secundários associados ao consumo de medicamentos. Estas orientações culminam com a ratificação, na 16ª Assembleia Mundial de Saúde, da resolução WHA 16.36 que reafirmou a necessidade de estabelecer mecanismos que permitissem a rápida deteção e disseminação de informação no que respeita às reações adversas a medicamentos e que leva, em 1968, à implementação do *WHO Pilot Research Project for International Drug Monitoring* que representa o nascimento da Farmacovigilância.

Se numa primeira fase os países responderam ao desastre da Talidomida a um nível nacional, até porque ainda não estava devidamente estabelecida a integração europeia, em 1965 a então Comunidade Económica Europeia (CEE) responde a esta tragédia com a publicação da primeira diretiva sobre especialidades farmacêuticas (Diretiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de janeiro relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades

¹ Atualmente, *U.S. Food and Drug Administration*.

² Veja-se a este propósito **Review Panel on Drug Regulation. Interim reports**. 1977.

farmacêuticas¹), dando início ao quadro legislativo europeu em matéria de medicamentos, conhecido como Europa do Medicamento e que determinou, naturalmente, a evolução do estatuto jurídico do medicamento em cada um dos Estados-membros.

Se até aqui o farmacêutico assumia o papel central de atenção do legislador ao garantir a qualidade do medicamento, na fase pós-Talidomida o protagonismo passa a ser assumido pelo medicamento em si. A regulação do exercício profissional e as reformas do ensino farmacêutico tentam pois adaptar-se a esta nova realidade².

O desenvolvimento científico e tecnológico operado na segunda metade do século XX, a regulamentação e a normalização do fabrico, da distribuição, dos ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização, a par com a globalização normativa, regulamentar

¹ Conselho - Diretiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de janeiro de 1965 relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas. JO nº 369 de 09 de fevereiro de 1965. p. 18-22.

² Não é objetivo deste trabalho falar sobre a História da Farmácia (profissão e ensino) e do medicamento em Portugal. Sobre estes temas vejam-se os trabalhos de referência na área, de João Rui Pita: PITA, João Rui; BROJO, A. Pinho de - O conceito de farmácia em Portugal. Resenha histórica. **Revista Portuguesa de Farmácia**. XLV: 1 (1995), p.31-40; PITA, João Rui - A farmácia em Portugal: de 1836 a 1921. Introdução à sua história. Parte I Ensino farmacêutico e saúde pública - formação e actividade dos farmacêuticos portugueses. **Revista Portuguesa de Farmácia**. XLIX: 1 jan./fev./mar. (1999a), p.11-20; PITA, João Rui - A Farmácia em Portugal: de 1836 a 1921. Introdução à sua história. Parte II. Exercício profissional, industrialização do medicamento e literatura farmacêutica. **Revista Portuguesa de Farmácia**. 49: 2 abril/maio/junho (1999b), p.61-70; PITA, João Rui - "Sanitary normalization in Portugal. Pharmacies, Pharmacopeias and medicines (19th-20th centuries)" In **Papers presented at the seminar "European health and social welfare policies"**. Phoenix - European Thematic Network on Health and Social Welfare Policy, 2002; PITA, João Rui- **Ciências Médico Farmacêuticas e Normalização Social (1900 - 1950): Separata das Actas do Colóquio - 2 a 5 de abril de 2003 Portugal-Brasil-Uma Visão Interdisciplinar do Século XX**. Coimbra, 2003; PITA, João Rui - "Dos manipulados à indústria dos medicamentos - ciência e profissão farmacêutica em Portugal (1836 - 1921)" In **História ecológico-institucional do corpo**. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2006. p. 29-50.

Para a história da Indústria Farmacêutica em Portugal vejam-se os trabalhos de J.P. Sousa Dias:DIAS, José Pedro Sousa - A Formação da Indústria Farmacêutica em Portugal: os primeiros laboratórios (1890-1914). **Revista da Ordem dos Farmacêuticos**. XLIII: 4 (1993), p.47-57; DIAS, José Pedro Sousa - Contributo para um dicionário das empresas da indústria farmacêutica portuguesa na primeira metade do Século XX. **Medicamento, História e Sociedade**. VI: (1997), p.1-12.

Para a história da saúde e dos sistemas de saúde vejam-se os trabalhos de Gonçalves Ferreira e Jorge Simões: FERREIRA, F. A. Gonçalves - **História da saúde e dos serviços de saúde em Portugal**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1990; SIMÕES, Jorge (coord.) - **30 anos do Serviço Nacional de Saúde: um percurso comentado**. Coimbra: Almedina, 2010.

e institucional ditaram a evolução da regulação do medicamento nas décadas seguintes como garante da proteção e promoção da Saúde Pública.

Neste trabalho procuramos traçar o processo histórico de cientificação de medicamentos em Portugal entre 1940 e 1990, tomando como estudo de caso a evolução técnico científica ao nível dos procedimentos de AIM. Esta análise teve como pano de fundo as vertentes normativa e institucional pelo que acaba por fazer simultaneamente a história legislativa e regulamentar de uma parte considerável do setor do medicamento em Portugal¹.

Escolheu-se esta cronologia pois 1940 corresponde ao ano de criação da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos (CRPQF), que surgiu como a primeira instituição de regulação económica do setor, e 1991 o ano de publicação do primeiro Estatuto do Medicamento, Decreto-lei nº 72/91, de 8 de Fevereiro², que representa a incorporação definitiva de Portugal no contexto europeu de avaliação de medicamentos e cuja análise detalhada ficará para uma investigação futura em que nos propomos estudar a influência da adesão à CEE na regulação do medicamento em Portugal, também sob o ponto de vista normativo e institucional e tendo como estudo de caso os processos de AIM.

A tese encontra-se dividida em III partes que integram 6 capítulos. Esta divisão justificou-se pelo facto de termos concluído a existência de três fases na história da regulação do medicamento em Portugal.

Neste trabalho vamos debruçar a nossa atenção na 1ª e 2ª fases da história da regulação do medicamento em Portugal. O projeto inicial do trabalho agora apresentado previa analisar toda a história regulamentar e institucional do medicamento em Portugal (1940-2010). No entanto, dada a elevada quantidade de matéria, a sua complexidade e

¹ Note-se que legislação e regulação não são a mesma coisa e as diferenças tornam-se particularmente importantes quando falamos do setor farmacêutico: ““Legislation” refers specifically to the creation of new laws. These laws may be passed by the appropriate process at any level of government (...). Regulations, on the other hand, are the rules established by an agency which interprets the law.”. Cfr. WORTHEN, Dennis B. - Pharmaceutical legislation: An historical perspective. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**. 10: 1 (2006), p.20-28. p.20-21.

² Ministério da Saúde - Decreto-lei nº 72/91, de 8 de fevereiro de 1991 que regula a autorização de introdução no mercado, o fabrico, a comercialização e a comparticipação de medicamentos de uso humano. Diário da República, I-A Série, Nº 33, de 8 de fevereiro de 1991. p. 618-634.

originalidade e a inexistência de trabalhos semelhantes em Portugal, fomos forçados a encurtar a cronologia para 1940 – 1991. A história da regulação do medicamento em Portugal no período pós-adesão comunitária é, por si só, merecedor de um trabalho detalhado e individual.

Pretendeu-se com esta alteração, realizar uma investigação mais detalhada e que versasse as várias temáticas afetas à regulação do medicamento em Portugal, mais precisamente no que respeita à evolução dos procedimentos de avaliação e autorização de medicamentos.

Assim, a Parte I (Cap. 1 e 2) trata a 1ª fase de regulação do medicamento em Portugal; a Parte II (Cap. 3 e 4) a 2ª fase de regulação e a Parte III (Cap. 5 e 6) o final da 2ª fase e o início da 3ª fase de regulação do medicamento em Portugal, lançando as bases a uma futura investigação.

No Capítulo 1 descrevemos os primórdios da regulação do medicamento industrializado em Portugal, em jeito de contextualização da criação da CRPQF em 1940, profundamente analisada no Capítulo 2.

Assim, no Capítulo 1 começamos por descrever as primeiras tentativas de regulação e de garantia de qualidade do medicamento industrializado, via regulação do exercício profissional farmacêutico, procurando demonstrar que, à semelhança do que aconteceu noutros países, também em Portugal a motivação oficial passava pela regulação económica do setor, característica da 1ª fase de regulação do medicamento.

O Capítulo 2 refere-se à criação da CRPQF, ainda durante a 1ª fase de regulação do medicamento em Portugal. Começamos por falar da instituição em si, descrevendo as suas competências e atribuições no setor do medicamento, justificando deste modo a visão oficial sobre o medicamento, uma visão economicista voltada para a indústria, a sua defesa e desenvolvimento. Depois de analisarmos as primeiras medidas da instituição dentro do contexto político, passamos então ao ponto central da nossa investigação, ou seja, a descrição e análise dos mecanismos de avaliação de medicamentos. Ainda no Capítulo 2, analisamos o crescimento económico e científico em matéria de medicamentos, procurando concluir acerca dos efeitos da criação da CRPQF e de que modo a política industrial do regime, caracterizada pelo condicionamento industrial, se refletiu na Indústria Farmacêutica nacional.

O Capítulo 3 é dedicado à publicação do Decreto nº 41448 de 18 de dezembro de 1957 que constitui, para nós, o início da 2ª fase da história da regulação do medicamento em Portugal. Procuramos desde logo demonstrar as inovações trazidas por este diploma, recorrendo para isso a um processo de ‘Pedido de Autorização de Nova Especialidade Farmacêutica’, hoje conhecido como AIM, recolhido no arquivo do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed). Ainda no mesmo capítulo defendemos o carácter pioneiro deste diploma e concluimos, com base em dados estatísticos, acerca da sua influência no circuito nacional de avaliação de medicamentos e no mercado farmacêutico em geral. Terminamos este capítulo com o Caso Lipocina, procurando justificar a sua influência na publicação do Decreto nº 41448.

Do conhecimento que temos descreve-se pela primeira vez num trabalho académico detalhadamente o caso em si e o processo de tribunal, ambos exemplificativos da forma de olhar o medicamento e das bases em que assentava a regulação do medicamento em Portugal em meados do século XX. Para além da importância histórica deste acontecimento, ele prova a lacuna existente ao nível da fiscalização de medicamentos e a inoperacionalidade da instituição com a tutela sanitária do medicamento, a Direção Geral de Saúde (DGS).

Refira-se a este propósito que a investigação deste caso foi particularmente difícil pelo facto de ter ocorrido numa época de censura jornalista. Procurou-se ainda consultar o arquivo do Tribunal do Fundão, onde decorreu a instrução do processo e a leitura da sentença, mas não foi possível encontrar qualquer informação acerca deste caso. Também no arquivo do Infarmed, profundamente analisado no decorrer da investigação, não foi possível encontrar qualquer referência a este caso. Nas dezenas de periódicos médicos e farmacêuticos analisados também não há referências a este caso. Por estes motivos, a nossa investigação debruçou-se no relato dos factos feito por alguns, poucos, periódicos generalistas. Na nossa opinião, este assunto merece melhor atenção, até mesmo pelo interesse que gera na comunidade científica internacional. A investigação a que nos propusemos foi apresentada em reuniões científicas internacionais, onde não só suscitou bastante interesse, como foi reconhecida com um prémio internacional e uma menção honrosa.

No Capítulo 4 falamos sobre o movimento de reorganização da Indústria Farmacêutica nacional que se começou a desenhar ainda no final dos anos 50 do século XX e que vai ditar a política económica e de saúde do medicamento nas décadas seguintes.

No Capítulo 5 descrevemos a evolução do estatuto jurídico do medicamento na União Europeia (UE), pois ele é determinante para o desenrolar de acontecimentos que caracterizam o final da 2ª fase de regulação do medicamento em Portugal e que são descritos no Capítulo 6. Decidimos alargar a nossa cronologia para o Capítulo 5 (1965 – 2015) e analisar toda a evolução da Europa do Medicamento, desde a publicação da primeira diretiva sobre especialidades farmacêuticas em 1965 até à última reforma do sistema operada em 2004 e suas consequências. À semelhança do que foi feito para os outros capítulos, o elemento central da nossa análise e estudo passou pelos procedimentos de autorização e avaliação de medicamentos. Pretende-se deste modo lançar as bases de uma investigação futura, em que será estudada a 3ª fase da regulação do medicamento em Portugal e portanto analisada a influência da adesão de Portugal à CEE na avaliação de medicamentos em Portugal, tema em que já vimos trabalhando com alguns resultados apresentados em reuniões científicas.

No Capítulo 6 descrevemos a criação da Direção Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF) como a primeira tentativa portuguesa de criação de uma agência reguladora do medicamento e analisamos as mudanças e/ou continuidades operadas no sistema de registo e avaliação de medicamentos em Portugal, quer do ponto de vista institucional, quer do ponto de vista legislativo e normativo.

Para a realização deste projeto começámos por estudar e comparar os diplomas reguladores da Farmácia e do medicamento em Portugal entre 1920 e 2006. Interessava para este trabalho analisar os vários diplomas oficiais que disciplinaram não só as instituições com a tutela do medicamento, mas também a própria avaliação e registo de medicamentos em Portugal. Neste contexto analisaram-se também os diplomas reguladores do exercício profissional farmacêutico, sobretudo para a 1ª fase de regulação, pois como referimos, nesta fase o farmacêutico assumia um papel de destaque na garantia de qualidade dos medicamentos.

O objetivo passava por analisar as competências, atribuições e poderes de cada uma das instituições com a tutela do medicamento em cada uma das fases, compreender a dinâmica de avaliação e registo de medicamentos e perceber de que forma se influenciavam reciprocamente.

Por forma a avaliar a repercussão prática dos vários diplomas e a contextualizar as medidas regulamentares e legislativas com o quadro científico, político, social e profissional, analisaram-se cronologicamente (1920 – 2005), a par com outras publicações impressas, vários periódicos nacionais e estrangeiros, com especial destaque para os mais relevantes do ponto de vista científico e socioprofissional. Os resultados desta investigação foram de especial importância, uma vez que permitiram concluir acerca dos efeitos práticos da regulamentação do setor e contextualizá-la social, económica, política e cientificamente. Além disso, permitiram identificar as várias correntes de opinião em função dos interesses de cada um dos setores de atividade afetos ao setor do medicamento.

A investigação nas fontes impressas estrangeiras permitiu ainda estabelecer um paralelismo e contextualizar os modelos de avaliação de medicamentos em Portugal com os diferentes modelos estrangeiros. Esta investigação mostrou-se particularmente útil e frutífera para o estudo da evolução do estatuto jurídico do medicamento na Europa.

Para além das fontes impressas, realizou-se uma investigação profunda no arquivo do Infarmed, peça fundamental da investigação a que nos propúnhamos. Foram consultadas dezenas de caixas de arquivo entre janeiro de 2012 e junho de 2013. Visualizaram-se e recolheram-se milhares de documentos que foram depois organizados cronologicamente e devidamente analisados. Note-se que o arquivo do Infarmed está organizado em caixas, muitas delas sem catalogação e cujo conteúdo nem sempre está devidamente identificado. Por este motivo a investigação fez-se analisando individualmente todos os documentos inseridos nas caixas, sob pena de se perder informação importante para o nosso projeto. Esta investigação, ao que sabemos inédita em Portugal, pelo menos com a profundidade com que aqui foi feita, foi determinante para perceber a verdadeira dinâmica de avaliação de medicamentos, a evolução do sistema de garantia de qualidade de medicamentos em Portugal, mas também para compreender a orgânica das várias instituições envolvidas no circuito do medicamento e as suas competências e atribuições. Além disso, foi crucial para compreender a visão

oficial e as políticas empreendidas em cada uma das fases, importante sobretudo se atendermos a que a nossa cronologia abrange uma importante fase do regime vivido em Portugal antes da revolução do 25 de abril de 1974, motivo pelo qual a investigação nas fontes impressas nem sempre era reveladora da verdade dos factos, ou omitia muitas realidades.

Na verdade, a investigação levada a cabo nos periódicos tinha sido determinante para compreender a estrutura básica o sistema do medicamento em Portugal, mas ao mesmo tempo tinha levantado novos problemas e questões para os quais não encontrávamos resposta nas fontes impressas, desde logo por também não existirem muitos trabalhos nesta área em Portugal.

Procurou-se ainda consultar o arquivo da Associação Nacional de Farmácias (ANF), sucessora do Grémio Nacional das Farmácias (GNF), bem como o arquivo da Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA), sucessora do Grémio dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas. Por motivos alheios à nossa vontade, nomeadamente, o facto de estes espólios não estarem devidamente organizados arquivisticamente, esta consulta não foi concretizada.

Para além do referido arquivo do Infarmed, a investigação decorreu na Biblioteca Geral da Universidade de Coimbra (BGUC), na Biblioteca das Ciências da Saúde da mesma Universidade (BCSUC), na Biblioteca Nacional de Portugal (BNP), em Lisboa, na Biblioteca do Infarmed, na Biblioteca Municipal de Coimbra, na Biblioteca do Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX da Universidade de Coimbra – CEIS20 e no Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos.

Este trabalho pretende preencher uma importante lacuna na História da Farmácia e da Ciência em Portugal, onde não conhecemos nenhum trabalho que trate o tema da história da avaliação e registo de medicamentos com a mesma profundidade a que nos propomos. Algumas tentativas foram feitas, nomeadamente por António Groen-Duarte e Isabel Abreu¹, mas, dada a sua natureza, são trabalhos menos detalhados e que não focam determinados pontos fulcrais da história da regulação do medicamento, como

¹ DUARTE, António Groen; Isabel Abreu (Coords.) - **INFARMED 15 anos: olhar o passado, projectar o futuro**. Lisboa: INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. - Ministério da Saúde, 2008.

sejam os contextos político, económico e científico da criação das diferentes instituições e a política do medicamento operada em cada uma das fases e que determina, necessariamente, a regulação em geral e a avaliação e registo de medicamentos em particular.

Esta lacuna é incompreensível, sobretudo se analisada no contexto internacional onde existem vários trabalhos e grupos de investigação que estudam estas temáticas. Refiram-se os trabalhos de John Griffin¹, de Elias Mossialos², de Sebastian Krapohl³ e de Rodriguez Nozal⁴, para citar apenas alguns. No que respeita às teses de doutoramento nesta área vejam-se as teses da Faculdade de Direito da Universidade de Granada⁵, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Barcelona⁶ e da Faculdade de Direito da Universidade de Navarra⁷, entre outras¹.

¹ GRIFFIN, J.P. - Venetian treacle and the foundation of medicines regulation. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 58: 3 (2004), p.317-325; GRIFFIN, John P. - "History of drug regulation in the UK" In Griffin, John P. **The Textbook of Pharmaceutical Medicine**. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell. BMJ Books, 2009. p. 413-443.

² MOSSIALOS, Elias; MRAZEK, Monique; WALLEY, Tom - **Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality**. Berkshire: Open University Press, 2004a.

³ GEHRING, Thomas; KRAPOHL, Sebastian- **Single Market Regulation Between Technocratic Independence and Political Control: The European Agency For The Evaluation of Medicinal Products and The Authorisation of Pharmaceuticals**. BACES Discussion Paper, N°4, 2004.; GEHRING, Thomas; KRAPOHL, Sebastian - Supranational regulatory agencies between independence and control: the EMEA and the authorization of pharmaceuticals in the European Single Market. **Journal of European Public Policy**. 14: 2 (2007), p.208-226.; KRAPOHL, Sebastian - Credible Commitment in Non-Independent Regulatory Agencies: A Comparative Analysis of the European Agencies for Pharmaceuticals and Foodstuffs. **European Law Journal**. 10: 5, Setembro (2004), p.518-538; KRAPOHL, Sebastian - Thalidomide, BSE and the single market: An historical-institutionalist approach to regulatory regimes in the European Union. **European Journal of Political Research**. 46 (2007), p.25-46; KRAPOHL, Sebastian - **Risk Regulation in the Single Market. The Governance of Pharmaceuticals and Foodstuffs in the European Union**. Hampshire: Palgrave Macmillan, 2008.

⁴ NOZAL, Raúl Rodriguez - Orígenes, desarrollo y consolidación de la industria farmacéutica española (ca. 1850-1936). **Asclepio** LII 1(2000), p.127 – 159; NOZAL, Raul Rodríguez - Del pasado al presente. El medicamento industrial: el rostro de la revolución terapéutica. **Eidon Revista de la Fundación de Ciencias de la Salud**. 30, Marzo-Junio (2009), p.59-64; NOZAL, Raul Rodríguez; BUENO, Antonio Gonzalez - **Entre el arte y la técnica: los orígenes de la fabricación industrial el medicamento**. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 2005.

⁵ BAES, Celine- **El uso racional del medicamento. Fundamento de la intervención administrativa en el sector farmacéutico**. Universidad de Granada, 2010. Tesis Doctoral; SÁENZ, Francisco Miguel Bombillar- **Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la unión europea**. Universidad de Granada, 2010. Tesis Doctoral.

⁶ CARDÓ, María Rosa Buhigas i- **Evolución de la calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España en base a las exigencias de la normativa del registro farmacéutico. Desde 1850 hasta la situación actual**. Universitat de Barcelona, 2012. Tesis Doctoral.

⁷ ORTIZ, Alejandro Silva- **El régimen de autorización de nuevos medicamentos en estados unidos de américa y la unión europea**. Universidad de Navarra, 2011. Tesis Doctoral.

À medida que o conhecimento científico evolui, a par com o aparecimento de novas ameaças à Saúde Pública, quer sejam elas naturais (novas doenças, epidemias e pandemias), ou criminais (bioterrorismo, contrafação de medicamentos), assim tem de evoluir a regulação do medicamento e do setor farmacêutico em geral, pelo que é oportuno refletir como foi construída a política do medicamento em Portugal, mais precisamente os procedimentos de avaliação de medicamentos.

Não se pretende neste trabalho proceder a uma análise jurídica da legislação farmacêutica existente e da sua evolução. O objetivo deste trabalho passa por descrever a evolução nacional e comunitária em matéria de regulação do medicamento, tendo como elemento central de análise a avaliação de medicamentos em Portugal e contextualizando-a do ponto de vista normativo e institucional.

¹ BAUSCHKE, Rafael- **The Effectiveness of European Regulatory Governance: The Case of Pharmaceutical Regulation**. Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2010. Tese de Doutoramento.

I. A 1ª fase de regulação do medicamento em Portugal (anos 20 – anos 50 do século XX). Dimensão económica

1. Primórdios da regulação do medicamento industrializado em Portugal (anos 20 – anos 40 do século XX)

A segunda metade do século XIX e o século XX caracterizam-se por alterações profundas na Farmácia, quer enquanto profissão quer enquanto ciência¹. A Farmácia teve de se adaptar à evolução de ciências afins como a Química, a Biologia, a Botânica ou a Bacteriologia, ao desenvolvimento da técnica enquanto consequência da industrialização do medicamento, mas também destacar-se no quadro das políticas sanitárias emergentes².

Este foi um período muito fértil para a Farmácia do ponto de vista técnico-científico, com a descoberta ou isolamento de novos princípios ativos, a utilização de novas formas farmacêuticas e a implementação e/ou solidificação da Indústria Farmacêutica. As primeiras Indústrias Farmacêuticas portuguesas surgem precisamente nesta época, algumas com origem na farmácia de oficina e outras criadas desde logo como Indústrias Farmacêuticas³.

Assiste-se, também em Portugal, a uma tentativa de normalização da Farmácia com principal enfoque na produção de medicamentos, no controlo das matérias-primas, na uniformização das Farmacopeias oficiais e no exercício da profissão⁴.

As várias alterações científicas e socioprofissionais originaram novos problemas do ponto de vista regulamentar para os quais não havia respostas oficiais. O próprio ensino farmacêutico não dava resposta a esta avalanche de acontecimentos encabeçada pela industrialização do medicamento. Começa portanto a ser clara a necessidade de regulamentar e normalizar a produção de medicamentos, o controle das matérias-primas, a importação e exportação de medicamentos, o exercício profissional e o próprio ensino farmacêutico.

¹ Para compreender o conceito de farmácia em Portugal Cfr. PITA, João Rui; BROJO, A. Pinho de - O conceito de farmácia em Portugal. Resenha histórica, *op.cit.*

² PITA, João Rui - "Sanitary normalization in Portugal. Pharmacies, Pharmacopeias and medicines (19th-20th centuries)", *op.cit.*

³ DIAS, José Pedro Sousa - Contributo para um dicionário das empresas da indústria farmacêutica portuguesa na primeira metade do Século XX, *op.cit.*

⁴ PITA, João Rui - "Sanitary normalization in Portugal. Pharmacies, Pharmacopeias and medicines (19th-20th centuries)", *op.cit.*

Todas estas preocupações foram discutidas no 1º Congresso Nacional de Farmácia realizado entre 15 e 18 de dezembro de 1927 na sede da Sociedade Farmacêutica Lusitana. Foram abordadas várias matérias relacionadas com o medicamento, nomeadamente questões relacionadas com a falsificação, o preço, condições de produção, importação e exportação. Entre outros temas, foi também debatido o exercício ilegal da profissão farmacêutica, o selo das especialidades farmacêuticas e a desregulamentação do exercício profissional¹.

A industrialização do medicamento, aliada às modificações verificadas no campo das ciências afins da Farmácia, levou a alterações profundas no exercício da profissão, que exigiam respostas rápidas a vários níveis. A própria Indústria Farmacêutica portuguesa precisava de dar resposta e de se adaptar à evolução técnica e terapêutica que se vinha operando. Porém, esta adaptação constituía um forte desafio e eram vários os motivos de preocupação da Indústria Farmacêutica nacional. Se por um lado não havia em Portugal uma forte tradição da Indústria Química, onde a Indústria Farmacêutica ia buscar as suas raízes, como acontecia em países como a Alemanha, por outro não havia uma preparação técnica e científica ao nível dos recursos humanos que conseguisse fazer face às mudanças em curso².

A regulamentação do exercício profissional, da produção e comércio de medicamentos, da importação e exportação de medicamentos era reclamada pelos corpos dirigentes da classe farmacêutica e pela classe em geral.

Fruto de todas as alterações referidas e também pelo surgimento de novos intervenientes no circuito do medicamento - como era o caso dos grossistas, intermediários entre a indústria e a farmácia - a industrialização do medicamento gerou uma grave crise na Farmácia portuguesa, com principal reflexo no exercício da

¹ Para um estudo mais profundo sobre o 1º Congresso Nacional de Farmácia Cfr. PITA, João Rui - Primeiro Congresso Nacional de Farmácia - 60 anos depois. **Boletim da Faculdade de Farmácia de Coimbra**. 10: 2 Jul.-Dez. (1986), p.59-82, *op.cit.*; PITA, João Rui - "O primeiro Congresso Nacional de Farmácia (1927). A solidariedade e mutualismo farmacêutico no início do século XX" In Machado, Fernando Augusto, [et al.]. **Caminhos de cultura em Portugal. Homenagem ao Professor Doutor Norberto Cunha**. V.N. Famalicão: Húmus, 2010b. p. 199-212. Nestes trabalhos o autor descreve as várias temáticas discutidas no Congresso, enquadrando-as no período histórico, mas também socioprofissional e técnico-científico da Farmácia em Portugal.

² PITA, João Rui - "A farmácia na I República" In **Corpo. Estado, memória e sociedade no tempo da I República**. Lisboa: Centenário da República 1910, 2010a. p. 85-96.

profissão. O mercado nacional era invadido por especialidades farmacêuticas nacionais e estrangeiras, com o progressivo abandono da manipulação na farmácia. A atividade grossista ia-se implementando contra a vontade da classe farmacêutica, ao mesmo tempo que as drogarias exerciam formas de concorrência desleal para com as farmácias.

À concorrência desleal, praticada essencialmente pelas drogarias e pelos grossistas, “coveiro do farmacêutico”¹, deve juntar-se a invasão das especialidades farmacêuticas nacionais e estrangeiras, a forte publicidade aos medicamentos, consequência natural da industrialização do medicamento, a falta de fiscalização do exercício profissional e do cumprimento da legislação em vigor e a inexistência de normas reguladoras da importação de medicamentos, que no conjunto contribuíram para uma grave crise socioprofissional e económica da Farmácia em Portugal.

Muitas destas questões foram debatidas ao longo de grande parte do século XX. Algumas viram resolução na segunda metade do século, em pleno Estado Novo². Outras foram perdendo atualidade graças à evolução característica da profissão.

1.1. A regulação do exercício profissional farmacêutico como garantia de qualidade dos medicamentos – anos 20 do século XX

Prova inequívoca da crise da Farmácia portuguesa no início do século XX é a publicação de três decretos reguladores do exercício da profissão no espaço de cinco anos. São eles o Decreto nº 9431, de 16 de fevereiro de 1924³, alterado pelo Decreto nº 13470, de 18 de abril de 1927⁴, por sua vez alterado pelo Decreto nº 17636, de 21 de novembro de 1929⁵.

¹ TEIXEIRA, Adolfo - O grossista coveiro do Farmacêutico. **O Monitor de Farmácia**. VI: 133 (1935), p.1.

² Sobre o Estado Novo vejam-se as seguintes obras de referência: ROSAS, Fernando - **História de Portugal - O Estado Novo (1926 - 1974)**. Direção de José Mattoso. Vol. XIII. Círculo de Leitores, 2008; ROSAS, Fernando - **História de Portugal - O Estado Novo (1926 - 1974)**. Direção de José Mattoso. Vol. XIV. Círculo de Leitores, 2008; TORRALBA, Luís Reis - **Estados Novos - Estado Novo**. . 2 vols. 2ª ed. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2009.

³ Ministério do Trabalho - Decreto nº 9431 que regula o exercício da profissão farmacêutica. Diário do Governo, I Série, nº 36, de 16 de fevereiro de 1924. p. 292-293.

⁴ Ministério da Instrução Pública - Direção Geral de Saúde - Decreto nº 13470, de 18 de abril de 1927 que regula o exercício da profissão farmacêutica. Diário do Governo, I Série, nº 77, de 18 de abril de 1927. p. 570-572.

⁵ Ministério do Interior - Decreto nº 17636, de 21 de novembro de 1929 que regula o exercício da arte de farmácia. Concede vantagens aos ajudantes de farmácia que pretendam cursar a respectiva licenciatura. Diário do Governo, I Série, nº 268, de 21 de novembro de 1929. p. 2378-2380.

Estes decretos, mesmo que sujeitos a alterações, mantiveram-se em vigor cerca de quatro décadas, tendo sido revogados apenas em 1968 pelo Decreto nº 48547, de 27 de agosto de 1968¹.

O preâmbulo do Decreto nº 9431 denota a preocupação oficial para com a situação que se vivia na classe farmacêutica:

“O exercício da profissão farmacêutica andava eivado de tais abusos e irregularidades, tão atentatórios da saúde pública como de interesses legítimos, que reclamações instantes têm subido aos poderes públicos para que se ponha côbro aos desmandos cometidos.”²

A principal linha condutora deste diploma era assim a regulação do exercício da profissão e a normalização de alguns aspetos do comércio de medicamentos. O objetivo primordial passava por acabar com a concorrência desleal e com o exercício ilegal da profissão farmacêutica.

Logo no art.º 1º dizia-se que todas as farmácias deviam ser dirigidas por farmacêutico que deveria ser o seu proprietário ou “gerente técnico”, designação na altura atribuída à Direção Técnica da farmácia. A assistência devia ser prestada de forma regular e não era permitido “a nenhum gerente técnico, não sendo o proprietário ou coproprietário da farmácia, exercer qualquer outra atividade, pública ou privada”³. Esta disposição pretendia contrariar a tendência, na altura bastante comum, da falsa propriedade de farmácia. Os grossistas contratavam farmacêuticos, “cabeça de pau”⁴, que cediam o seu diploma e assumiam, de forma fictícia, a Direção Técnica da farmácia. Para além da prática ilegal da profissão, a maioria destas farmácias comercializava medicamentos abaixo do preço praticado pelas farmácias propriedade de farmacêuticos. Esta situação era possível porque os grossistas abdicavam da sua margem de comercialização na venda à farmácia e não havia uma fiscalização do cumprimento do preço dos medicamentos. Para além disso, como compravam em maiores quantidades beneficiavam dos chamados descontos de quantidade.

¹ Ministério da Saúde e Assistência - Decreto nº 48547, de 27 de agosto de 1968 que regula o exercício da profissão farmacêutica - Revoga os Decretos nº 9431, 13470 e 17636 e os Decretos-Leis nºs 23422 e 43724. Diário do Governo, I Série, nº 202, de 27 de agosto de 1968. p. 1235-1248.

² Decreto nº 9431, *op.cit.*

³ *Idem*, art.º 1º, parágrafo 4º.

⁴ TEIXEIRA, Adolfo – O grossista coveiro do farmacêutico. *op.cit.*

No entanto, a nosso ver, esta disposição não estava bem redigida, dado que contrariava o preceituado no corpo do art.º 1º e estabelecia uma exceção inadmissível aos olhos da classe, pois isentava o farmacêutico proprietário de farmácia da assistência regular a que estava sujeito o gerente técnico não proprietário. Por este motivo seis meses após a publicação do Decreto nº 9431, foi publicado o Decreto nº 10011, de 13 de agosto de 1924¹, que veio proceder à retificação do referido parágrafo:

“por se haver reconhecido não ser justo nem legal que o farmacêutico, proprietário da farmácia, seja isento da assistência permanente no seu estabelecimento, que, aliás, se exige no caso de se tratar de gerente técnico, desigualdade invalidável perante os princípios de deontologia profissional e perante as fórmulas exaradas na legislação respectiva.”²

Esta nova redação declarava ser dever do farmacêutico assumir de forma permanente e regular a gerência técnica da sua farmácia, pelo que não lhe era permitido desempenhar qualquer outro cargo, público ou privado. Disposição válida quer o farmacêutico fosse proprietário da farmácia, quer fosse “apenas” o seu gerente técnico.

Tal como as farmácias, também os laboratórios de produtos farmacêuticos eram obrigados a ter um farmacêutico que de forma regular e permanente exercesse a gerência técnica. O seu nome devia estar inscrito em todos os produtos destinados à venda e estes estabelecimentos não podiam vender diretamente ao público (art.º 6º).

O Decreto nº 9431 procedeu ainda à proibição de certas práticas correntes. Desde logo, o art.º 2º proibia a criação de sociedades comerciais entre farmacêuticos e médicos para a exploração da Indústria Farmacêutica, ao passo que o art.º 5º proibia as drogarias do aviamento de receitas, manipulação ou venda direta ao público de “preparados farmacêuticos e drogas medicinais”. A exceção a esta disposição eram os produtos, nomeadamente especialidades farmacêuticas, constantes de lista a publicar pelo Conselho Superior de Higiene (parágrafo 1º, art.º 5º). Este era um grande triunfo para as drogarias pois pela primeira vez era estabelecida legalmente a permissão de venda de produtos farmacêuticos por estes estabelecimentos, ainda que dependente de lista a

¹ Ministério do Trabalho - Direção Geral de Saúde - Repartição de Saúde - Decreto nº 10011 que retifica o Decreto nº 9431, de 16 de fevereiro de 1924. Diário do Governo, I Série, nº 182, de 16 de agosto. p. 1096-1097.

² *Idem, ibidem*

elaborar oficialmente. Do mesmo modo seria elaborada uma lista das especialidades farmacêuticas cuja venda só seria permitida nas farmácias (parágrafo 2º, art.º 5º).

O parágrafo 3º do art.º 5º definia os requisitos mínimos a constar dos rótulos dos medicamentos. Os rótulos das novas especialidades farmacêuticas, mas também os das já comercializadas, deviam conter o nome do princípio ativo¹, o nome do farmacêutico responsável pela sua produção e o local de fabrico.

Ao abrigo do art.º 7º devia ser feita, no mínimo, uma fiscalização anual às farmácias, drogarias e “outros locais onde se vendam produtos medicamentosos”.

O Decreto nº 13470, de 18 de abril de 1927 trouxe algumas inovações, ao mesmo tempo que reforçou algumas das disposições expressas no Decreto nº 9431, de 16 de fevereiro de 1924, exigindo desde logo um maior controlo oficial do exercício da profissão. Assumia-se deste modo que o Decreto nº 9431 não tinha alcançado os objetivos traçados.

O art.º 1º estabelecia que o exercício profissional farmacêutico estava dependente de inscrição prévia na DGS. Do mesmo modo, a abertura de farmácia, laboratório ou “qualquer estabelecimento onde se fabriquem, preparem, manipulem ou vendam drogas medicinais ou quaisquer produtos químicos ou outras substâncias para uso medicinal”² estava dependente de licença, a deferir pela mesma instituição. Esta licença só seria concedida após vistoria realizada pela Inspeção do Exercício Farmacêutico, criada em 1926, aquando da reorganização dos serviços de Saúde Pública³.

Nos art.ºs 3º e 4º reforçava-se a ideia já defendida pelo Decreto nº 9431 de que nenhuma farmácia ou laboratório de produtos farmacêuticos podia funcionar sem um farmacêutico responsável que assumisse a sua Direção Técnica, de forma permanente e assídua, o qual devia ser proprietário ou sócio da empresa. Da sociedade nunca poderia

¹ Com esta disposição deixa de se utilizar e de fazer sentido a expressão “remédios secretos” muito utilizada pelos diplomas legais mais antigos e que continham em si um certo grau de mistério e segredo associados.

² Decreto nº 13470, *op.cit.*, art.º 2º.

³ Ministério da Instrução Pública - Decreto nº 12477 promulga a reorganização geral dos Serviços de Saúde Pública. Diário do Governo, I Série, nº 227, de 12 de outubro de 1926. p. 1519-1530. A Inspeção do Exercício Farmacêutico era, nesta altura, constituída por um inspetor chefe e dois subinspetores farmacêuticos aos quais estava proibida a prática da profissão farmacêutica ou qualquer participação económica em empresas farmacêuticas.

fazer parte médico que exercesse atividade clínica (art.º 9º), disposição que deve ser lida no quadro da ética e deontologia profissionais.

Pelo facto de o Decreto nº 9431 não ter sido capaz de alcançar os objetivos de limitação do exercício ilegal da profissão farmacêutica, o Decreto nº 13470 veio reforçar a proibição de venda direta ao público pelos laboratórios de produtos farmacêuticos (art.º 8º) e a proibição do aviamento de receitas e manipulação de medicamentos pelas drogarias (art.º 11º).

Deve também destacar-se neste diploma a tentativa de regulamentação do comércio de especialidades farmacêuticas, ao impor no art.º 13º que “A preparação, importação e venda das especialidades farmacêuticas, nacionais e estrangeiras, estão sujeitas à autorização do Conselho Superior de Higiene e à obtenção de uma licença, que será revalidada trienalmente”. Esta autorização era solicitada por requerimento dirigido à DGS, “acompanhado de memória descritiva que contenha indicações bastantes sobre a natureza e utilidade da especialidade, elaborada e assinada por farmacêutico habilitado em Portugal.”¹. Anexo ao processo, deveriam ser enviadas amostras da especialidade farmacêutica, para que se procedesse à análise dos produtos nos laboratórios competentes (laboratórios das Faculdades de Farmácia ou outros). Após parecer do Conselho Superior de Higiene, seria deferida ou indeferida a autorização requisitada.

Na realidade esta era uma aspiração muito ambiciosa. Como pudemos concluir através da leitura de vários periódicos médicos e farmacêuticos, bem como através da consulta do arquivo do Infarmed, esta determinação não chegou a ser posta em prática. Acreditamos que este facto se tenha ficado a dever, entre outros fatores, à instabilidade política que se vivia em Portugal e que se refletia necessariamente na organização sanitária em geral e no setor farmacêutico em particular. Se assim tivesse sido, Portugal teria sido dos primeiros países europeus a instituir uma autorização de comercialização de medicamentos prévia à introdução no mercado baseada em provas de qualidade.

Este diploma previa ainda a criação de duas importantes comissões, a “Comissão Permanente para a Elaboração e Revisão Anual do Regimento dos Preços dos Medicamentos” (art.º 15º) e uma comissão responsável pela elaboração e revisão da

¹ Decreto nº 13470, *op. cit.*, art.º 13º, parágrafo 1º.

Farmacopeia portuguesa (art.º 16º), fundamentais para a boa execução das medidas sanitárias e políticas em matéria de medicamentos.

Por último, no art.º 18º, parágrafo único, deve destacar-se a luta contra os “cabeça de pau”¹. Todo o farmacêutico que disponibilizasse o seu diploma a uma farmácia ou laboratório de produtos farmacêuticos sem que aí exercesse realmente a sua profissão com a assiduidade imposta por este mesmo diploma, seria punido com multa e com a proibição do exercício farmacêutico. Ou seja, se o Decreto nº 9431 tinha proibido oficialmente o exercício ilegal da profissão farmacêutica, o Decreto nº 13470 acrescentava as sanções aplicáveis a estes casos.

O Decreto nº 17636, de 21 de novembro de 1929 veio alterar algumas disposições dos dois diplomas em vigor sem no entanto os revogar. Segue a mesma linha de tentativa de regulação e normalização do exercício farmacêutico e vem reforçar a necessidade de garantir a pureza dos medicamentos.

Se os dois primeiros diplomas mostram essencialmente a preocupação oficial para com o exercício da profissão farmacêutica, estabelecendo normas que procuravam acabar com a concorrência desleal e com o exercício ilegal da profissão, o Decreto nº 17636 mostra uma maior preocupação para com a comprovação da qualidade e pureza dos produtos medicamentosos, procurando ao mesmo tempo estabelecer normas reguladoras do comércio destes produtos.

No art.º 1º impunha que a preparação de medicamentos, especializados ou não, fosse feita exclusivamente em farmácias ou laboratórios de produtos farmacêuticos². O art.º 2º estabelecia que o aviamento de receitas e a venda ao público de medicamentos só podiam ser feitos nas farmácias. Nas drogeries só podiam ser vendidos os produtos descritos em lista a publicar pelo Conselho Superior de Higiene. Note-se que esta norma já tinha sido estabelecida pelo Decreto nº 9431. No entanto, como esta lista não tinha

¹ TEIXEIRA, Adolfo – O grossista coveiro do Farmacêutico, *op.cit.*

² Note-se que a preparação de “soros, vacinas e produtos congêneres” estava ao abrigo do Decreto nº 13903 que procedeu à regulamentação dos serviços do Instituto Bacteriológico de Câmara Pestana, tal como dispunha o parágrafo único deste mesmo artigo.

ainda sido publicada, só o foi em 1933 pela DGS¹, a venda de toda a classe de medicamentos pelas drogarias continuava a ser uma realidade.

O art.º 5º reforçava a ideia de exclusividade de exercício da profissão farmacêutica, já defendida pelos diplomas anteriores. Proibia o exercício de qualquer outra atividade comercial nas farmácias e o farmacêutico de exercer qualquer outra profissão da “arte de curar”. Os farmacêuticos que fossem licenciados em qualquer outra profissão de saúde teriam de escolher qual das profissões pretendiam exercer, procurando deste modo pôr fim aos conflitos de interesses que se verificavam na Farmácia portuguesa.

Mantendo a mesma linha de defesa das questões éticas ligadas ao comércio de medicamentos, já estabelecida pelos anteriores diplomas, o Decreto nº 17636 proibia o estabelecimento de sociedades comerciais entre farmacêuticos e outros profissionais de saúde para a “exploração de farmácia ou laboratório de produtos farmacêuticos”².

Ao contrário do Decreto nº 13470, que nada referia no que respeita aos rótulos dos medicamentos, este diploma estabeleceu, em linha com o já estabelecido pelo Decreto nº 9431, que nenhum medicamento ou substância medicinal podia ser dispensado ao público sem estar devidamente rotulado³. O rótulo deveria indicar o nome do medicamento/substância, a quantidade e o preço. Para os medicamentos especializados deveria também indicar o nome das substâncias ativas e o nome do farmacêutico preparador, isto no caso de ele não ser o Diretor Técnico do respetivo estabelecimento de produção do medicamento.

Para além disso estabeleceu pela primeira vez normas quanto à rotulagem dos medicamentos e substâncias medicinais acondicionados nas farmácias, laboratórios de produtos farmacêuticos, drogarias e grossistas⁴.

A industrialização do medicamento fez também com que os laboratórios investissem muito na publicidade de medicamentos, para a qual não havia então

¹ Cfr. FONSECA, Manuel das Dores Tello da - **História da farmácia portuguesa através da sua legislação**. 3 vols. Porto: Emp. Industrial Gráfica do Porto, 1935-1941.

² Decreto nº 17636, *op. cit.*, art.º 6º.

³ *Idem*, art.º 7º.

⁴ *Idem*, art.º 8º.

qualquer regulamentação. Numa tentativa de proceder a essa regulamentação, reclamada pelos corpos dirigentes da classe farmacêutica, este diploma estabeleceu que as informações constantes da publicidade a medicamentos e substâncias medicinais só podiam traduzir o valor terapêutico dos mesmos e não podiam tender ao “charlatanismo”. Já a publicidade a substâncias empregues como “antigenésicos e abortivos” estava expressamente proibida (art.º 11º).

Uma das disposições mais importantes deste diploma foi, a nosso ver, estabelecida pelo art.º 13º. Neste artigo previa-se a recolha de amostras de medicamentos e de substâncias medicinais para garantia oficial da sua pureza, procedendo deste modo a uma avaliação pós-comercialização da qualidade dos medicamentos¹. Para boa execução do estabelecido neste artigo seria necessário que a comissão de revisão e atualização da Farmacopeia portuguesa, estabelecida pelo art.º 16º do Decreto nº 13470, se tornasse uma realidade, o que até então não tinha acontecido, pelo que o Decreto nº 17636 vem reforçar esta necessidade.

À semelhança do Decreto nº 13470, o Decreto nº 17636 determinava no art.º 15º que a montagem de farmácia, laboratório de produtos farmacêuticos, droguaria ou qualquer outro estabelecimento dedicado ao comércio de medicamentos e substâncias medicinais estava dependente de licença prévia a passar pela DGS.

Do mesmo modo que os decretos anteriores, o Decreto nº 17636 estabelecia que a Direção Técnica de farmácias e laboratórios de produtos farmacêuticos só podia ser feita por farmacêuticos devidamente inscritos na DGS e devia ser realizada de forma permanente e assídua. Ainda assim, note-se que não é expressamente referido que a Direção Técnica devia ser exercida pelo proprietário da farmácia ou sócio da empresa detentora da mesma. No entanto, como nenhum dos diplomas analisados revogou o anterior, apenas revogou a legislação em contrário, eles devem ser lidos em conjunto, motivo pelo qual, em nosso entender, a propriedade de farmácia devia ser acumulada com a Direção Técnica o que nem sempre acontecia e era gerador de conflitos.

¹ Estava previsto que estas análises fossem realizadas no Instituto Central de Higiene Dr. Ricardo Jorge. Porém, por falta de condições financeiras, entre outras pressões e interesses, o laboratório de comprovação de medicamentos só se instalou naquela instituição no início dos anos 70 do século XX (como pode ser visto no Cap.2.4. onde este assunto é desenvolvido).

O art.º 22º é também muito importante por referir que a preparação, importação e venda dos medicamentos especializados seriam sujeitos a regulamentação pelo Ministério do Interior. Esta determinação prova uma vez mais que a importação e o comércio de medicamentos não estavam sujeitos a qualquer autorização ou licença prévias, como tinha sido estabelecido pelo Decreto nº 13470, art.º13º, constituindo para nós, a perda de uma grande oportunidade na História da Farmácia e do medicamento em Portugal.

Como se pode ver pela análise destes diplomas, a garantia de qualidade dos medicamentos era assegurada via regulação do exercício profissional farmacêutico e da prática legal da profissão. Os principais interesses do legislador eram a regulação do comércio de medicamentos e de certo modo a garantia de qualidade dos mesmos. Para isso era suficiente, no seu entender, que se proibisse a prática ilegal da profissão e que se definissem os limites de atuação profissional de cada uma das atividades afetas ao setor do medicamento. Estava prevista uma fiscalização da qualidade dos medicamentos, pós-comercialização, mas que na realidade não chegou a ser posta em prática. Ainda que o tivesse sido, a verdade é que nada seria imposto no que respeita à segurança e eficácia dos medicamentos, variáveis que só mais tarde vêm a ser consideradas na regulação do medicamento no nosso país.

À semelhança do que aconteceu noutros países, a regulação da qualidade passava por assegurar que os produtos farmacêuticos continham os princípios ativos e as matérias-primas descritas nos rótulos¹.

1.2. A regulação da importação de especialidades farmacêuticas e a defesa da Indústria Farmacêutica nacional (anos 30 do século XX)

Numa troca de correspondência a que se teve acesso no arquivo do Infarmed, entre a *Federation of British Industries* e a DGS, datada de 1930, podemos inferir acerca da regulamentação existente no que respeita à importação de medicamentos.

Aquela instituição pretendia saber em que condições era permitida a importação de especialidades farmacêuticas em Portugal, ao que a DGS respondeu que a

¹ Cfr. ABRAHAM, John - Partial Progress: Governing the Pharmaceutical Industry and the NHS, 1948-2008. *Journal of Health Politics, Policy and Law*. 34: 6 (2009), p.931-977.

importação de medicamentos em Portugal estava dependente de certificado de importação passado por esta instituição. Este certificado, válido por seis anos, estava dependente do registo da respetiva especialidade em Portugal, feito por requerimento à DGS e assinado por farmacêutico português. Do requerimento devia constar a fórmula do medicamento, as principais indicações terapêuticas e o tempo de conservação. Para além disso, devia ser acompanhado de seis amostras do medicamento e de certificados oficiais que comprovassem a existência do laboratório ou farmácia produtora do medicamento e a sua venda legal no país de origem.

Quanto ao rótulo e folheto informativo, a DGS estabeleceu que:

“As etiquetas e os prospectos devem conter as seguintes indicações: preço de venda a retalho em moeda portuguesa (excepto quando se tratar de amostras reclame); qualitativo e quantitativo da composição das substâncias activas, designadas de acordo com a Pharmacopeia Portuguesa; instruções indicando usos e doses; nome e morada dos fabricantes; tempo de conservação; e o número de certificado de registo permitindo a importação.

Todos os medicamentos cuja composição não for indicada, serão considerados “remédios secretos”, sendo proibida a sua importação.”¹

Sem mais informação disponível, particularmente decretos ou regulamentos oficiais que comprovem estas disposições e que nos permitam tecer mais considerações acerca dos procedimentos a cumprir no que respeita à importação de produtos farmacêuticos e à sua regulamentação e levando em consideração as palavras da DGS, somos levados a concluir que a regulamentação da importação de especialidades farmacêuticas por esta altura, (anos 20 e início dos anos 30 do século XX) respeitava os procedimentos administrativos estabelecidos por notas internas da DGS, as quais não conseguimos encontrar nos arquivos e demais bibliografia consultada.

A regulamentação oficial da importação de medicamentos especializados foi feita pela primeira vez em Portugal em 1931, pelo Decreto nº 19331, de 10 de fevereiro de 1931². Este era um diploma há muito desejado e reclamado pela classe farmacêutica,

¹ Arquivo do Infarmed/Direcção Geral de Saúde/Secção: Inspecção do Exercício Farmacêutico/Caixa 4563.

² Ministério do Interior - Decreto nº 19331, de 10 de fevereiro de 1931 aprova o regulamento da importação e venda de medicamentos especializados de origem estrangeira. Diário do Governo, I Série nº 34, de 10 de fevereiro de 1931. p. 267-268.

que se insurgia contra a invasão de especialidades farmacêuticas no mercado nacional, sobretudo contra as de origem estrangeira.

No art.º 1º estabelecia que a importação de medicamentos especializados só podia ser feita por grossistas, farmácias e laboratórios de produtos farmacêuticos que para o efeito tinham de estar inscritos na DGS como importadores de especialidades farmacêuticas.

O art.º 2º, bastante inovador, estabelecia pela primeira vez uma verificação analítica prévia à introdução de medicamentos no mercado. De acordo com este artigo, nenhum medicamento de origem estrangeira podia ser vendido ao público no mercado nacional sem prévia verificação da sua composição quantitativa e qualitativa em substâncias ativas. Esta verificação deveria recair sobre, pelo menos, uma unidade de cada lote do medicamento. A análise de soros, vacinas e produtos congéneres seria feita no Instituto Bacteriológico de Câmara Pestana e a dos restantes produtos por farmacêutico português em farmácia ou laboratório da especialidade.

O art.º 4º estabelecia, por sua vez, um mecanismo de dispensa de verificação analítica prévia sempre que “não seja conhecido método analítico para avaliar a composição de qualquer medicamento, e ele seja julgado necessário”.

Dos rótulos destes produtos, para além das disposições estabelecidas pelo Decreto nº 17636, deveria ainda constar o nome do representante em Portugal do produtor do medicamento e o nome do laboratório ou farmacêutico que o analisou, ocupando a linguagem portuguesa o lugar de destaque¹.

O art.º 6º estabelecia que a DGS podia autorizar, com dispensa dos requisitos impostos por este diploma, a importação de medicamentos especializados para uso nos serviços de saúde e assistência do Estado, bem como de medicamentos “destinados a experiências nos hospitais, laboratórios e dos médicos”. Do mesmo modo o art.º 8º estabelecia que os medicamentos que não fossem sujeitos a uma verificação analítica prévia, estabelecida pelo art.º 2º e que ainda assim fossem expostos à venda, seriam apreendidos e distribuídos às farmácias dos serviços de saúde e assistência do Estado.

Ambos os artigos demonstram que a principal preocupação do legislador era, mais do que a comprovação da qualidade, a regulamentação da importação de medicamentos

¹ Decreto nº 19331, *op.cit.*, art.º 5º.

do ponto de vista económico que passava, nesta altura, por condicionar a sua entrada no país, procurando assim proteger a Indústria Farmacêutica nacional.

Dos vários processos de importação de medicamentos ao abrigo do Decreto n.º 19331¹ consultados no arquivo do Infarmed, a grande maioria refere-se a pedidos de importação ao abrigo do art.º 4º, ou seja, com dispensa de análise.

Do processo constavam:

- Requerimento da firma, dirigido ao diretor geral de saúde, a solicitar a importação do produto;
- Memória descritiva em língua portuguesa;
- Prova oficial da existência do laboratório produtor do medicamento no país de origem e da produção do medicamento, devidamente traduzida para português²;
- Informação complementar³.

Depois de rececionada a documentação, a DGS remetia o processo para o Conselho Superior de Higiene que elaborava o respetivo parecer, via Inspeção do Exercício Farmacêutico.

Num processo consultado no arquivo do Infarmed, o Conselho Superior de Higiene é de opinião que deve ser dado deferimento ao pedido de dispensa de análise ao abrigo do art.º 4º do referido diploma, uma vez que “a aferição usada, e a única que tem valor, é a aferição biológica e para os produtos que dela necessitam tem-se aplicado o disposto no artigo 4º do decreto n.º 19331.”⁴, o que demonstra desde logo, a falta de laboratórios portugueses capazes de proceder a uma verificação analítica dos

¹ Note-se que este Decreto só foi revogado em 1991 com a publicação do Estatuto do Medicamento (Decreto-lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro de 1991).

² Esta tradução era sempre autenticada pelos serviços oficiais portugueses existentes no país de origem, nomeadamente consulados ou embaixadas.

³ Muitas vezes anexavam-se outras informações consideradas importantes, como depoimentos de médicos, resultados de ensaios clínicos ou publicidade dos medicamentos no país de origem.

⁴ Arquivo do Infarmed/Caixa 4632/não catalogada.

medicamentos em Portugal, assente nas mais recentes técnicas analíticas. Neste sentido, o próprio ofício da DGS em que se comunica a decisão à firma requerente refere que “foi dispensada a verificação estabelecida no parágrafo 1º do art.º 2º do Decreto nº 19331, do medicamento Anertan[®] enquanto a Direcção Geral de Saúde não indicar laboratório oficial da especialidade para efectuá-la, nos termos do parágrafo 2º do mesmo artigo.”¹. Nestas situações, o rótulo destes produtos, para além das disposições constantes dos Decretos nº 17636 e 19331, deveria ainda referir expressamente “dispensada a verificação nos termos do art.º 4º do decreto nº 19331”².

Sempre que fosse conhecido método de análise para o produto em questão, o pedido de dispensa de análise ao abrigo do art.º 4º era indeferido. Outras razões que motivavam o indeferimento eram a complexidade da fórmula ou os seus componentes não serem de uso corrente no mercado. Nestes casos a importação só era permitida para “experiências clínicas” tal como constava do art.º 6º do Decreto nº 19331.

Em 1935 foi publicado o Decreto nº 25524, de 21 de junho de 1935³ que estabeleceu, por força de acordos económicos ratificados por Portugal, que:

“Aos medicamentos especializados, com composição susceptível de análise qualitativa e quantitativa, no que respeita a substâncias activas, de fabricação e origem francesa, italiana, britânica ou nacional a que, por tratado, convenção ou acordo internacional, haja sido ou venha a ser concedido igual tratamento em Portugal.”⁴

fosse dispensada a análise por cada lote, prevista no art.º 2º do Decreto nº 19331. As únicas exigências seriam que a análise prevista fosse realizada uma vez por ano e que fosse entregue certificado comprovativo na Inspeção do Exercício Farmacêutico. Esta análise seria realizada no país de origem e o certificado passado pelo respetivo laboratório de fiscalização de medicamentos.

¹ *Idem, ibidem.*

² *Idem, ibidem*

³ Ministério do Interior - Direcção Geral de Saúde - Decreto nº 25524, de 21 de junho de 1935 promulga o regulamento da importação e venda dos medicamentos especializados de origem francesa, britânica ou nacionalidade a que deva conceder-se igual tratamento. Diário do Governo , I Série, nº 141, de 21 de junho de 1935. p. 893-894.

⁴ *Idem, ibidem*, art.º 1º.

Assim sendo, para estes medicamentos não era sequer exigida a análise por farmacêutico português e podiam entrar no mercado sem qualquer condicionamento, o que levantou alguma polémica no meio farmacêutico¹.

Apesar dos vários decretos analisados terem tentado proceder à regulamentação e normalização do exercício profissional farmacêutico e de certas atividades relacionadas com o comércio de medicamentos, particularmente a importação de especialidades farmacêuticas, a verdade é que pela leitura de vários periódicos farmacêuticos da década de 30 do século XX, nomeadamente *O Monitor de Farmácia* apercebemo-nos que a instabilidade e a crise na farmácia portuguesa prosseguiam.

Os autores dos vários artigos analisados continuavam a estabelecer como causas da crise da farmácia portuguesa a concorrência exercida pelos grossistas, drogarias e outros estabelecimentos; a publicidade e as amostras cedidas pela Indústria Farmacêutica, sem qualquer controlo pelas autoridades oficiais; a invasão das especialidades farmacêuticas, sobretudo estrangeiras, com o conseqüente aumento do preço dos medicamentos e o abandono da manipulação na farmácia e a falta de fiscalização do estatuído na lei.

Num interessante artigo de Adolfo Teixeira², dirigente farmacêutico e diretor de *O Monitor de Farmácia*, é feita uma análise profunda da situação da farmácia portuguesa à época. Fala da invasão das especialidades farmacêuticas,

“Se se tratasse, realmente, de verdadeiras especialidades, isto é, de produtos fora do alcance da Farmácia comum, com propriedades terapêuticas raras, ainda se justificaria a sua entrada em Portugal. Mas não; os produtos que começaram a inundar os principais centros do país eram, não especialidades farmacêuticas, mas sim, autênticas banalidades farmacêuticas, como o autor destas linhas as cognominou, e sem valor algum. Fórmulas banais, ao alcance de todos (...)”³,

analisa os diplomas reguladores do exercício profissional, descreve a Inspeção do Exercício Farmacêutico, criada em 1926, como inoperante,

¹ Cfr. TEIXEIRA, Adolfo - O passado, o presente e o futuro da Farmácia Portuguesa. **O Monitor de Farmácia**. VIII: 174 (1937c), p.1-10, p.8.

² *Idem, Ibidem*.

³ *Idem, Ibidem*, p.4.

“O ano de 1926 é assinalado por um facto que parecia vir a transformar, por completo o exercício da Farmácia em Portugal, o que se verificou, com o tempo, não ser verdade. (...) Nomeados os respectivos inspectores, as coisas em pouco se modificaram, porque, pode dizer-se, tudo ficou como dantes”¹

e apontou como principal erro das leis publicadas e causa da sua não resolução prática, a falta de uma definição de especialidade farmacêutica².

No final do artigo defende vinte pontos de doutrina que deveriam ser aplicados a bem da farmácia portuguesa. Interessam para esta análise alguns artigos em particular e que em seguida transcrevemos:

“8º - É deprimente, até para os próprios laboratórios nacionais, a especialização de drogas simples. Para evitar-se torna-se imprescindível que se defina o que é uma especialidade, tornando-a dependente da aprovação da Direcção Geral de Saúde, ouvido o Instituto Nacional de Ensaio de Medicamentos, a criar, dirigido por farmacologistas especializados, (farmacêuticos e médicos).

9º - Como complemento da doutrina do numero anterior, deve proibir-se toda a propaganda directa junto dos médicos e a distribuição de amostras gratuitas, tão prejudicial aos legítimos interesses dos farmacêuticos e até ao próprio estado. Há informes de que metade da produção dos laboratórios nacionais é distribuída em amostras.

(...)

¹ *Idem, Ibidem.*

² A este propósito note-se que as primeiras tentativas de definição de especialidade farmacêutica foram feitas pela Carta de Lei de 19 de julho de 1902 e pelo respetivo Regulamento. Cfr. FONSECA, Manuel das Dores Tello da – **História da farmácia portuguesa através da sua legislação**. Vol. I. *op.cit.* O primeiro diploma instituiu no art.º 17º que “a cada frasco, tubo ou caixa de especialidade farmacêutica ou de remédios secretos estrangeiros, e a cada frasco de águas minero-medicinais, será imposto um selo de 50 reis, e de 10 reis para as especialidades nacionais, sem prejuízo dos tratados existentes.” No parágrafo 1º referia serem consideradas especialidades estrangeiras, “todos os preparados farmacêuticos que tiverem rótulos ou inscrições em idioma estrangeiro, nome ou nomes de preparadores e autores estrangeiros”, disposição reforçada pelo Regulamento da Carta de Lei. Já as especialidades farmacêuticas nacionais eram definidas, à luz do Regulamento, art.º 147º, como “todos os preparados farmacêuticos indicando nos rótulos ou invólucros o nome ou nomes dos preparadores ou autores nacionais.” Excluía desta designação todos os medicamentos inscritos na Farmacopeia Portuguesa, os preparados farmacêuticos conhecidos por denominação estrangeira, mesmo que inscritos na Farmacopeia Portuguesa e os preparados que, apesar de pelo seu acondicionamento poderem ser confundidos com especialidades farmacêuticas, fossem aviados por meio de receita médica, ou seja, medicamentos officinais.

O Decreto nº 32114, de 1 de Julho de 1942 abordou este assunto, mas também do ponto de vista económico e não tanto do ponto de vista de defesa da saúde pública. Cfr. Ministério das Colónias - Decreto nº 32114 que estabelece preceitos sobre o regime fiscal das especialidades farmacêuticas importadas nas colónias portuguesas. Diário do Governo, I Série, nº 151, de 1 de julho de 1942. p. 544-547. (art.º 7º).

11º - Atendendo ao descrédito em que caiu o farmacêutico analista das especialidades estrangeiras, torna-se aconselhável a sua extinção, passando a análise de comprovação a fazer-se no Instituto Nacional de Ensaio de Medicamentos, a exemplo do que há muito se faz na Suécia.

12º - Impõe-se a elaboração de um Formulário Nacional, onde sejam inscritas, se possível, as fórmulas de uma grande parte das especialidades de grande consumo.

Nenhum farmacêutico seria obrigado a fornecer um medicamento inscrito nesse Formulário de uma determinada marca ou procedência, visto que o rigor da preparação seria igual em toda a parte.

13º - Obrigatoriedade da venda das especialidades pelo preço marcado (...).

14º - Fiscalização rigorosa do Regimento dos preços dos medicamentos, quaisquer que sejam as suas consequências.”¹

Também António Pinto de Campos se refere à invasão das especialidades farmacêuticas estrangeiras como um entrave ao desenvolvimento da farmácia portuguesa:

“O nosso país vem, desde há uns tempos a esta parte, sendo campo raso para a venda de toda a qualidade de mixórdia que lá fora se prepara, e só a Portugal se destina. Os estrangeiros abuzam ao máximo impingindo-nos tudo com êstes lindos dizeres - nada de tuberculose, sífilis curada, dores de barriga e unhas encravadas; tudo se cura e remedeia com o poderoso elixir de longa-vida receitado por muitos médicos com carta para tal e analisado por um farmacêutico sem curso e que nunca soube da utilidade do tubo de ensaio, parentes próximos de Adão e Eva, no saber e na arte de medicar.

É assim mesmo. A Farmácia Portuguesa está dia a dia perdendo o seu cunho característico, isto é, a preparação dos chamados medicamentos galénicos, de real valor na terapêutica, e que, além do medicamento ser melhor, são mais baratos.

O Farmacêutico moderno, todo cheio de saber, com uma superior preparação em química analítica, profundos estudos sobre microbiologia, posologia medicamentosa de todas as substâncias e conhecedor das incompatibilidades medicamentosas, não passa em Portugal de mísero caixeiro, que vende frasquinhos de marca duvidosa para cura das hemorroidas. Pela forma assustadora como vem parasitando a Farmácia, com a invasão de Inutilidades Farmacêuticas Estrangeiras, ainda ninguém tentou, até hoje, pôr o dedo na ferida, do verdadeiro, do real algoz da farmácia portuguesa (...)²

¹ TEIXEIRA, Adolfo – O passado, o presente e o futuro da Farmácia Portuguesa, *op.cit.*, p. 9-10.

² CAMPOS, António Pinto de - Especialidades Farmacêuticas Estrangeiras. **O Monitor de Farmácia**. VI: 137 (1936), p.10.

E prossegue, insistindo na falta de fiscalização e deturpação do estatuído na lei:

“Publicou, há anos, o govêrno português uma Lei, determinando que as especialidades farmacêuticas estrangeiras, só podiam ter curso em Portugal, depois de analisadas e garantidas por um farmacêutico. Muito bem. O Govêrno, ao fazer publicar esse Diploma, pensou e ponderou bem: só entrarão em Portugal as especialidades farmacêuticas de reconhecido valor: Neo-salvarsan, Sulfarsenol, Atofan, Atofanyl, Septicemia, Omnadine, Insulinas e os diferentes soros da casa Behring. As inúteis ou substituíveis, essas não entrarão, pela razão pura e simples de serem farmacêuticos e só farmacêuticos as únicas entidades que tal podem autorizar.

Puro engano: redobrou e triplicou a invasão das mixordices estrangeiras. Os negociantes de remédios viram logo uma porta aberta para os seus tenebrosos fins, e vão daí procurar uns farmacêuticos de preparação científica muito duvidosa ou mesmo nula, interessam-nos no negócio, dando-lhes uns magros patacos pela sua magríssima ciência, e ei-los impávidos e serenos, a garantirem a venda, com êstes pomposos dizeres: Analizado, Garantido ou Responsabilizado por Fulano, que sem saber ler nem escrever, tal faz. Ora aqui é que reside todo o mal. O Govêrno da República tem de remediar o primitivo Diploma, acrescentando-lhe o seguinte: "As especialidades de real valor terapêutico, apontadas neste artigo, têm curso legal em Portugal, dispensa de garantia e selos alfandegários; aos restantes que para aí andam, é proibida desde hoje, a sua importação, para bem da saúde pública e da economia nacional". Assim facilmente se solucionaria o problema da Farmácia Portuguesa.”¹

Veja-se ainda um artigo de A. Campos Palermo, que classifica a publicidade como puro “charlatanismo” e que aponta mais uma vez como principal causa da crise farmacêutica, o elevado número de especialidades farmacêuticas no mercado:

“Num tal ambiente, o charlatanismo impera, e quem mais ousado fôr e mais dinheiro tiver para a propaganda, mais ganha. (...)

Assim que uma especialidade começa a ter venda aparecem logo umas dezenas de preparadores a fazer o mesmo, mas dando-lhes outros nomes; até dando-lhe o mesmo.”²

Já no dizer de José Ferreira do Vale Serrano, licenciado em Farmácia:

“O mercado português está saturado de especialidades farmacêuticas, as mais variadas e das mais diversas proveniências.

¹ *Idem, Ibidem.*

² PALERMO, A. Campos - Colaboração médico-farmacêutica. **O Monitor de Farmácia**. VII: 156 (1936), p.6.

Das que nos chegam do estrangeiro, se umas são por enquanto insubstituíveis e a sua importação é uma necessidade absoluta, outras há que se pode prescindir porque no país se preparam já similares em nada inferiores.

Das nacionais as que se apresentam com originalidade ou inovação na técnica são poucas. As possibilidades técnicas dos laboratórios podiam produzir mais, mas infelizmente na sua maioria têm-se orientado no sentido da cópia”¹

Todos estes artigos demonstram a inoperância da regulação do exercício profissional como garantia de qualidade dos medicamentos, o clima de instabilidade e a crise socioprofissional a que se assistia no setor farmacêutico.

Ainda nos anos 30 do século XX surge um novo ponto de discórdia e contestação entre a classe farmacêutica: a criação do Grémio Nacional das Farmácias (GNF).

Os Grémios integravam a estrutura corporativa que caracterizava o Estado Novo² e a sua regulamentação foi feita pelo Decreto-lei nº 23049, de 23 de setembro de 1933³:

“A organização corporativa das entidades patronais realiza-se por meio de grémios, nos quais se agrupam as empresas, sociedades ou firmas, singulares ou colectivas, que exercem o mesmo ramo de actividade no comércio, na indústria ou na agricultura”⁴

Rapidamente surgiram duas correntes de opinião em relação à criação deste organismo de representação da classe, que deve ser entendido como um antecessor da atual Associação Nacional de Farmácias (ANF). Os que eram contra a criação do GNF alegavam que a farmácia não era uma atividade comercial⁵, mas sim uma profissão

¹ SERRANO, José Ferreira do Vale - Acerca das Especialidades Farmacêuticas. **Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos**. I (Série II): maio-junho (1940), p.3-5, p. 5.

² A organização corporativa foi desenhada em 1933 com a publicação de uma série de decretos baseados na doutrina do “Estatuto do Trabalho Nacional”. A legislação dos Grémios, Sindicatos, Casas do Povo, Instituto Nacional do Trabalho e Previdência vem no seguimento desta política corporativista. Os organismos corporativos distribuíam-se por três níveis. Os Grémios e os Sindicatos faziam parte da estrutura corporativa primária. Cfr. LUCENA, Manuel de; LARCHER, Laura (trad.) - **A evolução do sistema corporativo português**. Lisboa: Perspectivas & Realidades, 1976.

³ Presidência do Conselho - Sub. Secretariado de Estado das Corporações e Previdência Social - Decreto-lei nº 23049, de 23 de setembro de 1933 que estabelece as bases a que devem obedecer os grémios, organismos corporativos das entidades patronais. Diário do Governo, I Série, nº 217, de 23 de setembro de 1933. p. 1658-1659.

⁴ *Idem, ibidem*, art.º 1º.

⁵ Cfr. TEIXEIRA, Adolfo - Grémio? - Não! **O Monitor de Farmácia**. VIII: 170 (1937a), p.3, em que o autor justifica, com base em diplomas e documentos oficiais, que a profissão farmacêutica não é uma atividade comercial; FRAGOSO, Emílio - O farmacêutico estabelecido é comerciante? *Ibid.* 163, p. 8-10.; RIBEIRO, J. J. - O Grémio. *Ibid.* 181, p.1., que classifica o GNF como “a mais ruinosa de todas as

liberal, e que a criação do GNF iria permitir a inscrição de todos os proprietários de farmácia, quer os farmacêuticos, quer os não farmacêuticos, “intrusos” da profissão, expressão usada na época. Para além disso argumentavam que a classe já estava organizada corporativamente através do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (SNF), que deve ser entendido como um antecessor da Ordem dos Farmacêuticos (OF):

“(…)pudemos receber um prospecto de propaganda para a formação de um Grémio, no qual, em comparsaria, se reúnam os profissionais de Farmácia e os **intrusos** da profissão, que estão ocupando o lugar que ao farmacêutico exclusivamente devia pertencer. Não é nosso intuito, por hoje, analisar nos seus detalhes o projecto de estatutos do pretendido Grémio, mesmo porque esse projecto nada interessa aos farmacêuticos, que têm já o seu organismo próprio – o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, antiga Sociedade Farmacêutica Lusitana, de tão antigas e tão gloriosas tradições.”¹

Guilherme Barros e Cunha, conhecido farmacêutico², partilhava da opinião de Adolfo Teixeira:

“A «**Farmácia**» não é um comércio, no sentido técnico-jurídico do termo e, nem sequer o é num sentido puramente económico. (...)

A «**Farmácia**» é um ramo perfeitamente definido e individualizado da Arte de curar; é, em si e por si, uma actividade que dificilmente se pode enquadrar em tudo quanto não seja profissão livre. (...)

Profissão liberal, como é, não podem constituir-se em Grémio os seus profissionais porque, essa organização, pertence às entidades patronais; é o órgão de representação dos vários ramos do comércio e indústria.

Não podem constituir-se em Grémios, os proprietários de farmácias, porque nessa categoria figuram, ainda, indivíduos não farmacêuticos que iriam, pela própria orgânica corporativa, influir, fiscalizando e dirigindo a actividade profissional, contra todos os princípios que regulam o exercício da profissão.”³

modalidades associativas para a classe farmacêutica (...). O farmacêutico jamais poderá, com justeza, ser tomado como comerciante embora na farmácia se pratiquem actos de comércio, para os quais é todavia exigida a responsabilidade profissional de quem a pratica, não bastando, portanto, ser proprietário de farmácia para esta poder funcionar legalmente.”

¹ TEIXEIRA, Adolfo - "Intrusismo" triunfante. Como se pretende fundar o "Grémio" dos proprietários de Farmácias. Ibid., p.8-9.

² Guilherme de Barros e Cunha foi professor da Escola/Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Era formado em Farmácia, Físico-Química e Direito, tendo inúmera produção científica em assuntos de legislação farmacêutica.

³ CUNHA, Guilherme de Barros e - A classe farmacêutica é contra o Grémio dos "proprietários de farmácias". **O Monitor de Farmácia**. VIII: 189 (1938), p.8-11.

Por sua vez, o próprio GNF, em convite enviado aos proprietários de farmácia para uma reunião preparatória da sua criação, defendia que:

“Falta o Grémio, organismo defensor dos interesses dos estabelecidos e com poderes decisivos para fazer cumprir por todos, quer façam parte dele ou não, o regimento de preços, o preço exagerado nas chamadas especialidades, o limite das farmácias e evitar que doravante os estabelecimentos comerciais vendam ao público produtos farmacêuticos.”¹

De acordo com esta corrente de opiniões, a criação do GNF impunha-se como uma necessidade para resolver os problemas afetos ao exercício profissional e ao comércio de medicamentos, os quais tinham catapultado a farmácia portuguesa para uma grave crise de exercício e económica.

Apesar da contestação da classe, feita pela voz dos seus mais altos dirigentes, o GNF foi criado por alvará no final dos anos 30 do século XX².

Por esta altura foi também criado o Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas (GNIEF)³, que deve ser entendido como um antecessor da atual APIFARMA. Na tomada de posse, a primeira Direção⁴ disse que iria colaborar com o Instituto Nacional do Trabalho no sentido de “melhorar as condições de estudo e fabrico das especialidades farmacêuticas.”⁵

Mantendo-se a discórdia e a desorganização no seio do setor farmacêutico, ainda no final da década de 30 do século XX, foi feita mais uma tentativa oficial para trazer alguma ordem a um setor com uma importância crescente quer a nível económico, quer a nível político. Assim, em 1939 foi publicado o Decreto-lei nº 29537, de 18 de abril de 1939⁶, “Considerando a necessidade de sujeitar a indústria de medicamentos

¹ TEIXEIRA, Adolfo - "Intrusismo" triunfante. Como se pretende fundar o "Grémio" dos proprietários de Farmácias, *op.cit.*

² O GNF foi inicialmente criado como Grémio Distrital dos Proprietários de Farmácia de Lisboa (1938) e rapidamente convertido (1940) em Grémio Nacional das Farmácias.

³ Organização corporativa. - **O Monitor de Farmácia**. IX: 209 (1939), p.4.

⁴ A primeira Direção do GNIEF era constituída por: Francisco Cortês Pinto, representante do Laboratório Sanitas, Manuel Leite da Silva, representante do Laboratório Bial e Valentim Duque, representante do Laboratório Nobre. Cfr. Organização corporativa, *op.cit.*

⁵ Organização corporativa. *op.cit.*

⁶ Ministério do Interior - Decreto-lei nº 29537, de 18 de abril de 1939 promulga várias disposições sobre instalações de futuros laboratórios de produtos farmacêuticos, bem como a reabertura dos que tiverem

especializados a novos preceitos, de modo a contribuir para o seu aperfeiçoamento técnico e a obter garantias de pureza dos seus produtos”¹, que denota já alguma preocupação para com a dimensão de saúde do medicamento, a qual vai ditar a evolução da regulação do medicamento nas décadas seguintes, apesar de não ter sido esse o principal objetivo do legislador.

Este foi o primeiro texto oficial a estabelecer o condicionamento da Indústria Farmacêutica em Portugal². No preâmbulo do diploma volta a insistir-se na necessidade de condicionar a abertura de novos laboratórios e de proteger a Indústria Farmacêutica nacional. Aliás, nos periódicos analisados refere-se que este diploma foi criado por forma a dificultar ao máximo a instalação de novos laboratórios: “ouvimos já segredar que êste artigo 1º tinha em vista dificultar o mais possível a montagem de novos

paralisado a sua laboração durante periodos superiores a dois anos. Diário do governo, I Série, nº 89, de 18 de abril de 1939. p. 279-280.

¹ *Idem, ibidem*, preâmbulo. Para uma análise ao projeto de lei que precedeu a publicação deste diploma Cfr. TEIXEIRA, Adolfo - Laboratórios de especialidades **O Monitor de Farmácia**. IX: 199 (1938a), p.1-5; TEIXEIRA, Adolfo - *ibid.* 202 1-2; TEIXEIRA, Adolfo - A nossa atitude. **O Monitor de Farmácia**. IX: 203 (1938b), p.1. Nestes artigos são feitas algumas considerações importantes acerca do projeto de decreto-lei em causa: “lutando a classe farmacêutica com uma crise pavorosa, parte dela devida à invasão das chamadas especialidades estrangeiras e, a seguir, à inundaçã das suas congêneres nacionais, não fazia sentido, não estava certo que o projecto em questão não condicionasse tal produçã a razões de ordem científica, únicas que podem e devem impôr o produto especializado, quer êle parta das fábricas estrangeiras, quer êle provenha de laboratórios nacionais. (...) Exigir simplesmente que um tubinho de pastilhas só pode vir a ser fabricado num edificio próprio ou simplesmente em um quarto independente com porta para a escada, pesa pouco, no que concerne os altos interesses da Saúde Pública, únicos que podem sobrepôr-se aos legítimos interesses puramente farmacêuticos. O que pesa, o que ela exige - a Saúde Pública, bem entendido - é que desapareçam as burundangas sem valor científico algum, deixando ao farmacêutico para isso legalmente habilitado, a execuçã das fórmulas clínicas segundo os rigores consagrados da técnica.

Chama-se a isto condicionar a produçã das verdadeiras especialidades farmacêuticas.”.

² O primeiro diploma que regulamentou o condicionamento industrial data de 1931. Ministério do Comércio e Indústria - Decreto nº 19354 torna dependente de autorizaçã ministerial a instalaçã de novos estabelecimentos industriais ou a reabertura dos que tiverem paralisado a sua exploraçã por mais de dois anos, bem como a montagem ou substituiçã de maquinismos de que resulte aumento de produçã, e a passagem por alienaçã ou arrendamento, de estabelecimentos industriais para a posse de estrangeiros e suspede a concessã de patentes de introduçã de novas indústrias e novos processos industriais. Diário do Governo, I Série, nº 38, de 14 de fevereiro de 1931 p. 311-312. Por sua vez, as bases para proceder ao condicionamento industrial foram estabelecidas por Ministério do Comércio e Indústria - Lei nº 1956 estabelece as bases para o condicionamento das indústrias ou modalidades industriais. Diário do Governo, I Série, nº 113, de 17 de maio de 1937. p. 488-489. De acordo com a Base IV, “O condicionamento de determinada indústria ou modalidade industrial far-se-á por decreto regulamentar, no qual serão explicitamente indicadas as exigências e limitaçõs, (...), que devem ser observadas.” Para cumprimento da Lei de bases do condicionamento industrial foi então publicado, em 1939, o Decreto nº 29537, de 18 de Abril, no quadro da Indústria de Especialidades Farmacêuticas.

laboratórios, por desnecessário para o consumo, especialmente as filiais de laboratórios estrangeiros.”¹.

Esta conclusão é reforçada pelas disposições estabelecidas ao longo de todo o texto legal, sendo vários os artigos dedicados às dependências dos laboratórios, com listas exaustivas de obrigações a cumprir.

No que respeita à garantia de pureza dos produtos fabricados que, tal como consta do preâmbulo do Decreto nº 29537, era também um dos objetivos da publicação deste diploma, são poucos os artigos onde podemos concluir ter sido esse o foco do legislador.

Podemos citar o art.º 5º em que se refere que os laboratórios de produtos farmacêuticos são obrigados a ter um “Laboratório de análise das matérias primas e de verificação da pureza e da actividade dos medicamentos industrializados” e o art.º 16º em que se diz que “(...) para fins de fiscalização analítica, fica entendido que a composição a que se refere [o Decreto nº 17636, de 19 de novembro de 1929] é a composição qualitativa e quantitativa, e não só a qualitativa, devendo mencionar-se o excipiente do medicamento se êle fôr tido em conta na marcação do preço do medicamento.”

A principal força motriz da publicação deste diploma foi o condicionamento da Indústria de Produtos Farmacêuticos, sobretudo laboratórios estrangeiros, numa tentativa de travar a invasão das especialidades farmacêuticas estrangeiras. Ou seja, motivos económicos e não propriamente a defesa da Saúde Pública.

A preparação em Portugal de medicamentos estrangeiros ou de marca estrangeira, com exceção das especialidades farmacêuticas estrangeiras ao abrigo do Decreto nº 22037, de 27 de dezembro de 1932², passava deste modo, a estar sujeita a licença especial “a conceder pelo Ministro do Interior, mediante parecer da Direcção Geral de Saúde, pela Inspeção do Exercício Farmacêutico.”³. Para que esta licença fosse concedida era necessário que o medicamento a produzir em Portugal representasse uma

¹ TEIXEIRA, Adolfo – Laboratórios de especialidades, *op.cit.*, 198, p.2.

² Especialidades farmacêuticas de fabrico e origem francesa, italiana, britânica ou outras a que por Tratado, Convenção ou Acordo Internacional seja dado igual tratamento que às especialidades farmacêuticas nacionais.

³ Ministério do Interior – Direcção Geral de Saúde – Decreto nº 29537, *op.cit.*, art.º 17º.

inovação na técnica farmacêutica e provar-se que o seu fabrico no país não prejudicava a indústria nacional¹.

Para cumprimento destas disposições consideravam-se medicamentos estrangeiros “os de invenção estrangeira, fabricados segundo processos e fórmulas estrangeiras”² e medicamentos de marca estrangeira, “os que têm nomes estrangeiros ou nomes seguidos de designações estrangeiras de autores, de fabricantes e mesmo de fantasia, ou que mostrem uma adaptação à língua portuguesa de qualquer nome estrangeiro, com marcas registadas ou não (...)”³.

Apesar das várias tentativas empreendidas, quer por iniciativa do estado, quer por sugestão dos órgãos dirigentes do setor farmacêutico, como o SNF e que se traduzem na publicação dos diplomas referidos, as alterações provocadas pela industrialização do medicamento, para as quais a Farmácia não estava preparada, continuavam a funcionar como um entrave ao desenvolvimento da Farmácia portuguesa como atividade sanitária. O elevado número de especialidades farmacêuticas, a publicidade a medicamentos feita diretamente ao público sem regulamentação, com o conseqüente aumento da automedicação, o elevado número de amostras distribuídas sem controlo e a falta de regulação do comércio de medicamentos continuavam a ser apontadas como as principais causas da crise farmacêutica.

Por esta altura, finais dos anos 30 do século XX, começaram a surgir novos argumentos que apoiavam a tese de que era necessário proceder a uma profunda reorganização do setor. Esta reorganização teria de passar necessariamente pela definição de especialidade farmacêutica e pela verificação oficial dos medicamentos.

Na opinião dos mais altos dirigentes da classe farmacêutica, a “simples” avaliação analítica dos medicamentos baseada em critérios de garantia de qualidade seria suficiente para reduzir o elevado número de especialidades farmacêuticas. No seu entender, a maioria das especialidades farmacêuticas comercializadas não representava qualquer inovação, podendo mesmo trazer riscos para a saúde humana ou serem

¹ *Idem, ibidem*, art.º 18º.

² Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Medicamentos Especializados e Produtos Químicos Medicinais**. Vol. I. Lisboa: Gráfica Boa Nova Lda, 1956ª, p.84.

³ *Idem, ibidem*. Note-se, porém, que por decisão da 1ª secção da CRPQF ficou estabelecido que os produtos de firmas nacionais, registados como marcas nacionais, podiam ser fabricados como especialidades farmacêuticas nacionais.

facilmente substituíveis pelas fórmulas magistrais e officinais produzidas na farmácia de oficina com a conseqüente diminuição do preço das mesmas. É o que se encontra nas páginas de *O Monitor de Farmácia*:

“Por este andar, está bem de ver, não há memória que chegue para fixar o simples nome, nem bôlsa que resista a tal receituário.

Dia a dia, surgem novos Laboratórios, com os mesmos produtos rotulados de modo diferente, com as mais estranhas aptidões curativas (...)”¹

No número seguinte do mesmo periódico esta questão volta a ser discutida:

“Há, porém, que persuadir com firmeza, da necessidade de estabelecer as bases científicas para a definição de uma Especialidade Farmacêutica ou remédio novo, de economicamente formular as leis da sua produção e, em consequência, nelas basear juridicamente o seu livre trânsito, digamos, os seus direitos e os seus deveres. (...)

São preparações tantíssimas vezes defeituosas, onde as incompatibilidades se atropelam num desmando sem fim: há no mesmo preparado, elementos que ora aumentam, outros que diminuem as secreções, drogas que calmam ao lado de outras que estimulam, etc. Economicamente: o doente paga mais cem por cento do que gostaria se usasse uma fórmula magistral ou officinal; medicamento, é a mais inconsciente estandardização da moléstia e do doente.”²

Note-se, porém, que a classe farmacêutica não se opunha à industrialização do medicamento, nem tão pouco era contra todas as especialidades farmacêuticas existentes no mercado. A sua indignação e contestação iam para com as especialidades farmacêuticas sem valor terapêutico demonstrado, ou simples cópias dos medicamentos galénicos, há muito preparados na “velha botica”. E isto levava depois a outras questões que também eram muito discutidas no seio da classe farmacêutica, nomeadamente o elevado preço das especialidades farmacêuticas, a forma de publicidade levada a cabo pelos laboratórios, a distribuição exagerada de amostras gratuitas e a concorrência desleal praticada, essencialmente, pelas novas atividades económicas envolvidas no circuito do medicamento

É precisamente esta a ideia que retiramos da entrevista a Adolfo Teixeira, antigo Presidente do SNF, feita pelo *Jornal da Tarde* e transcrita em *O Monitor de Farmácia*:

¹ Especialidades Farmacêuticas. - **O Monitor de Farmácia**. IX: 215 (1939a), p.4-5, p.4.

² Especialidades Farmacêuticas. - **O Monitor de Farmácia**. IX: 216 (1939b), p.5-6, p.5.

“A maior parte das especialidades são substituíveis por medicamentos formulados pelos médicos, que ficariam, de um modo geral, pela terça parte do preço porque se vendem quando especializados. (...)”

Há especialidades de real valor, que são absolutamente insubstituíveis, como sejam os arsenobenzóis, opoterápicos, vacinas, soros e poucos mais. Contra estas especialidades nunca se levantou celeuma. Somos contra as especialidades que o público paga por preços exorbitantes, cêrca de 300 por cento mais caras que os medicamentos similares manipulados nas farmácias. (...)”

O grande mal que as especialidades têm feito à saúde de quem delas se serve, muitas vezes sem consulta médica, deve-se à publicidade intensíssima que delas se faz nos jornais. Os laboratórios receitam por intermédio dos periódicos.

Muitas pessoas estão a medicar-se a si próprias, porque se fiam nos anúncios, sem cuidarem de saber das contra-indicações dos diferentes medicamentos. (...)”

A publicidade deve ser banida por completo, por atentória da saúde pública. Propaganda só em trabalhos a publicar nas revistas científicas da especialidade. (...) O comércio das especialidades chegou a tal ponto que existem no estrangeiro laboratórios, se laboratórios isso se pode chamar – que preparam especialidades, que não podem ser vendidas nos países de origem, destinando-se unicamente a exportação!”¹

Ao longo dos vários artigos publicados em *O Monitor de Farmácia* no ano de 1939², foram tratadas todas estas questões e apresentadas algumas soluções para a resolução da crise socioprofissional e económica da Farmácia portuguesa:

“Em verdade, hora a hora, a cultura farmacológica e terapêutica vai diminuindo e, dentro em breve, não serão os médicos melhores juizes nem mais aptos a “julgar as Especialidades farmacêuticas que prescrevem do que os doentes que se confiam nos seus cuidados” (...)”

São esses produtos analisados à entrada das alfândegas ou será desnecessário tal rigor?

Já vimos que o país importa medicamentos, cuja eficiência terapêutica e até caracteres químicos se afastam muitas vezes das propriedades físicas, químicas e terapêuticas cientificamente estabelecidas. (...)”

Às entidades oficiais deveria competir a fiscalização desses produtos à porta de entrada. (...)”

¹ Especialidades farmacêuticas. O exagero do preço destes medicamentos segundo informações do snr. Adolfo Teixeira. - **O Monitor de Farmácia**. X: 221 (1939), p.8-9.

² Especialidades Farmacêuticas. - **O Monitor de Farmácia**. IX: 214 (1939c), p.3; Especialidades Farmacêuticas. - **O Monitor de Farmácia**. IX: 215, *op.cit.*; Especialidades Farmacêuticas. - **O Monitor de Farmácia**. IX: 216, *op.cit.*; Especialidades Farmacêuticas. - **O Monitor de Farmácia**. X: 220 (1939b), p.10-11; Especialidades Farmacêuticas. - **O Monitor de Farmácia**. X: 221 (1939a), p.4-5; Especialidades farmacêuticas. O exagero do preço destes medicamentos segundo informações do snr. Adolfo Teixeira, *op.cit.*

Compreende-se que um país possa estar na dependência de um Laboratório estrangeiro para aquisição de produtos de interesse vital [soros]?

Sabido é que a eficácia de certos soros é mais que duvidosa, mas outros há cujo uso não podemos dispensar, ou pelo menos, tomar a responsabilidade da sua eliminação, nomeadamente no combate às doenças epidémicas.

Existe entre nós qualquer organismo encarregado de verificar a validade de acção de um soro?

Seria triste lembrar que a sua venda já tem sido feita fora dêsse prazo.

Temos nós um Laboratório, - o de Câmara Pestana, de reputada categoria, que prepara alguns soros e que se poderia e deveria apetrechar convenientemente para a fabricação em mais larga escala não só desses como de todos os outros, os quais obrigatoriamente daí deveriam sair.”¹

Em jeito de conclusão destes artigos publicados em *O Monitor de Farmácia* no ano de 1939 diz-se claramente que a resolução da crise da farmácia passava por:

“1º Criação dum Laboratório Nacional de Produtos Medicamentosos e Especialidades Farmacêuticas;

2º A limitação da produção das Especialidades farmacêuticas nacionais de preparação galénica, tornando-se absolutamente obrigatório o seu registo e permitindo fazê-lo apenas aquelas que, pela sua composição e valor terapêutico, tenham características originais;

3º Proibição da adopção de nomes especiais para os preparados de corpos quimicamente bem definidos (...)

4º Regulamentação clara e insofismável das condições de permissão de abertura de Laboratórios, tocante não só às suas instalações mas à sua direcção técnica. Revisão das concessões e dos Laboratórios existentes.

5º Obrigatoriedade da análise das Especialidades farmacêuticas em Laboratórios oficiais de verificação e da sua experimentação nas clínicas terapêuticas dos Hospitais e Faculdades, antes da permissão do seu registo.

6º Adopção de medidas análogas para as Especialidades farmacêuticas estrangeiras.

7º Certificado obrigatório de análise e experimentação de amostras de produtos simples importados, passado por Laboratórios e Clínicas oficiais, como documento necessário para o levantamento nas Alfândegas e venda desses produtos em Portugal.

8º Organização de Laboratórios do Estado para a preparação de soros, produção e experimentação dos produtos biológicos em geral.

9º Regulamentação insofismável da publicidade farmacêutica e da venda de Especialidades Farmacêuticas ao público.”²

¹ Especialidades Farmacêuticas. - **O Monitor de Farmácia**. X: 220, *op.cit.*, p. 11.

² Especialidades Farmacêuticas. - **O Monitor de Farmácia**. X: 221, *op.cit.*

Ou seja, estava claro para a classe farmacêutica que para além da regulação económica do setor se deveria proceder com urgência a uma regulamentação do comércio de especialidades farmacêuticas assente na defesa da Saúde Pública e que passava, desde logo, pela instituição de um sistema de avaliação de medicamentos baseado na garantia de qualidade dos mesmos.

2. A Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos – CRPQF (1940). Contextos político, científico e tecnológico da sua criação

A situação crítica, vivida pela Farmácia portuguesa no final dos anos 30 do século XX vê-se agravada pela II Guerra Mundial (1939 – 1945). O clima de guerra veio aumentar o preço dos medicamentos, por aumento do preço das matérias-primas, consequência da sua escassez nos mercados internacionais e de algum oportunismo das casas importadoras. Sendo Portugal um país sem uma forte tradição de Indústria Química, estava altamente dependente da importação destes produtos, o que lhe saiu caro e veio a ter grandes repercussões na política do medicamento operada pelo governo a partir de então.

São vários os artigos em que a questão do aumento do preço dos medicamentos é debatida. Se por um lado as farmácias estavam obrigadas ao cumprimento do *Regimento de Preços de Medicamentos*, que datava de 1933, com as alterações feitas em 1936 e portanto não podiam aumentar o preço dos medicamentos manipulados sem que se procedesse à sua revisão, por outro lado não havia qualquer regulamentação do preço das especialidades farmacêuticas, o que fazia com que os laboratórios farmacêuticos fossem livres de aumentar o preço dos medicamentos que comercializavam.

Do mesmo modo, a atividade de importação de produtos químicos não estava sujeita a qualquer regulamentação oficial, nem a nível sanitário, nem a nível económico, o que permitia que se distribuíssem matérias-primas a preço livre.

A conjugação de todos estes fatores veio agravar a já difícil situação financeira das farmácias em Portugal. Durante este período era relativamente comum adquirirem-se matérias-primas a preços mais elevados do que os permitidos pelo Regimento de Preços para venda ao público nas farmácias.

Comentando um artigo publicado por *O Jornal de Notícias*, em que se diz que o preço dos produtos farmacêuticos tinha subido 50% nos últimos anos, defende o autor que os medicamentos não tinham subido “nem um centavo na sua venda ao público” e dava um exemplo “Se nós lhe dissermos que compramos agora o quilo de glicerina a 30 escudos e que o Regimento não nos permite ainda que a vendamos a mais de 25, talvez não acredite; e, no entanto, é uma dura verdade.”¹.

¹ Notas e impressões. Não está certo. - *O Monitor de Farmácia*. X: 226 (1939), p.8.

A mesma ideia se retira de um artigo de Campos Palermo onde se fala da situação das farmácias perante a guerra. Diz o autor que muitas pessoas se aproveitavam da situação mundial, “estando nós tão longe do teatro das operações e sem que nelas tomássemos parte.”¹, para inflacionarem o preço de aquisição das matérias primas. E dá o exemplo da glicerina: “...1 quilo de glicerina que debitaram por 35\$00, quando o preço do “Regimento de Preços” é de 25\$00. Recebi posteriormente o mesmo produto por quasi metade do preço, podendo mostrar as facturas às autoridades que perseguem os aspirantes a novos ricos.”². E prossegue dizendo

“Quando isto se dá logo aos primeiros dias da notícia da guerra, o que nos estará reservado? É indispensável que se tomem providências para estabelecer um equilíbrio entre os preços que fazem os grossistas de produtos farmacêuticos e os regulados no “Regimento de Preços” das farmácias.

Se as farmácias compram mais caro do que os preços porque a lei lhes permite vender, terão que encerrar ou transgredir a lei e andar a contas com os tribunais. É necessária a organização de comissões reguladoras e um serviço permanente de revisão do “Regimento”, publicando-se suplementos com as alterações indispensáveis.”³

No mesmo número de *O Monitor de Farmácia*, J. J. Ribeiro reflete sobre estas questões, criticando o aproveitamento da situação de guerra e escassez matérias-primas, levado a cabo pelos importadores de produtos químicos:

“esse estado de guerra que nos causa pavor, veio, por efeito do próprio mal, despertar um novo horizonte de ambições desmedidas entre os negociantes de produtos químicos. (...)

Os detentores de produtos químicos – seis, oito ou pouco mais em todo o País – que até ao dia 31 de Agosto p.p. mandavam diariamente visitar as farmácias oferecendo-lhes vasta mercadoria e a preços de combate, logo nos primeiros dias de guerra recolheram todo o seu pessoal de venda; e nos depósitos existentes, isto é, naquelas mesmas casas que na véspera ainda se vendia ao público ao preço de revenda, declaravam não poder fixar preços nem tomar compromissos para entrega de mercadoria. Chegara enfim o desejado momento de fazer sentir às farmácias o peso do capitalismo triunfante!”⁴

¹ PALERMO, Campos - A situação das farmácias perante os reflexos da guerra. Ibid.224 (1939), p.8.

² *Idem, ibidem.*

³ *Idem, ibidem.*

⁴ RIBEIRO, J. J. - A guerra interna. **O Monitor de Farmácia**. X: 224, 1 de outubro (1939), p.2.

Perante esta situação, o recém-criado GNF solicita a intervenção do Estado e a criação de uma instituição oficial capaz de colocar alguma ordem num setor com um peso crescente na balança económica do país:

“Foi dentro desta pouco animadora previsão que o GNF requereu ao Sr. Presidente do Conselho, em Outubro de 1939, para ser criada a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, organismo corporativo de coordenação económica”¹

A 12 de janeiro de 1940 é publicado o Decreto nº 30270² que cria, sob a tutela do Ministério do Comércio e Indústria e dentro da orgânica corporativa, a CRPQF³.

No preâmbulo do referido diploma é destacada a importância colocada na criação de uma instituição de regulação económica do setor:

“É constituído pelo presente Decreto um novo organismo de coordenação económica – a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos.

Decerto dispensa longa explanação a necessidade de intervir neste setor, que tem na economia do País lugar de relevo e que é directamente afectado pelas perturbações do comércio internacional.”⁴

Por sua vez, a falta de uma definição legal de especialidade farmacêutica, baseada em critérios técnico-científicos e a sua incorporação na categoria geral de produto químico, é assumida desde logo no preâmbulo do próprio diploma, sem que no entanto se tenham tomado medidas efetivas para contrariar esta fragilidade da regulamentação farmacêutica:

“A designação comercial de drogas, produtos químicos e farmacêuticos, correspondente à categoria mais genérica dos produtos químicos, abrange uma infinidade de substâncias,

¹ Interesses Colectivos. A acção do G.N.F. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. agosto (1941), p.4-5.

² Ministério do Comércio e Indústria - Decreto nº 30270, de 12 de janeiro de 1940 cria a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, organismo de coordenação económica, com funções oficiais, personalidade jurídica e administração autónoma, dependente do Ministério. Diário do Governo, I Série, nº 10, de 12 de janeiro de 1940. p. 61-65.

³ SOUSA, Micaela Figueira de; PITA, João Rui; PEREIRA, Ana Leonor - Farmácia e medicamentos em Portugal em meados do século XX: o papel da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos (1940). **CEM/cultura, espaço & memória, Dossier temático "População e Saúde"**. 5 (2014), p.11-26.

⁴ *Idem, ibidem*, preâmbulo.

susceptíveis das mais diversas aplicações, e que vão dos elementos primários aos compostos mais complexos.”¹

O referido diploma estabelecia o funcionamento da CRPQF em três secções diferenciadas:

- 1ª Secção: produtos medicinais e especialidades farmacêuticas;
- 2ª Secção: adubos, corretivos e outros produtos químicos utilizados na agricultura;
- 3ª Secção: drogas e outros produtos químicos não compreendidos nas outras secções.²

O funcionamento da Comissão por secções diferenciadas permitia a individualização de tratamento que as diversas atividades exigiam dadas as suas características próprias. Ao mesmo tempo, a concentração das várias secções num só organismo permitia uma gestão eficiente de recursos com vantagens para a economia da instituição.

Tal como justificado anteriormente, uma das razões que impôs a constituição desta instituição foi a dependência de Portugal do mercado externo no que diz respeito a produtos químicos, o que deixara Portugal numa situação muito vulnerável do ponto de vista de abastecimento interno aquando da II Guerra Mundial, facto sublinhado no preâmbulo do Decreto nº 30470:

“Dependemos notavelmente do mercado estrangeiro, como ensina a lição das estatísticas, das quais resulta, para o período de 1935 a 1937, um valor médio anual de 184.000 contos, correspondentes a 126.000 toneladas de produtos importados. Pesam particularmente na

¹ *Idem, ibidem.*

² Mais tarde, em 1952, é criada uma 4ª secção dedicada à disciplina das atividades relacionadas com o sal e que até então estavam sob a tutela dos Grémios de Lavoura. Cfr. Ministério da Economia - Decreto nº 38909, de 12 de setembro de 1952 introduz modificações na estrutura da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, à qual fica competindo a coordenação e disciplina das actividades de produção, comércio e indústria do sal - Revoga os artigos 7º, 8º, 9º, 19º e 20º do Decreto nº 30270, que cria a referida Comissão. Diário do Governo, I Série nº 203. p. 910. Note-se que nesta altura a CRPQF estava sob a tutela do Ministério da Economia, por extinção do Ministério do Comércio e Indústria.

balança comercial o sulfato de amónio, a soda cáustica, as tintas, os adubos e os medicamentos.”¹

Ainda no preâmbulo do diploma é abordada a questão da disciplina das atividades afetas ao comércio de medicamentos, afirmando-se que “Não existe diferenciação clara entre as empresas importadoras e as que desempenham o papel de armazenista”, tal como vinha sendo discutido há já vários anos pela classe farmacêutica. No entender do legislador, esta situação era justificada pela acumulação de funções entre importadores e armazenistas o que prejudicava a “ordenação das actividades.”:

“Estas circunstâncias são de índole a reclamar um esforço de orientação, coordenação e fiscalização que vai abranger todas as modalidades económicas interessadas na matéria e vai ter como finalidade a garantia do normal abastecimento do País, o desenvolvimento das indústrias nacionais e a disciplina dos preços. Por definição legal, são essas as preocupações fundamentais que deve ter presente a nova Comissão Reguladora.”².

Dado o âmbito e os objetivos deste trabalho, a nossa investigação centrou-se nos trabalhos da 1ª Secção, ou seja, a secção dos produtos medicinais e especialidades farmacêuticas.

2.1. CRPQF – Ação, atribuições e competências

No âmbito dos medicamentos, a CRPQF propunha-se a orientar, disciplinar e fiscalizar a Indústria dos Produtos Químicos e Farmacêuticos e a importação e distribuição de especialidades farmacêuticas.

Atendendo ao contexto político-económico de criação da nova instituição, os principais objetivos passavam por garantir o abastecimento do país em produtos químicos e farmacêuticos, por fomentar o desenvolvimento da Indústria Químico-Farmacêutica nacional e pela disciplina dos preços³.

No caso particular da Indústria de Produtos Químicos e Farmacêuticos, competia particularmente à CRPQF:

¹ Decreto nº 30270, de 12 de janeiro de 1940, *op.cit.*, preâmbulo.

² *Idem, ibidem.*

³ *Idem, ibidem*, art.º 4º, 1º.

- “1º Coordenar a acção dos organismos corporativos do sector que tutela, e bem assim das empresas nêle abrangidas;
- 2º Estudar as condições em que se exercem a importação de drogas e outros produtos químicos e farmacêuticos, o seu comércio interno e a produção no País;
- 3º Promover inquéritos e proceder à recolha, apuramento e exploração de dados estatísticos que se tornem necessários ao perfeito conhecimento dos problemas relativos aos assuntos da sua competência;
- 4º Elaborar regulamentos para a disciplina das actividades que coordena e submetê-los à aprovação ministerial;
- 5º Promover a adopção das mais medidas que forem de interesse para as actividades que orienta e, de um modo geral, cooperar com o Govêrno para a realização dos fins e resolução dos problemas que lhe dizem respeito. (...)
- 8º Regular as condições de abastecimento do País em produtos químicos e farmacêuticos, tomando as providências que forem exigidas para garantia da sua normalidade, condicionando a importação e podendo intervir nela directamente, quando fôr necessário, como representante das actividades que tutela;
- 9º Regular a actividade económica das indústrias química e farmacêutica;
- 10º Assegurar a regularidade na distribuição interna das matérias primas e dos produtos, garantindo o conveniente abastecimento das actividades que os utilizam;
- 11º Regularizar, na medida do possível, o comércio por grosso e a retalho no País de produtos químicos e farmacêuticos, podendo fixar, com a sanção ministerial, as características e os preços dos produtos, salvo, quanto àquelas, o caso de serem legalmente definidas pelos organismos do Estado que para tanto tenham competência especial;
- 12º Fiscalizar o exacto cumprimento das normas legais e das suas próprias determinações pelas actividades que disciplina;
- 13º Aplicar penalidades às infracções verificadas; (...)”¹

Perante a ênfase dada às competências da instituição no âmbito dos produtos químicos e farmacêuticos, somos levados a crer que a regulação da indústria e comércio de medicamentos e produtos químicos foi uma das grandes forças motrizes de criação da CRPQF.

Até aqui o medicamento estava sob a tutela do Ministério do Interior, via DGS que procedia, de forma limitada, à vigilância sanitária dos medicamentos, mas também das farmácias e laboratórios de produtos farmacêuticos. Com a criação da CRPQF há o reconhecimento oficial da importância do medicamento do ponto de vista económico e da necessidade de proceder à sua regulamentação via regulação da produção e do comércio. Como vimos no Cap.1, o Estado já vinha seguindo esta política desde os anos

¹ *Idem, ibidem*, art.º 5º.

20 do século XX, nomeadamente através da regulação do exercício profissional farmacêutico e da regulamentação da importação de especialidades farmacêuticas. Com a criação da CRPQF a regulação económica ganha cada vez mais força. A defesa da Indústria Farmacêutica nacional e a regulação do comércio de medicamentos passam a ser as principais linhas orientadoras da política do medicamento, contrariando as aspirações da classe farmacêutica que defendia a regulação do setor assente em critérios de garantia de qualidade e não apenas em critérios económicos. Recorde-se a este propósito que nesta altura a garantia de qualidade dos medicamentos era assegurada via regulação do exercício profissional farmacêutico e não propriamente pela avaliação do medicamento em si.

Aquando da sua criação em 1940, a CRPQF era constituída por um Presidente, dois Vice-Presidentes e sete vogais: um representante dos importadores e armazenistas de produtos químicos e farmacêuticos, um representante dos industriais de especialidades farmacêuticas, um representante dos industriais de adubos, um representante dos restantes ramos da indústria química, um representante da DGS, um representante da Direção Geral da Indústria (DGI) e um representante do Ministério da Agricultura que exerciam as suas funções nas secções correspondentes ao seu ramo de atividade¹.

Como resulta do art.º 11º do Decreto nº 30270, era da competência da CRPQF, entre outros, apreciar, analisar e votar os planos apresentados, nomeadamente os regulamentos internos da instituição; apreciar o relatório anual do Presidente² e o orçamento do ano seguinte; aplicar penalidades e decidir conscientemente, com base em estudos adequados à boa execução das políticas económicas necessárias à disciplina das atividades afetas a cada uma das secções³.

¹ A constituição da CRPQF foi alterada em 1952 por Ministério da Economia - Decreto nº 38909, de 12 de setembro de 1952, *op.cit.* Com este decreto passam a existir dez vogais. Esta alteração prendeu-se com a criação da secção do sal. Note-se que nem o SNF, nem o GNF tinham representação na CRPQF. Esta questão foi muito mal recebida pelos dirigentes da classe farmacêutica e só foi corrigida em 1967 por Ministério da Economia - Secretaria de Estado do Comércio - Comissão de Coordenação Económica - Decreto nº 47546, de 17 de fevereiro de 1967 acresce um representante do Grémio Nacional das Farmácias aos dez vogais que constituem a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos. Diário do Governo, I Série, nº 41. p. 200.

² Acerca das atribuições do Presidente Cfr. art.º 17º do Decreto nº 30270, de 12 de janeiro de 1940, *op.cit.*

³ Decreto nº 30270, de 12 de janeiro de 1940, *op.cit.*, art.º13º.

O financiamento da nova instituição seria feito pelas taxas cobradas sobre os produtos químicos importados, pela receita das multas aplicadas e pelos serviços prestados pela instituição.

O Cap. IV do diploma de criação da CRPQF tratava a questão da disciplina dos inscritos, da fiscalização das atividades sob a tutela da instituição e das sanções a aplicar em caso de incumprimento, questões fulcrais para o bom desempenho das funções que lhe competiam, em particular ao nível do comércio de medicamentos.

Com a criação da CRPQF as atividades de importação e armazenista de drogas adubos e outros produtos químicos e farmacêuticos passam a estar obrigadas a inscrição prévia na CRPQF¹, contra o pagamento da contribuição industrial correspondente ao respetivo setor de atividade. As restantes atividades económicas sujeitas a esta obrigação seriam definidas por despacho do Ministro do Interior e aplicável não só às empresas criadas *a posteriori*, mas também às que já estivessem em funcionamento².

Os art.ºs 27º, 28º e 29º definiam os requisitos mínimos a cumprir pelos importadores e armazenistas de produtos químicos e farmacêuticos. Estes artigos representam, a nosso ver, um reforço da linha orientadora do estado em matéria de política industrial, pois focam-se particularmente na questão económica, despreocupando-se e desresponsabilizando-se de questões sanitárias basilares como a qualidade. Para o legislador era fundamental que as casas importadoras e armazenistas possuíssem capacidade financeira e organização comercial adequadas às funções que iriam desempenhar, que colaborassem com a instituição na defesa da organização corporativa da classe a que pertencessem e que acatassem as determinações da CRPQF relativas à “coordenação, disciplina e aperfeiçoamento económico da sua actividade e os regulamentos e instruções que venham a ser postos em vigor”³.

Respondendo às aspirações da classe farmacêutica, era expressamente referido no diploma que estas atividades não deveriam exercer qualquer tipo de concorrência

¹ Esta inscrição obrigatória só era dispensada se o volume de transações não excedesse determinado valor anual. Cfr. parágrafo único, art.º 25º, Decreto nº 30270, de 12 de janeiro de 1940, *op.cit.*

² Decreto nº 30270, de 12 de janeiro de 1940, *op.cit.*, art.º 26º. Este despacho foi publicado a 13 de maio de 1940 e obrigou as seguintes atividades a inscrição prévia na CRPQF: laboratórios de produtos farmacêuticos; armazenistas-importadores e armazenistas de medicamentos especializados; armazenistas e importadores de drogas medicinais, produtos farmacêuticos e produtos químicos medicinais.

³ Decreto nº 30270, *op.cit.*, art.º 28º, 1º.

desleal entre si, nomeadamente através da concessão de benefícios que não estivessem oficialmente autorizados.

Deviam ainda garantir o abastecimento em produtos químicos e farmacêuticos, tendo em conta os mais altos interesses económicos do país¹. Por proposta da CRPQF, o Estado podia fixar “mínimos de existência permanente a que fiquem obrigados, sob pena de proibição de exercerem a respectiva actividade”². Esta determinação deve ser interpretada à luz do contexto de guerra em que esta instituição foi criada. Tal como referimos anteriormente, muitas das atividades sob a tutela da nova instituição aproveitaram-se da escassez de produtos provocada pela guerra para inflacionarem e ratearem os seus produtos, mesmo antes dos efeitos da guerra se fazerem realmente sentir no nosso país. Com esta determinação o governo pretendia impor-se a este estado de coisas, garantindo o abastecimento do país e a disciplina do preço dos produtos.

As sanções/penalizações a aplicar aquando do incumprimento do estabelecido por este decreto podiam ir da simples advertência até à proibição do exercício da atividade, passando pela censura, multa pecuniária ou suspensão de exercício.³ Ainda assim, note-se que nenhuma sanção podia ser aplicada sem que o presumível culpado fosse notificado e se lhe desse oportunidade de defesa, a elaborar por escrito.

No que respeita à fiscalização, os agentes de fiscalização da CRPQF eram considerados agentes da autoridade. Por este motivo podiam proceder a recolha de amostras, buscas e apreensões, bem como usufruir de determinadas regalias como sejam o uso e porte de arma, o pedido de auxílio da autoridade pública e livre entrada em todos os locais onde se exercesse a indústria e o comércio de produtos químicos e farmacêuticos⁴.

2.2. O Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados

Como é natural, os efeitos da criação da CRPQF não se fizeram sentir imediatamente após a sua criação. A indisciplina do preço dos medicamentos estava na ordem do dia e somavam-se inúmeras contribuições para resolver esta questão.

¹ *Idem, ibidem.*

² *Idem, ibidem*, art.º 29º.

³ *Idem, Ibidem*, art.º30º.

⁴ *Ibidem*, art.ºs 34º e 35º.

Se as farmácias defendiam que deviam ser os organismos oficiais a regular o preço dos medicamentos, nomeadamente através da revisão do *Regimento dos Preços dos Medicamentos*, já os industriais de especialidades farmacêuticas defendiam que a disciplina dos preços e a regulação económica do setor passava por alterar os descontos feitos às farmácias. Esta medida compensaria o aumento do preço das matérias-primas, mas o facto de isso ser, no entender da classe farmacêutica, feito à custa das condições comerciais da farmácia gerou novo ponto de discórdia entre os representantes corporativos da classe.

A este propósito, a Comissão Administrativa do SNF enviou uma exposição ao Ministro do Interior, no decorrer do ano de 1940, a solicitar a elaboração de um novo Regimento dos Preços¹. Nesta exposição o SNF propunha-se a elaborar uma lista de preços provisória, onde constariam os produtos que tivessem sofrido aumentos de preço mais significativos, a qual seria enviada para aprovação da CRPQF e revista de dois em dois meses². Porém, a referida lista nunca chegou a ser publicada.

O acordo alcançado entre o GNF e o GNIEF passou efetivamente pela diminuição do desconto feito às farmácias e muitas foram as vozes que se levantaram contra esta solução.

Adolfo Teixeira³, por exemplo, alegava que as farmácias também tinham visto aumentar exponencialmente o preço de aquisição das matérias-primas e que o preço dos manipulados não tinha subido. Quanto à margem de lucro dos laboratórios farmacêuticos, afirmava “que a alguns permite distribuir aos médicos, gratuitamente, 50% da sua produção”⁴, referindo-se ao excesso de amostras distribuídas à classe médica.

¹ Descontos das farmácias à Legião Portuguesa. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. dezembro (1940), p.7.

² A necessidade de rever o Regimento dos Preços não era de agora. Em 1935 tinha sido oficialmente nomeada uma comissão de revisão deste importante documento. Porém, na altura em que esta comissão finalizava os seus trabalhos, começou a II Guerra Mundial e “o trabalho de revisão do Regimento é anulado pelo sensível aumento ou variação dos preços dos produtos químicos, farmacêuticos e preparações galénicas.” Cfr. Regimento de preços. Exposição enviada a S. Excelência o Ministro do Interior em 28 de Junho do ano corrente. - **Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos**, *op.cit.*, p.52.

³ TEIXEIRA, Adolfo - Percentagem de Lucros. **O Monitor de Farmácia**. X: 231 (1940a), p.1-2; TEIXEIRA, Adolfo - Percentagem de lucros. **O Monitor de Farmácia**. X: 232 (1940b), p.1-2.

⁴ TEIXEIRA, Adolfo - Percentagem de Lucros. *op.cit.*, p.2.

No Relatório da Direção do GNIEF de 1940 refere-se expressamente a aprovação em Assembleia Geral da diminuição do desconto a fazer às farmácias. Dado que não se podia proceder ao aumento do preço das especialidades farmacêuticas iriam reduzir-se os descontos à farmácia de 30% para 20%, compensando deste modo parte do aumento do preço das matérias-primas. Na proposta feita pela Assembleia Geral do GNIEF e enviada ao Grémio Distrital dos Proprietários de Lisboa¹ referia-se “não ser intenção do Grémio, ao proceder assim, sacrificar ao interesse próprio o justo e legítimo interesse farmacêutico”.

Em resposta ao GNIEF, o já denominado GNF solicitou uma entrevista em que apresentou a seguinte contra proposta: as especialidades até 10\$00 teriam um desconto de 30%; as especialidades entre 10\$00 e 20\$00 teriam um desconto de 25%; as especialidades com preço superior a 20\$00 teriam um desconto de 20%. Já o bônus de quantidade seria de 5%, 7% e 10% para compras mensais superiores a 250\$00, 500\$00 e 2.500\$00, respetivamente.

Em nova Assembleia Geral do GNIEF aprovou-se a parte referente ao bônus de quantidade, ajustando-se o valor de desconto máximo, 10%, para compras mensais de 1.000\$00. Já o desconto comercial foi aprovado da seguinte forma: desconto de 30% para especialidades até 8\$00 e 20% de desconto para especialidades de preço superior a 8\$00.

É também por esta altura que começam a surgir claramente duas posições em defesa da reorganização do setor farmacêutico.

O SNF defendia, como medida imediata, a criação de um Laboratório Nacional de Verificação de Medicamentos. Mais uma vez, a organização corporativa representante dos farmacêuticos portugueses, manifestava que a solução de boa parte dos problemas da farmácia portuguesa passava pela garantia de qualidade das especialidades farmacêuticas, feita através da verificação analítica dos medicamentos (veja-se a este propósito, o Cap. 2.4.1.).

Já a posição oficial, via CRPQF, defendia o estabelecimento de um acordo entre os vários intervenientes do setor para que fosse publicado um Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados. Ou seja, do ponto de vista da CRPQF a

¹ Relembre-se que o Grémio Distrital dos Proprietários de Farmácia de Lisboa juntamente com as respetivas delegações regionais deu mais tarde origem ao GNF.

resolução dos problemas afetos ao mercado farmacêutico passava pela regulação do comércio de medicamentos.

Até à criação da CRPQF o medicamento estava exclusivamente sob a tutela do Ministério do Interior, através da DGS, mais precisamente da Direção dos Serviços de Farmácia e Medicamentos (DSFM), com as fragilidades já referidas, a qual era responsável pela vigilância sanitária dos medicamentos, ainda que esta fosse feita de forma muito limitada, como analisámos no Cap. 1.

Com a criação da CRPQF torna-se claro que o medicamento era reconhecido pelo Estado essencialmente como uma mercadoria de elevado peso na economia do país, mais do que um produto de saúde. Por este motivo tornava-se fundamental regular o seu comércio, mais do que a sua qualidade ou sequer a sua produção.

Nesta perspetiva e respondendo a uma das principais aspirações da CRPQF no que diz respeito ao medicamento, o primeiro presidente da instituição, Engenheiro Ricardo Graça, encetou esforços para que as várias entidades com interesses no setor dos medicamentos (GNIEF, o GNF, o Grémio dos Armazenistas de Drogas, Produtos Químicos e Farmacêuticos – GADPQF - e o SNF) chegassem a acordo e estabelecessem as bases do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados.

No *Relatório da Direcção – Exercício de 1940 do GNIEF*¹ descrevem-se alguns pontos do trabalho desenvolvido por estas entidades nas várias assembleias realizadas:

“O primeiro projecto foi enviado em Junho de 1939 à Comissão Directiva do G.N.I.E.F. pela Direcção do Grémio dos Proprietários de Farmácia. Este projecto não pode ser aceite porque representava para a Indústria e para a Farmácia, a subordinação completa ao Armazenista, entidade polimorfa, que na quase totalidade dos casos engloba, simultaneamente, com as funções próprias, as de Industrial, Importador e Retailista. Por esse projecto os Laboratórios só poderiam vender ao Armazenista ou Grossista e só a êste as farmácias poderiam adquirir as especialidades que os Laboratórios fabricassem. Cessava a liberdade de compra e venda e inútil é citar, por demais conhecidos, os graves inconvenientes que adviriam para a Indústria e para a Farmácia, se o acordo fosse aceite tal como era proposto. Por êle ficariam também as farmácias privadas de auferir o bônus de quantidade que os fabricantes concedem aos seus clientes.”²

¹ Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas - **Relatório da Direcção. Exercício de 1940**. Lisboa: Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, 1941.

² *Idem, ibidem*, p. 5.

Numa reunião convocada pelo presidente da CRPQF para ouvir os vários interessados, o representante do GADPQF defendeu que o bónus de quantidade devia ser reservado exclusivamente para os armazenistas, ficando a farmácia com o desconto comercial respetivo.

O GNF concordou com esta aspiração dos armazenistas e declarava estar na disposição de abdicar da compra direta ao industrial, desde que o armazenista respeitasse o preço marcado na venda de produtos farmacêuticos ao público.

Em nosso entender, o GNF abriu aqui um precedente prejudicial para a farmácia portuguesa, uma vez que reconhecia a venda de medicamentos ao público pelo armazenista, contra todas as disposições legais em vigor e contra todas as aspirações da classe que pretendia ver reconhecida a sua posição como única entidade técnica e cientificamente apta a dispensar medicamentos ao público. Diga-se aliás que também o GNIEF se manifestou contra esta disposição pois no seu entender nada justificava que a farmácia abdicasse dos seus direitos no comércio de medicamentos.

Na realidade, o Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados era um documento há muito reclamado e desejado pela classe farmacêutica, mas também pelos industriais de especialidades farmacêuticas nacionais. Prova disso é a representação que o GNF fez chegar ao Ministro da Economia, solicitando a publicação urgente do “Regulamento da Venda de Especialidades Farmacêuticas”¹. Dizia o GNF “ser Portugal um dos poucos países onde nada havia legislado para regulamentar tal modalidade de produção e venda.”² e que tal tarefa era obrigação do Estado, através dos organismos de coordenação económica.

Veja-se um artigo do *Boletim do Grémio Nacional de Farmácias* em que, já depois da publicação do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados, referia:

“O presente Regulamento, largamente estudado pelas entidades oficiais que têm a seu cargo estabelecer as regras em que deve basear-se o princípio da economia dirigida, princípio em

¹ CARVALHO, Silvina Fontoura de - Dever e disciplina. **Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos**. II (Serie II): 11-12 (1941), p.1-4.

² *Idem, ibidem.*

que se funda o sistema corporativo português, não foi aprovado e promulgado de ânimo leve.”¹,

afirmação que prova as dificuldades encontradas em atingir um acordo que pudesse servir os vários interesses envolvidos. No seguimento deste artigo é salientado o trabalho do GNF e o do Presidente da CRPQF para alcançar os objetivos propostos:

“Estudado em princípio e apresentado pelo Grémio das Farmácias como meio de defesa eficaz para pôr cõbro à desordenada e ilícita concorrência feita à Farmácia, encontrámos no ilustre Presidente da Comissão Reguladora de Produtos Químicos e Farmacêuticos infatigável obreiro do edificio grandioso que se chama Estado Corporativo, o mais vivo desejo de dar seguimento à nossa legítima aspiração, coordenando as actividades que vivem à roda da Farmácia de modo a que cada uma ficasse ocupando o lugar que lhe compete, sem atropelos nem concorrências ilícitas.”

Pelas informações recolhidas nos vários periódicos socioprofissionais analisados, o acordo entre os diversos interessados nunca foi alcançado, pelo que o presidente da CRPQF tomou a iniciativa de elaborar um projeto de Regulamento, que foi posteriormente enviado ao Ministro da Economia e aprovado por seu despacho em 15 de Abril de 1941.

Este documento² estava organizado em 17 artigos, divididos por quatro Capítulos. O Capítulo I (art.ºs 1º a 6º) tratava “Das actividades intervenientes no comércio dos medicamentos especializados”, o Capítulo II (art.ºs 7º a 10º) tratava “Da disciplina dos preços”, o capítulo III (art.ºs 11º a 13º) tratava “Das penalidades” e o Capítulo IV (art.ºs 14º a 17º) referia-se às “Disposições Gerais”.

O art.º 1º definia três atividades ligadas à produção e comércio de medicamentos especializados: os fabricantes nacionais e os importadores de especialidades estrangeiras; os armazenistas e os retalhistas.

Ao abrigo do art.º 2º, os fabricantes eram definidos como as entidades que, devidamente inscritas na CRPQF, fabricavam medicamentos especializados para serem vendidos por grosso. Nesta categoria incluíam-se, assim, os laboratórios de produtos

¹ Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. junho (1941), p.2; 6-7, p. 5.

² Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados**. Lisboa: Soc. Tipográfica, 1941.

farmacêuticos mas também as farmácias que fabricassem medicamentos para venda por grosso.

Os armazenistas eram definidos como as entidades que, também elas devidamente inscritas na CRPQF, possuíam armazém e organização comercial adequada à venda por grosso dos medicamentos.

Por sua vez, os retalhistas eram definidos como as entidades que vendiam os medicamentos ao público. Nesta categoria incluíam-se assim, em consonância com o disposto no Decreto nº 17636, de 21 de Novembro de 1929, não só as farmácias, mas também as drogarias. Note-se, porém, que estas só podiam vender ao público os medicamentos constantes de lista a publicar pela CRPQF que iria certamente substituir a lista em vigor, publicada pela DGS em 1933.

De acordo com o art.º 3º do Regulamento, aos fabricantes e importadores competia a “preparação, fabrico e importação de medicamentos especializados e a sua venda aos armazenistas e retalhistas.”¹, disposição que contrariava a proposta do GNF de abdicar do direito de aquisição direta de medicamentos aos laboratórios, contra o cumprimento do preço marcado por parte dos armazenistas, proposta muito contestada pelo próprio SNF.

Ao abrigo do art.º 4º, ao armazenista competia a compra por grosso de medicamentos especializados e a sua venda ao retalhista, sendo-lhe proibida a venda de medicamentos ao público, que ao abrigo do art.º 5º era competência exclusiva dos retalhistas (onde se incluíam, como referimos, as farmácias e, para determinadas categorias de medicamentos, as drogarias).

Os parágrafos 1º e 2º do art.º 5º levantaram alguma controvérsia junto da classe farmacêutica. O parágrafo 1º dizia o seguinte:

“São permitidos aos retalhistas fornecimentos às Misericórdias, Montepios, Associações, Casas do Povo e empresas comerciais ou indústrias com serviços de assistência médica organizados, mediante receita médica individual.”

Já o parágrafo 2º estabelecia que “As Misericórdias, Montepios, Associações e instituições similares que tenham farmácia privativa devidamente legalizada serão

¹ De acordo com o parágrafo único deste artigo, as responsabilidades instituídas aos fabricantes e importadores não impediam a preparação e venda de medicamentos especializados pelas farmácias.

havidas como retalhistas para os efeitos deste Regulamento.” As instituições de Previdência, regulamentadas em meados dos anos 30 do século XX¹, que prestassem assistência médica e que fossem proprietárias de farmácia viram assim aberta a possibilidade de venderem medicamentos ao público em geral, ou pelo menos aos seus beneficiários. Esta situação, associada ao desenvolvimento progressivo do sistema de Previdência, quer em número de instituições, quer em número de beneficiários, veio agravar ainda mais a crise económica da farmácia portuguesa.

Ao abrigo do art.º 6º, os hospitais, asilos e outras instituições de beneficência podiam adquirir medicamentos especializados diretamente aos fabricantes, importadores ou armazenistas desde que esses medicamentos fossem para consumo nos próprios estabelecimentos. Em consonância com o art.º 6º, o art.º 14º proibia a comercialização das embalagens hospitalares e o art.º 15º impunha a inscrição “Proibida a venda”².

O Cap. II era muito importante pois procurava disciplinar e regulamentar o preço dos medicamentos, questão muito discutida na altura. Como referido anteriormente, o facto de algumas farmácias e armazenistas não respeitarem o preço marcado nas embalagens, a par com a falta de regulamentação do preço dos medicamentos e a desatualização do Regimento de Preços, justificavam a desordem ao nível da avaliação económica do medicamento. Tudo isto, associado ao oportunismo das casas importadoras de produtos farmacêuticos, provocado pela escassez de produtos em plena II Guerra Mundial, levou a um aumento exponencial do preço dos medicamentos, situação em tudo contrária às aspirações do governo em matéria de abastecimento do país e de regulação económica do setor.

Na tentativa de impor a disciplina e a ordem numa matéria com importância crescente para a balança económica do país, o Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados veio reforçar a obrigatoriedade de inscrição dos preços de

¹ Cfr. Presidência do Conselho - Lei nº 1884, de 16 de março de 1935 especifica as instituições que ficam reconhecidas como sendo de previdência social. Diário do Governo, I Série, nº 61, de 16 de março de 1935. p. 385-387; Presidência do Conselho - Decreto nº 25935, de 12 de outubro de 1935 que promulga o regulamento das caixas sindicais de previdência. Diário do Governo, I Série, nº 237, de 12 de outubro. p. 1465-1476.

² Também aqui as instituições de Previdência viram campo de atuação. Assim que o regulamento foi publicado solicitaram ao Ministro da Economia que fossem equiparadas às instituições de beneficência, hospitais e asilos para efeitos de aquisição direta de medicamentos, o que gerou muita polémica junto dos corpos dirigentes da classe farmacêutica.

venda ao público nos rótulos e embalagens de medicamentos especializados. Diga-se aliás, que esta disposição já estava plasmada na lei, via regulação do exercício profissional farmacêutico. A grande diferença era que a partir daqui o preço dos medicamentos estava sujeito a aprovação pela CRPQF.

Os preços eram propostos à CRPQF pelos fabricantes ou importadores e, em caso de aprovação, só podiam ser alterados a requerimento do interessado ou por iniciativa da Comissão¹. Para avaliar o pedido de aprovação do preço dos medicamentos, a CRPQF exigia uma descrição detalhada do preço de custo do medicamento, com base no qual era avaliado o preço do medicamento, sem que fosse permitida qualquer especulação do mesmo. Aliás, havia mesmo situações em que os preços propostos pelos requerentes eram reduzidos pela CRPQF. A avaliação económica levada a cabo pela CRPQF tornou-se mais problemática com o sucessivo aumento do preço das matérias-primas, uma vez que a Comissão só autorizava o aumento do preço dos medicamentos na exata medida do aumento do preço das matérias-primas, o que reduzia a margem de lucro dos laboratórios de especialidades farmacêuticas ou importadores².

Ao abrigo do art.º 9º do Regulamento, era expressamente proibido vender medicamentos a preços diferentes dos fixados nos rótulos e embalagens, disposição que procurou responder a uma aspiração antiga da classe farmacêutica³.

O art.º 10º definia as condições de comercialização de medicamentos, com base nos preços de venda ao público. Os fabricantes e importadores de medicamentos especializados passavam a fazer descontos de 30% e 20% aos armazenistas e retalhistas para os medicamentos de preço igual ou inferior a 10\$00 e para os medicamentos de preço superior a 10\$00, respetivamente, alterando assim o acordo alcançado entre o GNF e o GNIEF.

A somar a este desconto, concediam os chamados bónus de quantidade. Ao armazenista cabia um desconto adicional de 7% ou 10% para vendas únicas de 30 ou 50

¹ O parágrafo 3º do art.º 7º estabeleceu que os fabricantes e importadores tinham 30 dias para enviar à CRPQF uma lista com os preços de venda ao público dos medicamentos que fabricassem e/ou importassem.

² Sobre este assunto e sobre as tentativas empreendidas pelo GNIEF para aumentar o preço das especialidades farmacêuticas, Cfr. Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas - **Relatório da Direcção. 2º Exercício. Gerência de 1941**. Lisboa: Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, 1942, p.9.

³ O parágrafo único deste artigo estabelecia que as Misericórdias, Montepios, Associações, Casas do Povo e outras entidades com serviços de assistência médica organizados tinham direito a um desconto nos preços dos medicamentos fornecidos pelas farmácias. Este desconto veio mais tarde a ser estabelecido pela CRPQF em 7%.

unidades, ou mensais de 150 e 250 unidades, respetivamente. Ao retalhista seria feito um desconto adicional de 2% ou 5% nas mesmas condições. Seriam ainda feitos descontos adicionais, que podiam variar entre 1% e 3%, em função dos prazos de pagamento¹. O fornecimento de medicamentos especializados aos hospitais, asilos ou outras instituições de beneficência podia ser feito em condições especiais de desconto e bónus.

O Cap. III estabelecia as sanções aplicáveis em caso de incumprimento do Regulamento, em sintonia com o estipulado pelo Decreto nº 30270, de 12 de janeiro de 1940, ou seja, o decreto que criou a CRPQF. A fiscalização do cumprimento do regulamento era da competência da CRPQF (art.º 17º).

O Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados representa uma importante etapa do caminho de condicionamento económico do setor dos medicamentos, política seguida pelo Estado Novo em várias matérias, particularmente no que diz respeito à política de desenvolvimento industrial.

Apesar de ter sido um documento muito desejado e elogiado pela classe farmacêutica, pelos representantes corporativos dos farmacêuticos, mas também pelos industriais de especialidades farmacêuticas, a verdade é que criou novos pontos de clivagem entre as várias atividades económicas do setor farmacêutico.

O mais imediato foi a relação entre as farmácias e os estabelecimentos da Previdência Social. A concorrência feita por estas instituições às farmácias, que no entender dos dirigentes da classe era ilegal e desleal, só vem ver alguma resolução em 1961 com a publicação de um acordo entre a Federação das Caixas de Previdência (FCP) e o GNF para dispensa de medicamentos aos seus associados nas farmácias. A guerra de interesses, se assim se pode chamar, entre a farmácia portuguesa e as instituições de Previdência agudizou-se substancialmente com a publicação do Regulamento. Pouco tempo depois da sua publicação, as instituições de Previdência pediram ao Ministro da Economia a sua equiparação aos estabelecimentos de beneficência, instituições hospitalares e asilos, para efeitos de aplicação do

¹Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados, art.º 10º, parágrafo 3º.

Regulamento. Pretendiam deste modo, usufruir das mesmas regalias, nomeadamente a aquisição direta de medicamentos aos laboratórios, com o respetivo desconto.

Na opinião do GNF e do SNF, este pedido era perfeitamente descabido. Desde logo porque ia contra todas as disposições legais em vigor no que respeita ao exercício farmacêutico e comércio de medicamentos, mas também contra as bases em que assentava a Previdência Social. Se era a sustentabilidade da Previdência que estava em causa, como defendiam os seus dirigentes, o SNF afirmava que essa sustentabilidade não podia ser assegurada à custa dos interesses da classe farmacêutica, até porque essa atitude desvirtuava as bases ideológicas corporativas tão características do regime político do Estado Novo.

Apesar de ter tentado impor a ordem e disciplina no comércio de medicamentos, a verdade é que o Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados não respondia a questões importantes para a farmácia portuguesa e que pediam uma resolução urgente, como por exemplo o elevado número de especialidades farmacêuticas e a desatualização do Regimento de Preços.

Por este motivo, o GNF enviou uma representação ao Subsecretário de Estado da Assistência em que pedia a revisão urgente do Regimento de Preços dos Medicamentos. Como referimos anteriormente, a situação era de tal modo grave que muitos produtos farmacêuticos eram adquiridos a preços mais elevados do que o estipulado no Regimento de Preços para venda ao público, pelo que era impossível ao farmacêutico cumprir o estipulado nesse documento regulador.

Perante esta situação, o Estado, mais precisamente o Subsecretário de Estado da Assistência, tinha cancelado os trabalhos de revisão do Regimento e aprovado um aumento de 4% no preço de venda ao público dos produtos constantes do Regimento, o que na opinião do GNF era manifestamente reduzido, incapaz de fazer face às despesas e não era suficiente para gerar qualquer margem de lucro às farmácias¹.

Ao mesmo tempo, a classe farmacêutica continuava a discutir outros temas importantes como o excesso de especialidades farmacêuticas e as medidas necessárias para condicionar a sua entrada no mercado.

¹ Cfr. REGIMENTO DE PREÇOS. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. maio (1941), p.6; REGIMENTO DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. junho (1941), p.1.

Manuel Rodrigues Loureiro, diretor do *Jornal dos Farmacêuticos*, periódico do SNF publicou uma série de três artigos em que abordava várias destas questões¹. Em todos eles defende a existência das especialidades farmacêuticas como consequência natural da evolução da ciência e da técnica, espelho do desenvolvimento das ciências químico-farmacêuticas. Esta era aliás uma opinião defendida por várias personalidades de vulto da farmácia portuguesa como por exemplo Silvina Fontoura de Carvalho, diretora do periódico farmacêutico *Eco Farmacêutico*.

Nestes artigos, Manuel Rodrigues Loureiro sublinha que quando fala de especialidades farmacêuticas se quer referir aos “medicamentos especiais” e não aos medicamentos manipulados que por serem trabalhados por forma a apelar ao seu consumo, se designavam, na sua opinião incorretamente, de medicamentos especializados. A industrialização destes produtos só tinha razão de ser se fossem exclusivamente preparados pela indústria nacional e em consonância com as bases de condicionamento industrial aplicado à Indústria Farmacêutica, nomeadamente no que diz respeito ao nome e apresentação. Na opinião do autor os medicamentos produzidos em larga escala pela Indústria Farmacêutica não deviam ter a designação genérica de especialidades farmacêuticas e a sua importação devia cingir-se apenas às que não tivessem equivalente nacional. Por estes motivos os problemas da Farmácia portuguesa, particularmente a industrialização do medicamento, deviam ser encarados de forma diferente daquela com que o tinham sido até aqui:

“Parece-nos, mesmo, que não exageramos se considerarmos algumas das directrizes seguidas até hoje apenas de interesse para um ou dois industriais e de franco prejuízo para a indústria, não só na parte referente ao sector de que estamos tratando, como dum modo geral para toda a indústria.”²

É interessante notar que para este autor a automedicação e o aumento do consumo de medicamentos pelo público constituíam vantagens trazidas pela industrialização do medicamento. Esta perspetiva resulta em parte da noção que se tinha do medicamento. Uma noção despreocupada e muito associada, ainda, à cura milagrosa e praticamente

¹ LOUREIRO, Manuel Rodrigues - Especialidades Farmacêuticas. **Jornal dos Farmacêuticos**. III: 7-8 (1942a), p.173-175; LOUREIRO, Manuel Rodrigues - Especialidades farmacêuticas II. **Jornal dos Farmacêuticos**. III: 9-10 (1942b), p.243-247; LOUREIRO, Manuel Rodrigues - Especialidades Farmacêuticas III. **Jornal dos Farmacêuticos**. III: 11-12 (1942c), p.301-304.

² LOUREIRO, Manuel Rodrigues - Especialidades farmacêuticas II, *op.cit.*, p. 244.

sem efeitos secundários e que acaba por ser consentânea com a visão do Estado, uma visão economicista e sem olhar à sua importância como instrumento de saúde:

“(…) poderemos, *à priori*, encontrar as vantagens seguintes:

(…)

b) maior consumo de medicamentos pelo público, facilitado pela sugestão e auto-medicação, e, também, devido à melhoria das respectivas propriedades gustativas, de atoxicidade, etc., que hoje, incontestavelmente, se observa em muitas e variadas especialidades farmacêuticas;”¹

Como desvantagens apontava a concorrência desleal e ilegal praticada pelos droguistas mas também pelos “merceiros, tabaqueiros, espingardeiros”². Queria o autor dizer que toda a gente se achava no direito de vender medicamentos como se estes fossem um vulgar produto de consumo.

Referia-se ainda às amostras gratuitas e ao facto de a industrialização do medicamento e as verdadeiras especialidades, terem aberto campo de ação às “pseudo-especialidades”³ que, em última análise, obrigavam o farmacêutico a um imenso empate de capital em produtos diferentes mas com a mesma composição e formulação. As únicas características que os distinguiam eram o nome e o fabricante. Por todos estes motivos, a limitação do número de especialidades a lançar no mercado impunha-se como fundamental do ponto de vista da regulação económica.

Esta foi, em nosso entender, uma das principais lacunas da regulação do medicamento entre os anos 40 e os anos 50 do século XX. A limitação do número de similares só aconteceu em 1957 com a publicação do Decreto nº 41448, de 18 de Dezembro de 1957 que veio regulamentar o condicionamento da indústria de especialidades farmacêuticas em Portugal (ver Cap. 3.1.).

Sendo o elevado número de especialidades farmacêuticas, muitas delas similares, um dos principais problemas da Indústria Farmacêutica em particular e da Farmácia portuguesa em geral, não conseguimos compreender, até dentro da própria ideologia do regime vigente, a opção tomada em não limitar o número de especialidades a introduzir no mercado. Acreditamos que tal se ficou a dever à falta de base institucional, técnico-

¹ *Idem, ibidem*, p.245.

² *Idem, ibidem*, p.247.

³ *Idem, ibidem*, p.246.

científica e humana capaz de sustentar uma regulação nestes moldes. A limitação do número de similares teria sempre de passar pela avaliação da qualidade, tal como tinha sido sugerido pelo SNF (cap. 2.4.1.) e a par do que se ia verificando noutros países, nomeadamente nos EUA. Para isso seria fundamental a criação de um laboratório oficial que apoiasse este tipo de avaliações, o que ainda não tinha sido possível.

Na realidade, a maioria das medidas implementadas passavam pela regulação económica do setor. Este era o principal objetivo da política do medicamento de então. Não havia, em nosso entender, uma linha orientadora baseada na defesa da Saúde Pública, que conduzisse este campo de atividade, com uma importância crescente na balança económica do país, mas também na política sanitária.

Se analisarmos as várias normas e regulamentos publicados até aqui, não conseguimos definir, do ponto de vista da saúde, uma linha de orientação nem perceber com clareza quais eram os objetivos do Estado nesta matéria. Para além dos objetivos económicos, corporizados na política de condicionamento industrial operada pelo regime em todos os setores de atividade industrial, o que vemos são uma série de disposições e obrigações, algumas delas avulsas, que procuravam dar resposta aos problemas que iam surgindo sem nunca assumir uma verdadeira política orientadora do medicamento.

No que respeita à dimensão de defesa da Saúde Pública, determinante sobretudo quando falamos de um instrumento de saúde como o medicamento, poucas foram as medidas tomadas e as iniciativas empreendidas. A falta de um Ministério da Saúde é em si uma prova da política de saúde levada a cabo pelo Estado Novo. A DGS, na altura sob a tutela do Ministério do Interior, através dos Serviços Técnicos do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos (STEFCEM) e da Inspeção do Exercício Farmacêutico, tinha provado não ter capacidade, nem estrutura, nem autonomia para empreender uma avaliação de medicamentos baseada na defesa da Saúde Pública e não apenas no seu aspeto económico.

A este propósito vejam-se algumas passagens de um importante artigo de Fernando Bettencourt dos Santos, licenciado em farmácia e assistente dos Hospitais Civis de Lisboa, que foca algumas destas questões:

“A farmácia é, sem dúvida alguma, um dos ramos da actividade nacional que interessa ao bem comum: a Saúde Pública. É preciso pois que uma reacção forte a faça tomar o caminho

que lhe compete, e coloque tudo nos seus devidos lugares, acabando de vez com a barafunda em que se encontra tudo o que lhe diz respeito.”¹

Na sua opinião a farmácia necessitava de uma reorganização e reforma profundas, de forma a poder ocupar o seu lugar no seio da assistência sanitária e de defesa da Saúde Pública. Se a farmácia portuguesa não fosse capaz de evoluir no sentido da evolução da ciência e da técnica e acompanhar os desenvolvimentos da Indústria Farmacêutica, nomeadamente ao nível da Química Farmacêutica, não ia ser capaz de responder às exigências nacionais em matéria de medicamentos, também elas decorrentes da evolução sanitária operada.

Dentro de uma visão bastante inovadora e moderna, provavelmente colhendo influências no que se ia fazendo noutros países, o autor propunha a criação de um Ministério da Saúde e Assistência e de uma nova instituição que reunisse os vários organismos com responsabilidades no setor farmacêutico e que se encontravam dispersas entre vários ministérios e subsecretariados:

“Os diversos serviços de assistência farmacêutica andam todos dispersos sem vantagem alguma para o País. Porque não centralizá-los todos numa única e modelar organização? Num Ministério da Saúde Pública e Assistência Social, ou no próprio Ministério do Interior, ficaria bem uma Direcção Geral dos Serviços Farmacêuticos.”²

De acordo com a proposta de Bettencourt dos Santos, a instituição a criar englobaria as diferentes estruturas com responsabilidades no setor farmacêutico, nomeadamente a Inspeção do Exercício Farmacêutico, a parte da CRPQF com competências ao nível da farmácia (1ª secção), bem como os serviços farmacêuticos hospitalares. Para apoiar a ação da instituição propunha ainda a criação de vários laboratórios: laboratórios de verificação, laboratórios de produção de produtos injetáveis, laboratórios de produção de produtos não injetáveis e laboratórios de produção de soros e vacinas.

Na sua opinião, a reforma e reorganização do setor passavam invariavelmente pela avaliação de medicamentos assente em critérios de garantia de qualidade. Para tal seria necessário definir e regulamentar as especialidades farmacêuticas. A introdução de

¹ SANTOS, Fernando Bettencourt dos - Contribuição para o estudo da reorganização da Farmácia. **Jornal dos Farmacêuticos**. III: 11-12 (1942), p.134-139.

² *Idem, ibidem*, p.136.

novas especialidades no mercado passaria a estar dependente de uma autorização prévia, baseada nos pareceres dos diferentes laboratórios. As especialidades estrangeiras deixariam de ser analisadas por farmacêutico português, sem qualquer cunho oficial, para passarem a ser analisadas no laboratório de verificação oficial. Para além de uma função de fiscalização, a Direção Geral dos Serviços Farmacêuticos (DGSF) teria a missão de impulsionar o desenvolvimento da Indústria Farmacêutica nacional, através de cursos de aperfeiçoamento de farmacêuticos¹.

Mais uma vez estas sugestões não foram ouvidas pelos poderes públicos e mais uma vez se prosseguiu a mesma linha que tinha sido seguida até aqui: defesa do setor do medicamento assente em critérios económicos e não em critérios técnico-científicos capazes de demonstrar, no mínimo, a qualidade e a segurança dos medicamentos.

2.3. O crescimento económico, científico e tecnológico em matéria de medicamentos e suas pressões sobre as instituições reguladoras (anos 40 – anos 50 do século XX)

A atividade da CRPQF como organismo de coordenação económica alcançou em parte, entre os anos 40 e 50 do século XX, os objetivos traçados aquando da sua criação pelo Decreto nº 30270, de 12 de Janeiro de 1940 (art.º 4º).

Da análise dos dados estatísticos disponíveis para este período², constatamos que a Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas e Produtos Químicos viveu um desenvolvimento considerável em número de unidades industriais (Gráfico nº1), em número de unidades produzidas e em valores de venda ao público, sobretudo se comparada com o comércio de importação destes produtos que verificou um aumento menos acentuado (Gráficos nº2 e nº3).

Esta evolução traduz, em nosso entender, vários aspetos característicos deste período. Por um lado reflete diretamente a melhoria do nível de vida e do estado sanitário da população. Por outro lado traduz a ação reguladora e a política de defesa da

¹ Muitas destas ideias já tinham sido sugeridas pelo SNF (cap. 2.4.1.).

² Tendo em consideração as publicações da CRPQF, o Relatório da Comissão Reorganizadora da Indústria dos Produtos Farmacêuticos e diversa documentação consultada no arquivo do Infarmed.

produção nacional assumidas desde logo como prioridades da política industrial do Estado Novo e da CRPQF em particular.

Com a criação da CRPQF e por iniciativa da própria Indústria Farmacêutica nacional, promoveu-se um ajustamento dos preços, muito elevados no início dos anos 40 e incentivou-se a modernização técnico-científica, com o conseqüente aumento de rendimento. Ao mesmo tempo começaram a surgir novas indústrias nacionais ligadas à produção de produtos essenciais e de alto valor técnico e científico, de que são exemplo os antibióticos¹ e estupefacientes². Esta nova orientação da indústria nacional foi fundamental, uma vez que, no que respeita a estes produtos o mercado português dependia totalmente do mercado externo, com o conseqüente agravamento dos preços provocado pelos encargos fiscais, nomeadamente as taxas aduaneiras, que sobre eles pesavam. Veja-se como exemplo o caso dos antibióticos, nomeadamente a penicilina, que quando passou a ser produzida em Portugal, em 1948, registou um abaixamento de preço considerável, o que permitiu que este medicamento chegasse a classes menos favorecidas economicamente³.

Para além destes produtos essenciais, a indústria nacional começou também a produzir, entre muitos outros, o ácido para-amino-salicílico, agar-agar, brometo de codeína, codeína, cloridrato de cocaína, cloridrato de morfina, cloranfenicol, nitrato de prata, etc. Ou seja, matérias-primas fundamentais para o desenvolvimento da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas.

¹ A introdução da penicilina medicamento em Portugal ocorreu em 1945, importada dos EUA via Cruz Vermelha. Mais tarde, em 1947, começou a ser importada a matéria-prima para produção nacional do medicamento que se iniciou em 1948. Cfr. Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Medicamentos Especializados e Produtos Químicos Medicinais**. Vol. I, *op.cit.*, p. 113.

² A produção nacional de estupefacientes teve início em 1951

³ A este respeito veja-se BELL, Victoria- **Introdução dos antibióticos em Portugal: ciência, técnica e sociedade (anos 40 a 60 do século XX). Estudo de caso da penicilina**. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2015. Tese de Doutoramento

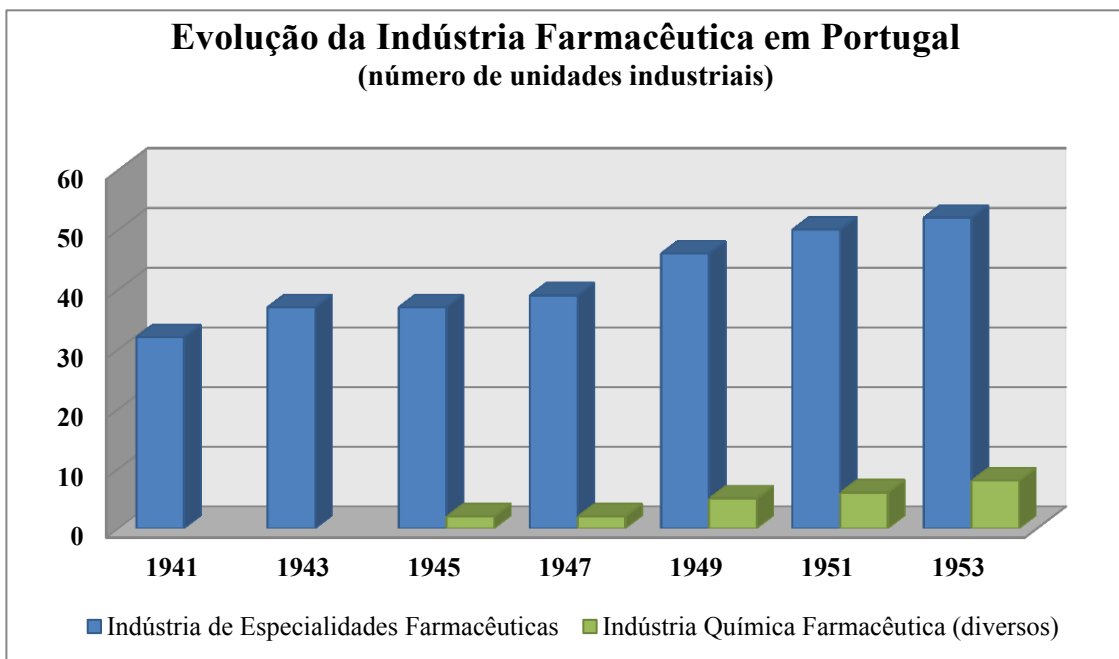


Gráfico 1: Evolução da Indústria Farmacêutica em Portugal em número de unidades industriais.

Fonte: Alguns aspectos do mercado nacional de produtos químicos e farmacêuticos/arquivo do Infarmed/ Caixa 4736/ não catalogada.

Da análise do Gráfico nº1 conclui-se a influência positiva da CRPQF sobre a indústria nacional de produtos farmacêuticos. Nos primeiros anos da década de 40 do século XX essa evolução não foi tão acentuada devido às perturbações económicas provocadas pelo segundo grande conflito mundial. Essa evolução tornou-se mais evidente com a recuperação económica e social, características do período pós II Guerra Mundial.

Estes dados são acompanhados pelo desenvolvimento das atividades afetas a esta indústria e que se manifesta tanto no número de unidades seladas (Gráfico nº2) como nos valores de venda ao público (Gráfico nº3):

“Quer dizer: em relação ao ano em que a C.R.P.Q.F. iniciou a sua intervenção junto da indústria de especialidades farmacêuticas a produção e o seu valor de venda ao público aumentaram respectivamente em 14.411.922 embalagens, ou sejam mais 602,5% e 287.446.808\$40, ou 1029,7%.”¹

A ação da CRPQF cumpria os desígnios estipulados pela política industrial do Estado Novo, nomeadamente via condicionamento industrial, que para a Indústria

¹Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Medicamentos Especializados e Produtos Químicos Medicinais**. Vol. I. *op.cit.*, p.39.

Farmacêutica estava definido pelo Decreto nº 29537, de 18 de Abril de 1939, mas ia além disso prestando um importante apoio técnico-científico à indústria nacional, através do laboratório da CRPQF (ver cap. 2.4.2).

Paralelamente, a própria Indústria Farmacêutica portuguesa esforçava-se por alcançar os objetivos traçados e evoluir no sentido do melhoramento técnico e científico, produzindo cada vez mais e melhores medicamentos.

A publicação do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados (1941) foi fundamental para a disciplina das atividades envolvidas no comércio de medicamentos. Porém, no que diz respeito à produção nacional de especialidades farmacêuticas, não nos parece, pela análise estatística, que tenha tido, pelo menos diretamente, alguma influência na sua evolução. Diga-se, aliás, que esse também não era o seu grande objetivo.

O Gráfico nº2 mostra a evolução da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas em comparação com o comércio de importação tendo em conta o número de unidades seladas.

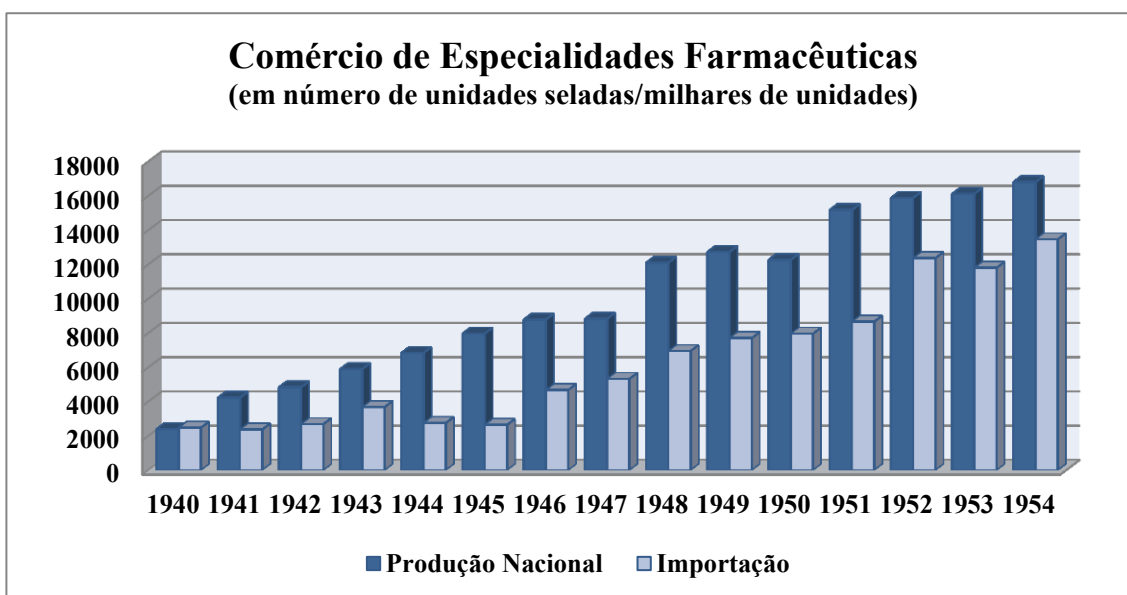


Gráfico 2: Evolução da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas *versus* importação de especialidades farmacêuticas em número de unidades seladas.

Fonte: Alguns aspectos do mercado nacional de produtos químicos e farmacêuticos/arquivo do Infarmed/ Caixa 4736/ não catalogada.

No que respeita ao comércio de especialidades farmacêuticas observa-se, pela análise dos Gráficos nº2 e nº3 uma evolução global positiva, quer em número de unidades seladas, quer em valores de venda ao público. Esta situação justifica-se, como já referimos, pelo melhoramento global do nível de vida e do estado sanitário da população, pelo aparecimento de novos medicamentos, mas também pelo desenvolvimento dos sistemas de Previdência, onde se incluía já nesta altura a assistência medicamentosa.

Se antes da criação da CRPQF o mercado de medicamentos em Portugal dependia fortemente do mercado estrangeiro, com a criação desta instituição essa situação inverteu-se, a favor da produção nacional.

Se esta realidade reflete a ação da CRPQF como organismo de coordenação económica do setor, tendo como uma das grandes prioridades a defesa da indústria nacional, não lhe é alheia a perturbação do comércio internacional provocada pela II Guerra Mundial, especialmente notório nos primeiros anos da década de 40 do século XX.

No Gráfico nº 3 mostra-se a evolução da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas em comparação com o comércio de importação tendo em conta os valores de venda ao público.

A evolução verificada, manifestada por um aumento dos valores de venda ao público de medicamentos nacionais e estrangeiros tem de ser analisada em função das várias alterações políticas, económicas, técnico-científicas e sociais que marcaram o período analisado. Por um lado reflete diretamente o aumento de unidades produzidas verificado no Gráfico nº2. Por outro lado, espelha a revolução terapêutica operada neste período, com a introdução de novos medicamentos, de que são exemplo os antibióticos, mais onerosos quer pelo facto de serem inovadores, quer pela sua escassez nos mercados internacionais.

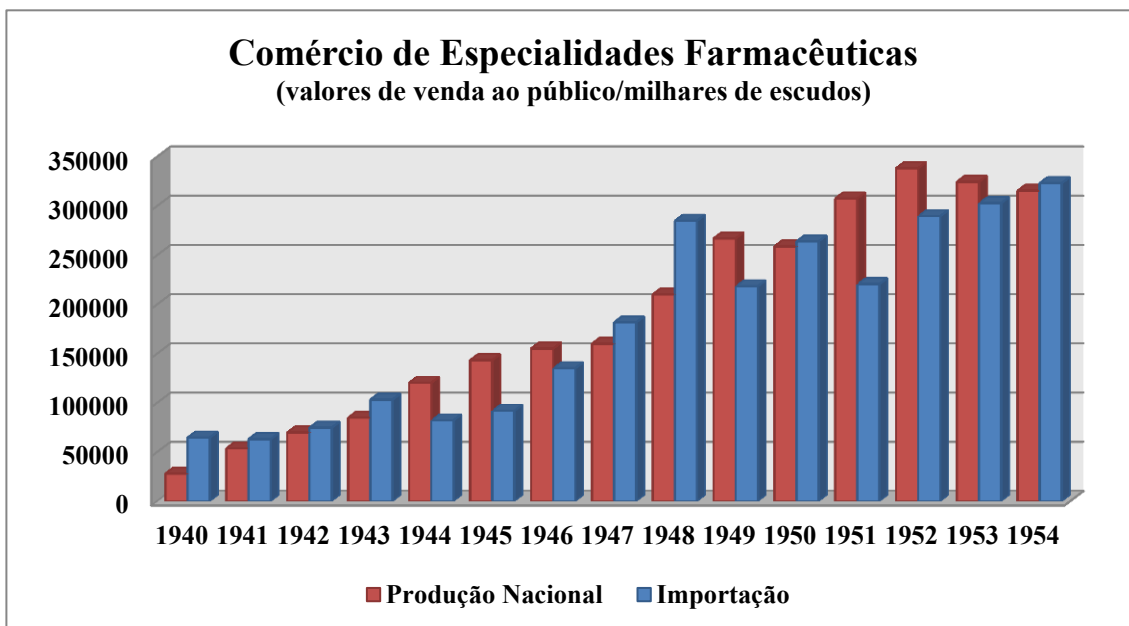


Gráfico 3: Evolução da Indústria Farmacêutica nacional *versus* importação de especialidades farmacêuticas em valores de venda ao público.

Fonte: Alguns aspectos do mercado nacional de produtos químicos e farmacêuticos/arquivo do Infarmed/ Caixa 4736/ não catalogada.

À semelhança do que referimos para o Gráfico nº2, também o valor de venda ao público de medicamentos estrangeiros diminuiu entre os anos de 1943 e 1945 como resultado da dificuldade de importação de produtos farmacêuticos durante a II Guerra Mundial. O aumento significativo verificado para o ano de 1947 traduz a importação de penicilina. A partir de 1948, com a produção nacional deste medicamento essa diferença começa a ser mais suave.

A descida de preços imposta em 1947, acompanhada pela redução do imposto de selo sobre as especialidades farmacêuticas¹ e que incidiu particularmente sobre as especialidades farmacêuticas estrangeiras teve a sua repercussão a partir do ano de 1949 (Gráfico nº3). Esta descida de preços não se refletiu de forma mais acentuada porque foi acompanhada pela entrada no mercado de novos medicamentos, nacionais e estrangeiros, inovadores do ponto de vista terapêutico e portanto de elevado preço.

¹ Ministério das Finanças - Direcção Geral das Contribuições e Impostos - Decreto-lei nº 36607, de 24 de novembro de 1947 reduz a taxa do imposto de selo a que estão sujeitas as especialidades farmacêuticas nacionais e estrangeiras e as águas minero-medicinais estrangeiras. Determina que fiquem sujeitos ao imposto de selo, com taxa de 10% sobre o preço de venda ao público, os produtos de perfumaria e toucador, nacionais ou estrangeiros, destinados a venda no continente da República e ilhas adjacentes. Diário do Governo, I Série, nº 273, de 24 de novembro de 1947. p. 1162-1171.

Ainda relativamente ao Gráfico nº3 acreditamos que o aumento de valores de venda ao público para os primeiros anos da década de 50 reflete a produção nacional de antibióticos, que por esta altura representava uma grande fatia dos valores de venda ao público de medicamentos nacionais.

Não se apresentam as estatísticas referentes à exportação de especialidades farmacêuticas e produtos químicos nacionais, pois da análise feita constata-se que os dados disponíveis até aos primeiros anos da década de 50 do século XX são erróneos, uma vez que incluem as devoluções de produtos importados, não traduzindo, portanto, a realidade da indústria nacional.

Os dados apresentados nos gráficos anteriores demonstram a evolução positiva da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas. No entanto, e tal como assumido pela própria CRPQF esta evolução processava-se de forma muito lenta, o que era prejudicial para o mercado nacional de medicamentos, mas também para a própria indústria nacional, o que ia contra todas as aspirações governamentais em matéria de política industrial.

A CRPQF apontava algumas razões para este estado de coisas. A falta de especialização da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas era apontada como um dos principais motivos de preocupação. Vários laboratórios produziam demasiados produtos sem investir na investigação científica e na especialização, limitando-se muitas vezes a produzir cópias de medicamentos. Isto resultava no elevado número de similares que, na opinião da CRPQF, criava um ambiente propício à concorrência desleal entre os vários intervenientes do setor e prejudicava o comércio de medicamentos.

A CRPQF reconhecia assim que a falta de regulamentação do número de medicamentos similares era prejudicial para o setor, pelo que solicitou a intervenção do Estado e a publicação de um regulamento que disciplinasse esta questão.

Por outro lado, a falta de uma Indústria Química de base, também não beneficiava o desenvolvimento da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas. Mesmo que a indústria nacional investisse no desenvolvimento técnico e científico, procurando

especializar-se e até mesmo diferenciar-se da indústria estrangeira, a verdade é que estaria sempre dependente da importação da matéria-prima:

“Um país que não disponha de um certo número de indústrias químicas não pode alimentar esperanças de criar verdadeiros laboratórios de especialidades farmacêuticas que, no essencial, o ponham a coberto da dependência dos mercados fornecedores estrangeiros.”¹

De um modo geral, os objetivos da CRPQF na década de 50 passaram por incentivar a especialização da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas, a produção em larga escala e por impor o fim da concorrência desleal entre as atividades intervenientes. Deste modo acreditava-se que era possível atingir maiores níveis de qualidade, a menores custos e promover o desenvolvimento da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas não só no contexto interno mas também no contexto internacional.

No que à crise da farmácia diz respeito, a criação da CRPQF não trouxe grandes alterações. A esperança depositada na publicação do Regulamento do Comércio de Medicamentos Especializados rapidamente se desfez. O problema não estava no seu conteúdo. Na maioria, os farmacêuticos concordavam com as suas disposições. O problema era a falta de fiscalização do mesmo e a deturpação da doutrina defendida por alguns dos seus artigos, nomeadamente no que diz respeito à aquisição direta de medicamentos aos laboratórios e à cedência de medicamentos ao público.

Era o caso das instituições de Previdência que defendiam, ao abrigo do art.º 6º, poder adquirir medicamentos diretamente nos laboratórios produtores e importadores e ceder medicamentos ao público. Esta questão gerou grande controvérsia no seio da classe farmacêutica com várias vozes a levantarem-se contra a assistência medicamentosa² prestada pela Previdência³. Se uns defendiam que uma assistência

¹ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Medicamentos Especializados e Produtos Químicos Medicinais**, *op.cit.*, p.45.

² A regulação da assistência médica e medicamentosa pelas Caixas de Previdência foi feita pela primeira vez em 1950. Cfr. Presidência do Conselho - Decreto nº 37762, de 24 de fevereiro de 1950 que regula a concessão de subsídio pecuniário e assistência médica e medicamentosa aos beneficiários das caixas sindicais de previdência e das caixas de reforma ou de previdência e revoga várias disposições dos Decretos nº 25935 e 28321. Diário do Governo, I Série, Nº 38, de 24 de fevereiro de 1950. p. 119-126.

³ Sobre este assunto Cfr. CARVALHO, Silvina A. Fontoura de - As Caixas de Previdência e a Assistência Farmacêutica. **Eco Farmacêutico**. 61 (1945), p.4; A crise da Farmácia. Alguns aspectos do mesmo problema. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. abril (1946), p.1;3; QUALUNQUE, Uomo -

médica sem uma assistência medicamentosa não era exequível, os farmacêuticos alegavam que a assistência medicamentosa não podia ser feita à custa das farmácias. Esta discussão durou vários anos, com várias tentativas por parte dos farmacêuticos para se atingir um acordo com a Federação das Caixas de Previdência¹ para que a cedência de medicamentos aos seus beneficiários fosse feita através farmácias e não diretamente pelos Serviços Médico Sociais. Este acordo só foi alcançado em 1961, ficando estabelecido que as farmácias fariam um desconto à Federação de 7% para os medicamentos especializados e de 20% para os medicamentos manipulados.

Se na primeira metade do Século XX a crise da farmácia passava essencialmente pela crise do exercício farmacêutico, pela concorrência desleal praticada entre os vários intervenientes do setor, provocada em parte pela industrialização do medicamento, no início da segunda metade do século XX somam-se a estes novos argumentos justificativos da crise da Farmácia em Portugal. Para além da Previdência, apontava-se a publicidade a medicamentos feita de forma excessiva e sem regulamentação, o elevado número de especialidades farmacêuticas e a falta de fiscalização dos diplomas e regulamentos vigentes.

Na realidade, a posição contra a publicidade a medicamentos era assumida sobretudo nos periódicos médicos e não tanto nos farmacêuticos. São vários os artigos

O CORPORATIVISMO e a sua projeção nas profissões Médica e Farmacêutica. **Eco Farmacêutico**. fevereiro (1951), p.12-15.

Sobre a construção e a evolução do sistema de Previdência em Portugal veja-se CARDOSO, José Luís; ROCHA, Maria Manuela - Corporativismo e Estado-Providência (1933 - 1962). **Ler História**. 45 (2003), p.111-135; CARDOSO, José Luís; ROCHA, Maria Manuela - O seguro social obrigatório em Portugal (1919-1928): acção e limites de um Estado providente. **Análise Social**. XLIV: 192 (2009), p.439-470; CAROLO, Daniel- **Da Previdência Social ao Estado Providência. Corporativismo e papel do Estado no desenvolvimento da segurança social em Portugal**. XXIX Congresso da APHES – Associação Portuguesa de História Económica, 1984; CAROLO, Daniel Fernando da Soledade- **A Reforma da Previdência Social de 1962 na institucionalização do Estado-Providência em Portugal**. Universidade Técnica de Lisboa. Instituto Superior de Economia e Gestão, 2006. Tese de Mestrado. Esta tese faz uma descrição detalhada da Previdência Social no Estado corporativo. Não fala em particular da área da saúde, mas é importante para compreender o funcionamento dos apoios sociais em Portugal durante o período do Estado Novo; CAROLO, Daniel F.- **A Construção do Estado-Providência em Portugal: evolução da despesa social de 1935 a 2003**. Gabinete de História Económica e Social, 2009; GUIBENTIF, Pierre - Gênese da Previdência Social. Elementos sobre as origens da segurança social portuguesa e suas ligações com o corporativismo. **Ler História**. 5 (1985), p.27-58; PEREIRA, Miriam Halpern - "As origens do Estado Providência em Portugal: as novas fronteiras entre público e privado" In **A primeira República Portuguesa - entre o Liberalismo e o Autoritarismo**. Lisboa: Edições Colibri, 1999. p. 47-76.

¹ A Federação das Caixas de Previdência – Serviços Médico-Sociais foi criada em 1946, agregando os serviços médicos das várias instituições de previdência.

que se levantam contra a questão da publicidade a medicamentos, a partir de meados da década de 40, questionando a veracidade terapêutica apregoada e defendendo uma regulamentação apertada.

É o caso de António José Lúcio, subdelegado de saúde em Penedono, que no *Jornal do Médico*¹ defende que os medicamentos, não sendo produtos de consumo comuns e devido aos riscos associados ao seu consumo só deviam ser publicitados após a concessão de uma licença e dentro de “moldes bem estabelecidos”.

A verdade é que por esta altura as normas a que devia obedecer a publicidade a medicamentos já estavam estabelecidas pelo Decreto nº 32171, de 29 de Julho de 1929² e por despacho ministerial da mesma data. As palavras de António José Lúcio provam mais uma vez a falta de fiscalização do estatuído na lei, por um lado, mas também a incapacidade da DGS para pôr em prática uma verdadeira política do medicamento assente em critérios técnicos e científicos e para executar as instruções emanadas pela própria instituição.

No que diz respeito ao excesso de especialidades farmacêuticas, se na primeira metade do século XX muitas vezes se levantavam contra a invasão destes produtos, sobretudo de origem estrangeira, questionando o seu valor terapêutico e a sua qualidade, a verdade é que esta questão continua a ser motivo de discussão durante os primeiros anos da década de 50 do século XX. Por esta altura começa a ser claro e assumido pelas próprias instituições reguladoras que o condicionamento da Indústria Farmacêutica operado pelo Decreto nº 29537, de 18 de Abril de 1939 não estava a produzir os efeitos desejados.

Apesar de se verificar um crescimento da indústria nacional (como mostram os Gráficos nº 1, 2 e 3), a verdade é que esse crescimento era lento. Havia cada vez mais especialidades farmacêuticas no mercado, muitas delas similares e cuja entrada no mercado não dependia de uma avaliação técnico-científica.

Como temos procurado demonstrar ao longo deste capítulo, por esta altura a introdução de medicamentos no mercado era condicionada e avaliada essencialmente

¹ LÚCIO, António José - E o curandeiro continua a propaganda... *Jornal do Médico*. IX: 227 (1947), p.626-627.

² Ministério da Justiça - Decreto-lei nº 32171, de 29 de julho de 1942 insere várias disposições atinentes a regular a actividade da profissão médica e estabelece as necessárias medidas para a repressão do exercício ilegal da medicina. Diário do Governo, I Série, nº 175, de 29 de julho de 1942. p. 991-993.

sob o ponto de vista económico. O que ditava a introdução de um medicamento no mercado era basicamente a aprovação do preço feita pela CRPQF.

Para se ter uma ideia, em meados da década de 50 havia cerca de 21700 variedades de medicamentos no mercado nacional, das quais 14336 eram produzidos em Portugal¹.

Perante esta situação começa a reclamar-se o condicionamento efetivo da Indústria de Especialidades Farmacêuticas que passava essencialmente pela definição de especialidade farmacêutica, pela limitação do número de similares e pela regulamentação da sua entrada no mercado, a qual se devia basear em critérios científicos de garantia da qualidade, segurança e eficácia do medicamento a introduzir.

2.4. Avaliação da qualidade dos medicamentos em Portugal (1930-1960)

Como vimos no Cap.1, até aos anos 40 do século XX, mais precisamente até à criação do Laboratório da CRPQF em 1942, a garantia de qualidade dos medicamentos era assegurada exclusivamente via regulação do exercício profissional farmacêutico. Ainda assim, a necessidade de criar um laboratório oficial de comprovação da qualidade dos medicamentos foi várias vezes reconhecida pelas autoridades oficiais em matéria de medicamentos.

O Decreto nº 13470, de 18 de abril de 1927 estabelecia que as atividades de preparação, importação e venda de especialidades passavam a estar dependentes de autorização do Conselho Superior de Higiene, baseada em análises a efetuar nos laboratórios competentes que, tal como consta do texto do diploma, seriam realizadas “nos laboratórios das Faculdades de Farmácia ou noutros”². Para cumprimento do disposto neste diploma, veio o Decreto nº 16997, de 9 de abril de 1929³ ceder terrenos à

¹ Arquivo do Infarmed/Cx. 4736 (não catalogada)/ Alguns aspectos do mercado nacional de produtos químicos e farmacêuticos.

² Decreto nº 13470, de 18 de abril de 1927, *op.cit.*, art.º 13º.

³ Ministério do Comércio e Comunicações - Direcção Geral do Ensino Comercial e Industrial - Decreto nº 16697, de 9 de abril de 1929 cede definitivamente ao Instituto Superior de Comércio de Lisboa o edifício da Rua do Quelhas n.º 6, da mesma cidade, ficando sem efeito a cedência feita ao referido Instituto dos terrenos do extinto Convento das Francesinhas, que são pelo presente diploma cedidos à Direcção Geral de Saúde. Diário do Governo, I Série, nº 79, de 9 de abril de 1929. p. 816-817.

DGS no Parque da Saúde de Lisboa¹ para instalar o laboratório oficial de controlo de medicamentos. Deste modo reconhecia-se oficialmente a necessidade de criar uma estrutura oficial de verificação analítica dos medicamentos para boa execução e cumprimento dos diplomas de regulação do exercício farmacêutico em vigor. Dizia-se no art.º 13º:

“Os terrenos de que trata o artigo anterior, com os materiais disponíveis, são cedidos à Direcção Geral de Saúde para alargamento das instalações do Parque Sanitário de Lisboa, como são o laboratório de controlo, o de manipulação de vacinas, o instituto de comprovação oficial de medicamentos e o hospital das toleradas.”²

No entanto, provavelmente pela instabilidade política característica desta época e por falta de orçamento para realizar uma obra desta envergadura, o laboratório de controlo de medicamentos nunca foi construído no Parque Sanitário de Lisboa, optando-se, mais tarde, já em pleno Estado Novo, por outras soluções.

Também o Decreto nº 17636, de 21 de novembro de 1929 insistia na necessidade de garantir a pureza dos medicamentos, prevendo a recolha de amostras de produtos farmacêuticos para avaliação oficial da sua pureza (art.º 13º). Para boa execução deste preceito, o Ministério do Interior faria publicar o regulamento da secção de análises de medicamentos do Instituto Central de Higiene Dr. Ricardo Jorge, o que não se verificou nos anos seguintes.

Paralelamente estava prevista uma comprovação pós-comercialização, via Inspeção do Exercício Farmacêutico que procedia à recolha de medicamentos nas farmácias e laboratórios farmacêuticos. Porém, pela fragilidade e escassez de recursos humanos deste departamento da DGS, a periodicidade das recolhas nem sempre era a desejável e a exigível a bem da defesa da Saúde Pública. Esta comprovação não era feita de forma transversal, ou seja, não incidia sobre todos os medicamentos comercializados, pelo que podemos afirmar que a garantia de qualidade dos medicamentos era, na prática, essencialmente deixada à responsabilidade do farmacêutico e, eventualmente, do laboratório produtor, o que demonstra claramente que esta não era uma prioridade

¹ O Parque de Saúde de Lisboa corresponde à área atualmente ocupada, entre outros, pelo Infarmed e pelo Hospital Dr. Júlio de Matos.

² Decreto nº 16697, de 9 de abril de 1929, *op.cit.*

para os mais altos dirigentes da saúde em Portugal, ou melhor dizendo, para o regime salazarista.

Por sua vez, o Decreto nº 19331, de 10 de fevereiro de 1931, que veio regulamentar a importação e venda de especialidades farmacêuticas de origem estrangeira previa a verificação da composição qualitativa e quantitativa, prévia à introdução destes medicamentos no mercado. As análises dos soros, vacinas e produtos afins seriam realizadas no Instituto Bacteriológico de Câmara Pestana. As de todos os outros produtos seriam realizadas por farmacêutico português em farmácias ou laboratórios da especialidade, o que prova a inexistência de um laboratório oficial de verificação de medicamentos.

Em nosso entender, tanto o Decreto nº 17636 como o Decreto nº 19331 provam que, no entender do legislador, a comprovação da qualidade/pureza dos medicamentos era da responsabilidade do farmacêutico. No caso dos medicamentos nacionais e dos medicamentos manipulados a verificação analítica era da responsabilidade do farmacêutico que os dispensava. No caso dos medicamentos estrangeiros era da responsabilidade do farmacêutico que os analisava. Por esta altura, a avaliação da qualidade dos medicamentos pretendia basicamente inferir o grau de pureza dos princípios ativos e verificar se os produtos farmacêuticos correspondiam qualitativamente às composições indicadas no rótulo, recorrendo para isso aos controlos analíticos descritos pelas Farmacopeias.

2.4.1. Proposta de criação do Laboratório Nacional de Verificação de Medicamentos

No final dos anos 30 do século XX começou a surgir uma corrente de opiniões no seio da classe farmacêutica que apontava a criação de um laboratório nacional de controlo dos medicamentos como solução dos problemas afetos à Farmácia Portuguesa, nomeadamente a invasão das especialidades farmacêuticas. Este laboratório seria criado pelo SNF e funcionaria sob sua direta dependência e supervisão.

Licínio Guimarães, licenciado em farmácia, fez um importante ponto de situação da farmácia no *Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos* de setembro-outubro

de 1940¹. Depois de assumir que alguma culpa da situação da farmácia era dos próprios farmacêuticos, depois de se referir à concorrência desleal praticada pelos laboratórios, drogarias e pelos grossistas, à falta de proteção do Estado e à prática ilegal da profissão farmacêutica, dedica algumas palavras ao tão desejado laboratório:

“Pois bem! Neste momento, uma verdadeira revolução da vida farmacêutica parece estar em marcha, pois que o S. N. dos Farmacêuticos tem em estudo e realização problemas de alto interesse profissional, tais como: criar um Laboratório de Verificação dos Medicamentos que não mais permitirá a especialização de fórmulas oficinais, nem de banalidades;”²

Na realidade, muitas das questões que perturbavam a classe farmacêutica, nomeadamente a concorrência desleal e a venda de medicamentos ao público pelas drogarias, já tinham sido reguladas oficialmente, via regulação do exercício profissional farmacêutico. O problema é que a Inspeção do Exercício Farmacêutico, sub-divisão da DGS criada em 1926 com a responsabilidade de fiscalizar o mercado farmacêutico era inoperante, pois não tinha capacidade humana para cumprir as atribuições e competências que lhe estavam afetas por lei, motivo pelo qual as transgressões continuavam³.

José Ferreira do Vale Serrano num artigo publicado no *Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos*⁴ voltou a debater a questão da crise farmacêutica apontando algumas causas e respetivas soluções.

Começa por falar da ‘velha’ questão da saturação do mercado farmacêutico português em especialidades farmacêuticas. Segundo este autor, das que vinham do

¹ GUIMARÃES, Licínio J. - "Mea Culpa". *Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos*. I: 5-6 (1940), p.8-9.

² *Idem, ibidem*, p.9.

³ Por este motivo, em 1940 foram dadas competências de fiscalização ao SNF. Cfr. Ministério do Interior - Decreto nº 30428, de 9 de maio de 1940 dá competência ao Sindicato Nacional dos Farmacêuticos Portugueses para fiscalizar o cumprimento das disposições e das tabelas de preços inscritas ao regimento dos preços dos medicamentos e do preceituado no artigo 2º do Decreto nº 17636 - Subordina à orientação da Direcção Geral de Saúde, pela Inspeção do Exercício Farmacêutico, a acção fiscalizadora do referido Sindicato. *Diário do Governo*, I Série, nº 107, de 9 de maio de 1940. p. 573. Ainda sobre este assunto veja-se o artigo de Fernando Bettencourt dos Santos, farmacêutico e assistente dos Hospitais Cívicos de Lisboa em que o autor refere expressamente que esta sub-divisão da DGS não cumpria os objetivos de defesa de Saúde Pública, preconizados aquando da sua criação: SANTOS, Fernando Bettencourt dos - Contribuição para o estudo da reorganização da Farmácia. *op.cit.*

⁴SERRANO, José Ferreira do Vale - *Acêrca das Especialidades Farmacêuticas*, *op.cit.*

estrangeiro, umas eram imprescindíveis, outras não pois já havia no país preparação de similares “em nada inferiores”. “Das nacionais as que se apresentam com originalidade ou inovação na técnica são poucas.”¹. No entender do autor, tal não se ficava a dever a falta de capacidade técnica ou humana dos laboratórios nacionais, mas sim ao facto de a Indústria Farmacêutica nacional se ter orientado no sentido da cópia. Ainda assim, na sua opinião, a produção nacional, mesmo tratando-se de cópias de especialidades estrangeiras, era benéfica pois tornava-as mais acessíveis e evitava a “saída de ouro” do país.

O maior problema era a falta de honestidade que se verificava na apresentação das especialidades farmacêuticas nacionais e estrangeiras. “A propaganda directa e pouco escrupulosa feita nos jornais corresponde quasi sempre a produtos deshonestos (...). Isto constitui um mal que é preciso remediar.”²

Em seguida refere-se ao Decreto nº 19331. Como vimos no Cap. 1.2., este decreto tinha exigido que as especialidades estrangeiras fossem analisadas previamente à sua entrada no país. Porém, tal exigência não era cumprida “E assim, desde que a entrada em Portugal é pouco mais que uma simples questão de tipografia, tudo entra bom e mau.”³.

No que respeita às especialidades farmacêuticas nacionais nada era exigido,

“nem quanto à fórmula nem quanto à preparação. Parece, portanto, que o mal reside na bôa-fé dos Poderes Públicos àcerca dos preparadores, responsáveis e propagandistas. Cremos bem que o actual estado de coisas não se modifica, se não se modificar também a legislação em vigôr.”⁴.

Na opinião do autor, só a criação do Laboratório Nacional de Verificação de Medicamentos resolveria a questão. Sem a sua autorização nenhuma especialidade farmacêutica nacional ou estrangeira poderia ser lançada no mercado português. Este laboratório teria mesmo a responsabilidade de avaliar os anúncios e os projetos de rótulo dos medicamentos.

Se até aqui as soluções apresentadas pelos dirigentes do setor para resolução dos problemas passavam essencialmente pela regulação do comércio de medicamentos, a

¹ *Idem, ibidem*, p.3.

² *Idem, ibidem*, p.3.

³ *Idem, ibidem*, p.4.

⁴ *Idem, ibidem*, p.4.

partir de meados da década de 30 do século XX surgem novos argumentos a favor de uma profunda reorganização do setor com principal enfoque no controle oficial das especialidades farmacêuticas e na regulação da sua entrada no mercado. Estas competências passariam a estar sob a tutela do Laboratório Nacional da Verificação de Medicamentos (LNVM)¹.

O SNF preparava nesta altura um importante anteprojecto (anteprojecto de Lei e anteprojecto de Regulamento), sobre o “Laboratório Nacional de Verificação de Medicamentos, Instituto de Investigação Científica e Especialidades Farmacêuticas”², que tornou público no final de 1940.

No preâmbulo do documento começava por apoiar a especialização da farmácia em geral e do medicamento em particular, como fruto da evolução da ciência e da técnica. O problema passava pela falta de controlo da entrada de novas especialidades no mercado, permitindo a especialização de muitas fórmulas magistrais com o consequente aumento de preço.

O objetivo desta proposta era estabelecer “as bases a que deve obedecer, de futuro, a apresentação no mercado, de uma nova Especialidade Farmacêutica”³. Para isso o requerente tinha de justificar os benefícios da nova fórmula baseado em argumentos científicos que eram depois validados por um júri constituído por químicos, médicos e farmacêuticos de reconhecido valor. Para boa execução destas medidas, “impõe-se a criação dum Laboratório Nacional de Verificação de Medicamentos destinado não só à apreciação de novas Especialidades, como ainda à fiscalização de todos os produtos com aplicação na farmácia”. Este laboratório oficial ficaria sob a tutela do Ministério da Educação Nacional, uma vez que iria funcionar como “Instituto de Investigação Científica”.

¹ O controlo dos medicamentos era já por esta altura uma realidade nalguns países europeus, mas também nos Estados Unidos da América e no Brasil. Cfr. Teoria E Prática. Organização do “contrôle” biológico dos medicamentos no estrangeiro. - **O Monitor de Farmácia**. X: 229, 15 de dezembro (1939), p.5.; Pelo Brasil. Requisitos que devem ser obedecidos para se requerer a aprovação de uma especialidade farmacêutica no Departamento Nacional de Saúde Pública. - **O Monitor de Farmácia**. XI: 230 (1940), p.14.; FDA- **The history of drug regulation in the United States**. 2006; RAGO, Lembit; SANTOSO, Budiono - “Drug Regulation: History, Present and Future” In **Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology**. 2nd. ed. . New York: IOS Press, 2008. p. 65-77.

² Anteprojecto sobre Laboratorio Nacional de Verificação de Medicamentos, Instituto de Investigação Científica e Especialidades Farmacêuticas. **Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos**. I (II Série): 5-6 (1940), p.46-57.

³ *Idem, ibidem*, p.46.

O art.º 1º estabelecia as normas a que devia obedecer a entrada de novos medicamentos no mercado. O pedido seria feito por requerimento, assinado por farmacêutico português, dirigido ao Ministro do Interior, via DGS, a solicitar a entrada do novo medicamento no mercado. O requerimento seria acompanhado de uma memória descritiva, com o nome da nova especialidade, a sua composição, forma farmacêutica, indicação terapêutica e o nome do laboratório onde se iria proceder à sua produção e só seria sujeito a despacho do Ministro do Interior após o pagamento de mil escudos¹.

Depois de sujeito a despacho do Ministro do Interior, a DGS faria publicar um aviso no Diário do Governo onde seria referido o nome do requerente, o nome do produto, composição, forma farmacêutica e laboratório em que seria preparado. Trinta dias depois da publicação do aviso o processo seria enviado ao SNF.²

Uma vez recebido o processo pelo SNF este fazia-o chegar ao Conselho Técnico do LNVN para que fossem realizadas as experiências e análises necessárias, sobre as amostras enviadas pelo requerente.

Em posse dos resultados das análises referidas, necessárias à comprovação da qualidade da formulação e correspondência com a apresentação feita, o Conselho Técnico do LNVN elaborava o respetivo relatório no prazo máximo de 90 dias. Depois de enviado o relatório ao interessado, seria fixada a data de reunião com o júri para defender a introdução da nova especialidade³.

De acordo com o art.º 10º do projeto de Regulamento:

“Compete ao júri apreciar os relatórios do Conselho Técnico formulados sobre a especialidade farmacêutica ou especialidades que constituem objecto do seu exame, ouvir a exposição do autor e a do contestante, se o houver, argumentar sobre os pontos que entenda necessário esclarecer, e resolver, por fim, se a especialidade de que se trata oferece ou não

¹ *Idem, ibidem*, p.50 (art.º 1º, parágrafo 1º do Regulamento anexo ao anteprojecto).

² Esta determinação servia para tornar público o pedido de introdução de nova especialidade no mercado. Se o titular de outra especialidade farmacêutica nacional se visse prejudicado pela nova especialidade farmacêutica podia exercer o direito de contestação no prazo de vinte dias contados da data de publicação do aviso no Diário do Governo. Cfr. art.º 6º do Regulamento. Por sua vez, se algum produtor de especialidade farmacêutica estrangeira, mesmo que fabricada em Portugal, se sentisse lesado pela nova especialidade farmacêutica também podia exercer direito de contestação, a menos que o requerente da nova especialidade farmacêutica fosse português e se provasse não existir similar na indústria nacional.

³ O júri seria presidido pelo Diretor da Faculdade de Farmácia, ou Escolas Superiores de Farmácia e por seis vogais: o presidente do SNF, o Presidente da CRPQF, um representante da Ordem dos Médicos, um representante da DGS, um professor Catedrático das Faculdades de Ciência e outro da Faculdade ou das Escolas Superiores de Farmácia.

vantagens de ordem terapêutica ainda não reconhecidas noutras especialidades existentes (...)¹

Caso a nova especialidade fosse aprovada pelo júri, o requerente tinha de solicitar o seu registo ao Ministro do Interior, via DGS.

Os art.^{os} 2º e 3º do anteprojeto de Lei estabeleciam as condições de deferimento do requerimento. Só seria permitida a entrada de uma nova especialidade no mercado se ela representasse uma inovação técnica ou químico-farmacêutica. Do mesmo modo nenhuma nova especialidade podia ser autorizada se houvesse similar nacional, a menos que o requerente conseguisse provar perante o júri que esta nova fórmula apresentava melhores resultados terapêuticos ou vantagens na técnica de preparação. Neste caso a decisão do júri podia ser contestada pelo titular da especialidade existente e as análises laboratoriais do processo de recurso teriam de ser realizadas em laboratórios dependentes da DGS ou da CRPQF (art.º 14º).

O art.º 4º é, a nosso ver, muito importante pois obrigava ao registo oficial das especialidades farmacêuticas nacionais e estrangeiras que à data de publicação deste diploma já se encontrassem no mercado. A estas seriam aplicadas portanto as mesmas exigências de demonstração de qualidade que às especialidades farmacêuticas a introduzir no mercado.

O art.º 5º diz que o LNVM seria instalado no SNF e que estava “destinado à análise de produtos químicos e galénicos utilizados em farmácia, e das várias especialidades farmacêuticas, nacionais ou estrangeiras”. Para além disso pretendia-se que servisse de apoio aos farmacêuticos para a realização de estudos importantes para o desenvolvimento da Ciência Farmacêutica e daí a sua designação de Instituto de Investigação Científica.

O financiamento desta entidade seria feito a partir de um empréstimo a contrair pelo SNF à Caixa Geral de Depósitos que seria amortizado graças a um selo de \$20 a afixar em todas as receitas médicas aviadas nas farmácias, bem como em todas as especialidades farmacêuticas.

¹ Note-se que estas provas eram públicas.

Para além da comprovação oficial dos medicamentos especializados, também estava prevista a comprovação oficial de todos os produtos químicos e farmacêuticos não especializados. Estes produtos passariam a só poder ser postos à venda em “embalagens especiais com a respectiva cinta, sêlo ou carimbo de garantia do Laboratório Nacional de Verificação de Medicamentos”¹. Ou seja, estes produtos só podiam ser comercializados após se verificar a sua conformidade com o disposto na Farmacopeia Portuguesa².

Os locais de revenda dos produtos referidos no número anterior podiam realizar as análises necessárias nos seus próprios estabelecimentos, desde que possuíssem laboratório anexo dirigido por pelo menos um farmacêutico de nacionalidade portuguesa (parágrafo 2º). Neste caso os produtos só podiam ser vendidos “com uma cinta de garantia assinada pelo respectivo Director Técnico, que assumirá as responsabilidades consignadas no regulamento que acompanha este Decreto-lei”³.

Se não tivessem laboratório próprio deviam requerer a análise dos seus produtos ao LNVM. O pedido era acompanhado de documento comprovativo da quantidade comprada e a análise era feita ao acaso sobre as embalagens definitivas do produto, depois de a quantidade inicialmente comprada ser repartida. Se o produto fosse considerado de qualidade o LNVM enviava “cintas de garantia” em número exatamente igual ao número de embalagens definitivas⁴.

O art.º 17º respondia a uma aspiração antiga da classe farmacêutica: a regulação do número de amostras gratuitas. Estabelecia que este número seria limitado e que deviam ser identificadas através de um “sêlo especial” emitido pelo SNF, cuja receita reverteria para o LNVM. O número de amostras estava, de acordo com o regulamento deste anteprojecto de decreto-lei, limitado a 30% das unidades fabricadas ou importadas, para o primeiro ano, 20% para o segundo ano, 10% para o terceiro e 5% para os restantes. Esta limitação não se aplicava nos casos em que as amostras gratuitas se destinassem a estabelecimentos de beneficência, assim identificados pela CRPQF. Das

¹ Ante-projecto sobre Laboratório Nacional de Verificação de Medicamentos, Instituto de Investigação Científica e Especialidades Farmacêuticas. *op.cit.*, p. 49 (art.º 15º do anteprojecto de Lei).

² *Idem, ibidem*, p.55 (art.º 39º do projeto de Regulamento).

³ *Idem, ibidem*, p.49 (art.º 15º, parágrafo 1º).

⁴ *Idem ibidem*, p.56 (art.º 41º do projeto de Regulamento).

embalagens e dos rótulos destas embalagens devia constar que o seu uso só era permitido nos hospitais ou outros estabelecimentos de beneficência¹.

Finalmente, o art.º 47º do Regulamento estabelecia que as especialidades farmacêuticas ficariam sujeitas a uma verificação anual a realizar no LNVM. Sempre que se verificasse a não conformidade com o descrito no rótulo, a especialidade farmacêutica seria retirada do mercado e o facto comunicado à Ordem dos Médicos (OM), à DGS e à CRPQF².

Na contra proposta apresentada pela OM é reforçada a necessidade de proceder à comprovação da qualidade dos medicamentos especializados: “Estabelece como princípio fundamental a necessidade de exame a todos os produtos especializados em circulação no mercado.”³. Ou seja, no entender da OM era importante proceder a uma fiscalização de todos os medicamentos e não só dos novos medicamentos:

“Preconiza, conseqüentemente, a verificação de todas as Especialidades Farmacêuticas que existam ou venham a existir: dêste modo visa a separar o trigo do joio: eliminará algumas senão muitas, mas protegerá as restantes; dignificará deste modo os produtores e eleva-lhes os produtos.

Condiciona a apreciação do valor terapêutico duma especialidade farmacêutica ao resultado da experimentação clínica e da análise químico-farmacêutica, seguindo a esteira das normas em vigor nos Estados Unidos, na Holanda, na Suíça e patentes na legislação espanhola.”⁴

Esta contra proposta não concordava com algumas das disposições do projeto apresentado pelo SNF, nomeadamente a criação do LNVM. Justificava-o com o desenvolvimento científico do país mas também com a situação económica do mundo em virtude do estado de guerra. Propunha que a verificação oficial fosse feita pelas Faculdades de Medicina e Farmácia, Escolas de Farmácia, Dispensários e Hospitais. Para isso baseava-se nos exemplos dados pelos países mais desenvolvidos económica e cientificamente.

¹ *Idem, ibidem*, p.55 (art.º 35º do projeto de Regulamento).

² *Idem ibidem*, p.57 (art.º 48º do projeto de Regulamento).

³ Considerações preliminares sobre um ante-projecto de lei de Verificação dos Produtos Medicamentosos. - **Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos**. II (II Série): 9-10 (1941), p.54-64, p. 55.

⁴ *Idem, ibidem*.

Ao invés do LNVM, a OM propunha a criação de um “Instituto de Farmacobiologia ou Farmacoterápia”¹, justificando esta posição com a necessidade de estabelecer uma maior esfera de ação no que aos medicamentos dizia respeito.

Apesar do elevado valor e atualidade que estas contribuições representam, a verdade é que elas não foram postas em prática pelas autoridades oficiais. Se assim tivesse sido, teríamos sido dos primeiros países europeus a estabelecer um sistema de autorização de comercialização prévio à introdução de medicamentos no mercado

Acreditamos que a não-aceitação destas propostas se ficou a dever ao facto de o Estado olhar para o medicamento como um produto económico e não propriamente como um produto de saúde. Por outro lado devem também ter imperado as razões de contenção orçamental por parte do Estado, bem como o contexto de guerra mundial e todas as suas implicações económicas e sociais. Para além disso, não existia nesta altura em Portugal uma verdadeira política de saúde assente em instituições em que se pudesse enquadrar uma estrutura deste género.

Podemos ainda pensar que a orgânica do LNVM, incorporado no SNF, não agradava ao estado que pretendia ter sob sua tutela todas as questões relacionadas com o medicamento. Esta hipótese solidifica-se se atendermos a que a própria CRPQF decidiu empreender todos os esforços na criação de um Laboratório de Ensaio e Verificação de Medicamentos e Substâncias Medicinais, criado em 1942 e que será alvo de análise no capítulo seguinte.

2.4.2. O Laboratório de Ensaio e Verificação de Medicamentos e Substâncias Medicinais da CRPQF

A criação da CRPQF assentou em duas bases fundamentais. Por um lado impunha-se a disciplina e organização das atividades económicas afetas ao circuito do medicamento. Isto passava pela definição do âmbito de atuação de cada uma dessas atividades e pela disciplina dos preços e respetivas margens de lucro, o que foi feito pelo Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados. Por outro lado era objetivo primordial da CRPQF, como organismo de coordenação económica que era,

¹ *Idem, ibidem*, p.56.

fomentar o desenvolvimento e a evolução da Indústria Farmacêutica nacional. Até porque, a vigilância sanitária do setor do medicamento, ainda que muito limitada, continuava por esta altura sob a tutela da DGS.

Com a criação da CRPQF pensou-se fazer sentido a criação de um laboratório que apoiasse tecnicamente as atribuições e competências da recém-criada instituição. Surgiu assim o Laboratório de Ensaio e Verificação de Medicamentos e Substâncias Medicinais em 1942, sediado em instalações próprias¹. (ver fotografia do laboratório em Anexo I)

Por falta de um laboratório oficial de comprovação de medicamentos e por não se conseguir montar um serviço de verificação de medicamentos no Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge, tal como decorria do Decreto nº 35108, de 7 de novembro de 1945, o laboratório da CRPQF assumiu as funções e competências de organismo responsável pela comprovação oficial de medicamentos, atividade que desempenhava também dentro de uma perspetiva de defesa da Saúde Pública.

De acordo com o estatuto jurídico do medicamento analisado no Cap. 1 (1920's-1940's), a comprovação oficial de medicamentos, que nesta altura incidia sobretudo na avaliação da pureza dos produtos, como forma de garantir a qualidade do medicamento, era feita de duas formas:

- Ao abrigo do art.º13º do Decreto nº 17636, de 21 de novembro de 1929, que previa a recolha de amostras nas farmácias, laboratórios de produtos farmacêuticos, drogarias e armazenistas. Tratava-se portanto de uma avaliação esporádica e que incidia sobre o produto final, já exposto à venda;
- Ao abrigo do art.º2º do Decreto nº 19331, de 10 de fevereiro de 1931 que estabelecia que nenhum medicamento especializado de origem estrangeira podia ser disponibilizado ao público sem que fosse previamente analisada a sua composição qualitativa e quantitativa.

¹ O Laboratório da CRPQF ficou sediado na Estrada de Benfica, nº 382.

Na primeira situação as análises realizavam-se nos laboratórios das Faculdades de Farmácia. No diploma estava prevista a sua realização no Instituto Central de Higiene Dr. Ricardo Jorge o que, como já referimos, não se verificou.

Na segunda situação, previa-se que a análise de soros, vacinas e produtos congéneres de uso humano fosse realizada no laboratório do Instituto Bacteriológico Câmara Pestana e a dos restantes produtos por farmacêutico português, em farmácia ou laboratório da especialidade. De acordo com o parágrafo 2º do art.º 2º, “a verificação poderá também realizar-se em laboratório oficial da especialidade por despacho do Ministro do Interior e proposta da Direcção Geral de Saúde”, pelo que, por despacho ministerial de 4 de Dezembro de 1942 a DGS foi autorizada a realizar estas análises no laboratório da CRPQF.

Os serviços do Laboratório de Ensaio e Verificação de Medicamentos e Substâncias Medicinais da CRPQF estavam organizados em duas categorias:

- Serviços de ensaio e verificação de medicamentos e substâncias medicinais;
- Serviços de estudo e análise de produtos químicos industriais.

Os quais estavam, por sua vez, incorporadas em três secções diferenciadas:

- Secção de Físico-química;
- Secção de Bacteriologia;
- Secção de Farmacodinamia.

A inexistência de dados estatísticos para o ano de 1942 para a secção de Bacteriologia e para os anos de 1942-1947, para a secção de Farmacodinamia, leva-nos a crer que estas secções foram criadas em 1943 e 1948, respetivamente¹. Porém não encontramos informação suficiente que possa confirmar esta hipótese.

¹ O desenvolvimento da secção de Farmacodinamia leva a que em 1949 sejam projetadas obras de remodelação e ampliação do laboratório para ser possível albergar novo material e novos meios técnicos. Cfr. Arquivo do Infarmed/ Caixa 4736/não catalogada.

Como referimos, o principal objetivo de criação deste laboratório foi dar apoio técnico às atribuições e competências da instituição, que passavam essencialmente pela evolução e desenvolvimento da indústria nacional de produtos farmacêuticos.

A CRPQF procurou sempre, desde a criação do Laboratório, que a Indústria Farmacêutica nele se interessasse. Isto é, a CRPQF procurava estabelecer uma cooperação com a Indústria Farmacêutica que permitisse o seu desenvolvimento sustentado, pois só assim seria possível responder às exigências nacionais em matéria de medicamentos, uma das grandes prioridades da CRPQF.

Uma das formas de apoiar a Indústria Farmacêutica nacional, foi feita pela criação de um *stock* nacional de padrões, constituído a partir de amostras padrão oficiais e internacionalmente aceites:

“ (...) tem-se auxiliado a indústria nacional que recorre ao Laboratório, e este tem meios para lhe resolver certos problemas de ordem técnica. A actividade de certos medicamentos só pode ser aferida em relação a outros tomados como padrão, tendo o Laboratório o encargo de fornecer esses padrões à indústria nacional, para o que constituiu “stocks” de padrões nacionais de trabalho, preparados a partir da amostra-padrão oficial e internacionalmente adoptada.”¹

Para além dos padrões eram ainda fornecidas gratuitamente culturas de micro-organismos para determinação da potência de antibióticos.

A ação do laboratório da CRPQF sobre a Indústria Farmacêutica nacional pretendia ser baseada na cooperação. Isto é, não era pretensão da instituição impor-se como um organismo de fiscalização da produção nacional de medicamentos, mas antes prestar apoio técnico-científico à indústria nacional e assim contribuir para a sua evolução e desenvolvimento, o que aliás se enquadra dentro dos objetivos de criação da CRPQF. Nesta perspetiva o laboratório emitia pareceres escritos sobre análises que fazia a vários medicamentos, os quais eram então enviados aos respetivos produtores para que se pudessem corrigir potenciais incorreções encontradas.

¹Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Medicamentos Especializados e Produtos Químicos Medicinais**. *op.cit.*, p. 63.

O laboratório contribuía ainda para a formação de recursos humanos com a realização de estágios e funcionava como um importante polo de informação científica, disponibilizando vasta bibliografia científica e as técnicas utilizadas pelo laboratório¹.

Era também o laboratório da CRPQF que emitia os pareceres de exportação necessários e exigidos pelas autoridades sanitárias dos países importadores.

Da análise das estatísticas do laboratório, publicadas em vários boletins da CRPQF e reunidas em *Medicamentos Especializados e Produtos Químicos Medicinais*² concluímos que os primeiros medicamentos analisados pelo laboratório foram os que continham como único princípio ativo a Vitamina C e a Vitamina B1 (1942). No ano seguinte começaram a analisar medicamentos injetáveis constituídos por um Sal de Cálcio e Vitamina C em diferentes ampolas, medicamentos injetáveis tendo como princípio ativo Iodo em combinação orgânica e extratos medicinais. Com o desenvolvimento do laboratório e o seu apetrechamento humano, técnico e científico foram sendo analisados cada vez mais medicamentos, desde os arsenobenzóis, em 1947 até à heparina, hormonas estrogénicas, cortisona, polimixina e eritromicina, em 1954, passando pela insulina e penicilina, em 1948, estreptomina, em 1949, misturas de estreptomina e penicilina, em 1951 e dedaleira em pó, em 1952.

Destes medicamentos os arsenobenzóis e insulina eram os únicos que tinham de ser analisados previamente à sua entrada no mercado. Depois de realizada a análise laboratorial com resultados positivos, “são concedidas as etiquetas com a indicação do nº e refª do ensaio analítico efectuado e só depois são lançadas no mercado.”³.

Para os restantes medicamentos a comprovação oficial era feita sobre as amostras recolhidas pela DGS, ao abrigo do art.º13º do Decreto nº 17636. Para estes medicamentos não eram dados selos de garantia. A garantia passava por inscrever na embalagem exterior os dizeres: “Medicamento sujeito a verificação regular na Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos”.

¹ É importante referir que a Farmacopeia Portuguesa estava por esta altura bastante desatualizada e não tinha acompanhado a evolução terapêutica (hormonas, vitaminas, antibióticos) operada nos anos anteriores. Esta situação dificultava a atividade do laboratório que tinha de basear muitas das suas técnicas de determinação analítica em literatura estrangeira e proceder à sua validação.

² Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Medicamentos Especializados e Produtos Químicos Medicinais**. 2 vols. Lisboa: Gráfica Boa Nova Lda, 1956b.

³ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Medicamentos Especializados e Produtos Químicos Medicinais**. Vol. I, *op.cit.*, p.69.

II.A 2ª fase de regulação do medicamento em Portugal (anos 50 – anos 80 do século XX). Dimensão sanitária

3. A regulação do medicamento industrializado em Portugal e a implementação de um sistema de autorização de introdução no mercado pré-comercialização (anos 50 – anos 70 do século XX)

Como procurámos demonstrar no capítulo anterior, no início dos anos 50 do século XX era clara a necessidade de proceder a uma profunda reorganização da regulação da produção e comércio de especialidades farmacêuticas. Esta reorganização tinha de passar pela reforma do condicionamento da Indústria Farmacêutica, na opinião oficial a única medida capaz de lutar contra a invasão das especialidades farmacêuticas, mas também pela revisão do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados¹, até porque a concorrência desleal entre os vários intervenientes do setor continuava a ser uma realidade, apesar dos avisos e da ação da CRPQF². A concorrência tinha chegado a tal ponto que havia pessoas que compravam medicamentos nos armazenistas com descontos de 20% (correspondente ao lucro da farmácia) para depois os venderem com descontos de 10%³.

À semelhança do que tinha acontecido durante os anos 30 do século XX, os vários problemas que afetavam a Farmácia portuguesa, como eram o elevado número de especialidades farmacêuticas e a concorrência desleal, foram muitas vezes debatidos e explorados nos periódicos médicos e farmacêuticos analisados.

António José Lúcio ao debruçar-se sobre estas questões refere que “O alude de especialidades, muitas delas iguais na composição, continua a crescer sem cessar e o número de designações comerciais de fantasia acompanha o mesmo ritmo.”⁴. Isto não significa que o autor fosse a favor de um único laboratório produzir uma determinada especialidade farmacêutica, até porque isso trazia os inconvenientes associados à falta de concorrência. Defendia sim a especialização da Indústria Farmacêutica no sentido de

¹ Cfr. TEIXEIRA, A. Moz - Subsídios para a remodelação do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados. **Revista Portuguesa de Farmácia**. IV: 1 (1954b), p.48-50; Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados. - *ibid.*, p.56-58.

² Cuidado, Senhores!... - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. janeiro (1954), p.1.

³ A situação da Farmácia SERVIDORA DO PÚBLICO. - **Eco Farmacêutico**. janeiro (1954), p.3-4;6.

⁴ LÚCIO, António José - Alguns reparos sobre especialidades farmacêuticas. **Jornal do Médico**. XVIII: 447 (1951), p.294.

“cada laboratório, ou só alguns, associados ou isolados, fabricarem certos produtos, eliminando assim os inconvenientes da concorrência exagerada e podendo cada laboratório dedicar-se com mais afinco aos sectores onde se encontrasse melhor apetrechado.”¹

Também Henrique d’Assunção Silva, numa série de artigos publicados em *Eco Farmacêutico*² faz o ponto de situação da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas à época:

“A Indústria Farmacêutica em Portugal evoluiu muito nestes últimos anos, e teve maior culminância durante o período da Guerra; todavia, se aprofundarmos a estrutura da indústria farmacêutica, verificamos que os alicerces são demasiado frágeis para o grandioso edifício daquela Indústria Nacional.”³

Na sua opinião um dos principais problemas da Indústria Farmacêutica nacional era a dependência dos mercados externos em matérias-primas, nomeadamente antibióticos, vitaminas, hormonas, etc. “Quer dizer, a matéria é adquirida e, por isso, a indústria farmacêutica Nacional sofre um atraso sensível”⁴. Na sua opinião, sem uma Indústria Química de base seria muito difícil o desenvolvimento sustentado da Indústria Farmacêutica nacional. Perante estas condições, a Indústria Farmacêutica nacional limitava-se a dar forma à matéria-prima importada, “Isto não é indústria farmacêutica Nacional! Antes deve chamar-se-lhe comércio industrializado.”⁵.

Segundo Henrique d’Assunção Silva, competia às instituições reguladoras, nomeadamente à CRPQF, a regulação da produção e comércio de especialidades farmacêuticas “e não deixar a sua fabricação, «ad libitum», aos grandes laboratórios com recursos e possibilidades de investimentos.”⁶. À semelhança de António José Lúcio, defendia que a Indústria Farmacêutica nacional tinha de caminhar no sentido da inovação e investigação científicas, procurando especializar-se ao invés de se dedicar maioritariamente à cópia de medicamentos já existentes.

¹ *Idem, ibidem.*

² SILVA, Henrique d'Assunção - Indústria Farmacêutica. **Eco Farmacêutico**. dezembro (1953), p.25-28; SILVA, Henrique d'Assunção - Indústria Farmacêutica (II). **Eco Farmacêutico**. abril (1954), p.4; 6; 8-10; 15; SILVA, Henrique d'Assunção - Indústria Farmacêutica. Breves considerações reflexas. **Eco Farmacêutico**. dezembro (1955), p.18; 20; 22; 26.

³ SILVA, Henrique d'Assunção - Indústria Farmacêutica, *op.cit.*, p.25.

⁴ *Idem, ibidem.*

⁵ *Idem, ibidem*, p.27.

⁶ SILVA, Henrique d'Assunção - Indústria Farmacêutica (II), *op.cit.*, p.9.

Já Alberto Mourato, ilustre farmacêutico, concluía que a crise da Farmácia portuguesa era resultado de duas questões fundamentais. Por uma lado a “abundância de marcas” e por outro lado a “inexistência ou insuficiência de «controle»”¹:

“ A falta de critério no lançamento das especialidades farmacêuticas tem permitido que se tenha vindo a criar, nestes últimos anos, uma situação que apresenta numerosos inconvenientes para todas as pessoas relacionadas, directa ou indirectamente, com as actividades farmacêuticas.

(...)

A abundância de marcas é, além de grande, crescente.

O “controle” é limitado a poucos produtos, incompleto, e não tem normas oficiais publicadas.

Os inconvenientes desta situação são grandes e tendem a acentuar-se.”²

À semelhança de outros autores, na sua opinião, a resolução da crise farmacêutica passava pelo condicionamento da Indústria de Especialidades Farmacêuticas. Porém, não concordava que esse condicionamento assentasse na proibição das especialidades farmacêuticas que não tivessem interesse terapêutico comprovado:

“Na verdade o que se tem exposto como solução, é a proibição por uma entidade oficial, das especialidades farmacêuticas que não tenham justificação terapêutica comprovada.

Tal critério seria demasiado exclusivista e teria o inconveniente de eliminar um grande número das especialidades farmacêuticas existentes, com prejuízos fáceis de antever; (...) um sistema que viesse ferir tantos interesses nunca seria possível de pôr em prática.”³

Na sua opinião o condicionamento deveria antes basear-se em dois princípios fundamentais:

“1-Proibir em absoluto a preparação e venda de produtos que não ofereçam um mínimo de garantias para a saúde pública ou não obedeçam a certas exigências gerais para todos os medicamentos (pureza e integridade dos componentes, conservação perfeita, inocuidade).

¹ MOURATO, Alberto - Aspectos da Indústria Farmacêutica Nacional. **Revista Portuguesa de Farmácia**. IV: 3 (1954), p.204-210, p.204.

² *Idem, ibidem.*

³ *Idem, ibidem*, p.205.

2- Seleccionar de entre os produtos autorizados aqueles que tenham insofismável interesse terapêutico, comprovado por trabalhos sérios de farmacologia e clínicos, e que ofereçam meios de verificação pormenorizados e completos da sua integridade, acção e inocuidade.”¹

Ou seja, todas as especialidades farmacêuticas seriam submetidas a uma avaliação obrigatória, prévia à sua introdução no mercado, com o objetivo de inferir acerca da sua qualidade e pureza.

Todos os medicamentos que cumprissem os requisitos mínimos de qualidade, isto é, que oferecessem “mínimos de garantia”², deviam ser autorizados, independentemente do seu interesse terapêutico. Este só seria avaliado depois de concedida a autorização inicial e se os requerentes assim o desejassem. Se esta segunda avaliação, de cariz facultativo, fosse positiva, o medicamento passaria a estar incluído na categoria de “produtos selecionados”, com base na seriedade da sua preparação. Os produtos constantes desta lista beneficiariam de condições especiais de comercialização, nomeadamente maior margem de comercialização, cujos lucros deviam ser canalizados para a investigação científica, e exclusividade no receituário médico da FCP, dos Hospitais e de todas as associações de carácter público.

Quer a avaliação obrigatória, quer a avaliação facultativa, seriam levadas a cabo por uma comissão constituída por três vogais. Um vogal médico, nomeado pela DGS, que seria responsável pela avaliação do medicamento do ponto de vista do interesse público. Um segundo vogal médico, nomeado pela OM, que seria responsável pela avaliação do medicamento do ponto de vista médico. Um vogal farmacêutico, nomeado pelo SNF, que seria responsável pela avaliação do medicamento sob o ponto de vista químico e farmacêutico.

O pedido de autorização obrigatório seria feito por requerimento, acompanhado dos seguintes dados: marca comercial; forma farmacêutica; composição em substâncias ativas e excipientes; embalagem; peso ou volume, total e por dose; normas de verificação analítica para comprovação da qualidade e pureza³.

O pedido de avaliação facultativo também seria feito por requerimento do interessado, acompanhado de: designação oficial ou vulgar do medicamento; marca

¹ *Idem, ibidem.*

² *Idem, ibidem.*

³ Estas normas seriam as da Farmacopeia Portuguesa ou, na sua ausência, as de correspondente estrangeiro.

comercial; forma farmacêutica; composição em substâncias ativas, conservantes e excipientes; embalagem; peso ou volume, total e por dose; normas gerais ou especiais a que obedece; dados farmacológicos e terapêuticos “que justifiquem o seu emprego e indiquem claramente a maneira de usar, as contra-indicações e as condições de conservação”¹; processos de análise química qualitativa e quantitativa ou de verificação farmacológica; processos de verificação da toxicidade e outras observações consideradas pertinentes.

Resumindo, Alberto Mourato era a favor da comercialização de todos os medicamentos que oferecessem “mínimos de garantia”, afirmando mesmo não compreender porque se havia de proibir a venda de um produto só pelo facto de ele não ter uma ação devidamente definida e estudada, o que prova o desconhecimento que havia nesta altura com relação aos reais perigos dos medicamentos.

Contrariamente a esta posição, as exposições feitas pelo SNF ao Ministro da Economia e ao Subsecretário de Estado da Assistência Social², em 1953, reclamavam por medidas urgentes no que diz respeito à produção de medicamentos e refletiam um novo modo de olhar o medicamento:

“Até hoje no nosso País, não houve uma regulamentação de ordem técnica ou científica que coordenasse eficientemente esse importante sector relacionado com a Saúde Pública. Em virtude disso, por vezes, aparecem no mercado, para consumo público, medicamentos especializados de eficácia ainda não inteiramente comprovada e outros de composição conhecida aos quais se atribuem virtudes terapêuticas que de facto não possuem.”³

Os organismos representativos da classe farmacêutica, seguindo a mesma linha orientadora que já tinham traçado no início dos anos 40 do século XX (ver Cap. 2.4.1.), defendiam que a reforma do condicionamento da Indústria Farmacêutica nacional devia passar pela regulamentação da produção de medicamentos, a qual devia assentar em

¹ MOURATO, Alberto - Aspectos da Indústria Farmacêutica Nacional, *op.cit.*, p.207.

² Exposição enviada a Sua Excelência o Ministro da Economia. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. IV: 3 (1954), p.217-219; Exposições do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos. I - Exposição enviada a S. Excelências o Ministro da Economia e Subsecretário de Estado da Assistência Social. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. IV: 3 (1954), p.216-217; Exposições do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos. II - Exposição enviada a Sua Excelência o Ministro da Economia. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. IV: 3 (1954), p.217-219.

³ Exposições do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos. I - Exposição enviada a S. Excelências o Ministro da Economia e Subsecretário de Estado da Assistência Social, *op.cit.*, p.216.

critérios técnico-científicos capazes de garantir a qualidade e a eficácia dos medicamentos.

A inexistência de um sistema de avaliação de medicamentos assente em critérios técnico científicos de comprovação da qualidade e eficácia dos medicamentos estava a mostrar-se prejudicial para as farmácias, para a Indústria Farmacêutica e para a economia do País, mas mais do que isso, devia ser encarado como um problema de Saúde Pública.

“É para este estado de coisas, sucintamente expostas que vimos rogar a atenção de Vossa Excelência e solicitar, para salvaguarda da Saúde Pública, medidas que regulamentem, adequadamente, a produção e introdução de novos medicamentos.”¹

Perante esta situação e à luz do condicionamento industrial a que o estado se tinha proposto em todas as atividades industriais², foi publicado o Decreto nº 39633, de 5 de maio de 1954³ que veio estabelecer o regime de condicionamento a que ficaria sujeita a indústria de especialidades farmacêuticas e outros medicamentos, soros, vacinas e produtos congêneres, com vista “ao aperfeiçoamento deste sector da actividade portuguesa, em ordem a melhorar a produção e a conquistar-se maior grau de independência no abastecimento do País.”⁴

De acordo com o art.º 3º deste diploma o condicionamento abrangia a instalação de novos estabelecimentos industriais ou a reabertura dos que tivessem suspenso a atividade por período superior a dois anos, a modificação do equipamento industrial⁵ e a mudança de local da unidade industrial, exceto quando esta se fizesse dentro do mesmo distrito.

¹ *Idem, ibidem*, p.217.

² Presidência da República - Lei nº 2052, de 11 de março de 1952 que promulga as bases do condicionamento das indústrias. Diário do Governo, I Série, nº 56. p. 387-388.

³ Ministérios do Interior e da Economia - Decreto nº 39633, de 5 de maio de 1954 estabelece o regime de condicionamento a que fica sujeita a indústria de preparação de especialidades farmacêuticas e outros medicamentos, soros, vacinas e produtos congêneres de uso humano. Diário do Governo, I Série, nº 97, de 5 de maio de 1954. p. 509-511.

⁴ *Idem, ibidem*, preâmbulo.

⁵ Logo após a publicação deste diploma, os STEFCM informaram da impossibilidade de observar este requisito e portanto, o condicionamento industrial da indústria de produtos farmacêuticos nunca abrangeu a mudança de equipamento, apesar de continuar sujeito a fiscalização pelos mesmos serviços.

O entendimento do medicamento como um produto de saúde e não apenas sob o seu aspeto económico começa a ser assumido oficialmente pelas entidades reguladoras e pelo Estado. Prova disso era a análise de medicamentos feita no Laboratório da CRPQF, que ia incidindo sobre cada vez mais medicamentos (Cap. 2.4.2.) e os vários contributos feitos pelos dirigentes dos setores médico e farmacêutico que defendiam uma reorganização da Indústria Farmacêutica nacional assente num sistema de avaliação de medicamentos capaz de provar a qualidade e a eficácia dos mesmos.

O art.º 5º assume esta nova linha de orientação ao impor que as condições mínimas de fabrico exigidas para a criação de novas unidades industriais seriam “especificadas de harmonia com a natureza e objecto da exploração, em ordem a garantir a defesa da saúde pública, a qualidade dos produtos e a moderação dos encargos de custos”¹.

Este diploma estabelecia ainda uma série de exigências no que respeita à montagem de novos estabelecimentos, nomeadamente no que diz respeito à instrução do processo, à sua avaliação e execução. Para além disso estabelecia no seu art.º 26º que as normas a que obedeceria a introdução de novos medicamentos no mercado seriam estabelecidas por regulamento, respondendo às aspirações das classes médica e farmacêutica:

“Torna-se absolutamente necessário a bem dos doentes, do bom nome dos farmacêuticos e portanto da Nação que o oportunismo, a falta de respeito pelo esforço alheio, a carência ou insuficiência de métodos de análise e controle e o discutível valor terapêutico de muitas milhares de “especialidades farmacêuticas” que em catadupas vinham sendo lançadas no mercado, termine de uma vez para sempre. Tudo isto terá de caber nas instruções e regulamentos a que alude o já referido Art.º 26º que ao fim e ao cabo irá por si só fazer o verdadeiro condicionamento da indústria dos “medicamentos industrializados”. ”²

Esta regulamentação foi feita em 1957, pelo Decreto nº 41448, de 18 de dezembro de 1957.

¹ Ministérios do Interior e da Economia - Decreto nº 39633, de 5 de maio de 1954, *op.cit.*, art.º 5º.

² TEIXEIRA, A. Moz - Condicionamento da Indústria de Especialidades Farmacêuticas. **Revista Portuguesa de Farmácia**. IV: 3 (1954a), p.210-212, p.211.

3.1. A legislação pioneira de 1957 – Decreto nº 41448, de 18 de Dezembro de 1957

Apesar de constituir uma mudança de atitude oficial sobre o modo de olhar o medicamento, a verdade é que a publicação do Decreto nº39633, de 5 de maio de 1954, em nada alterou a posição e funcionamento da Indústria Farmacêutica nacional. Acreditamos que este facto se deve à demora na publicação do regulamento previsto no art. 26º, que estabeleceria as normas a que iria obedecer a introdução de novos medicamentos no mercado. Sem a sua publicação não era possível contrariar o elevado número de especialidades que eram introduzidas no mercado, até aqui sem grandes condicionalismos, dependendo essencialmente da aprovação do preço pela CRPQF.

Por esta altura temos essencialmente duas posições no que respeita a esta matéria. Por um lado temos a posição da farmácia pela voz dos seus representantes corporativos, GNF e SNF, que reclamam pela regulamentação da introdução de novos medicamentos no mercado baseados no facto de o elevado número de especialidades farmacêuticas ser uma das causas da crise económica das farmácias portuguesas que se viam obrigadas a um empate de capital não justificado pelas margens de lucro desta atividade. Para o GNF e para o SNF, o condicionamento da Indústria de Especialidades Farmacêuticas devia ser alicerçado em avaliações técnico científicas que garantissem que só os medicamentos de reconhecida qualidade e eficácia podiam entrar no mercado.

Por outro lado temos a posição da Indústria Farmacêutica nacional. Para os seus representantes e dirigentes, mais precisamente para o GNIEF, o condicionamento da indústria nacional impunha-se fundamentalmente do ponto de vista económico. A sua frágil posição relativamente à indústria estrangeira não facilitava o crescimento sustentado desta atividade industrial, isto numa altura em que já se avistava o nascimento do Mercado Comum europeu.

Ao mesmo tempo, a falta de especialização e a dispersão industrial verificada no setor industrial farmacêutico não permitiam um rendimento e volume de negócios capazes de enraizar o desenvolvimento da atividade e de operar a baixa de preços dos medicamentos, tão desejada pelo Estado.

O caso agravava-se ainda mais nesta altura porque, como estava prevista para breve a publicação do referido regulamento muitas firmas aproveitaram a falta de condicionalismos ainda existente, para lançar no mercado uma avalanche de

medicamentos. A tal ponto que a CRPQF teve de suspender a autorização de novos medicamentos, ou melhor a aprovação de preços de novos medicamentos.

O problema não estava na introdução das especialidades de real e reconhecido valor terapêutico, mas sim nas “banalidades farmacêuticas”, para usar a expressão de Adolfo Teixeira¹.

É neste contexto que é publicado o Decreto nº41448, de 18 de dezembro de 1957²:

“A existência de muitos milhares de medicamentos especializados, produzidos pela indústria nacional ou importados, algumas vezes sob a mesma fórmula e distinguindo-se apenas por designações diversas, apresenta sérios inconvenientes.”³

Este diploma constitui um ponto de viragem na história da regulação do medicamento em Portugal. Pela primeira vez instituiu-se um verdadeiro sistema de autorização de introdução no mercado (AIM⁴), baseado em avaliações técnico-científicas, prévio à introdução no mercado.

Com a sua publicação, os novos medicamentos especializados, nacionais, estrangeiros ou de marca estrangeira, só podiam ser lançados no mercado após autorização da DGS.

Outra importante medida implementada por este diploma foi a criação da Comissão Técnica dos Novos Medicamentos (CTNM), um órgão consultivo de extrema importância na avaliação de medicamentos em Portugal. Esta comissão começou por funcionar na DGS⁵ e reuniu pela primeira vez em 13 de outubro de 1958⁶ com a seguinte constituição: presidente, Augusto da Silva Travassos (presidente da DGS),

¹ TEIXEIRA, Adolfo - O passado, o presente e o futuro da Farmácia Portuguesa.*op.cit.*

² Ministério do Interior e da Economia - Decreto nº 41448, de 18 de dezembro de 1957 regula a introdução no mercado de novas especialidades farmacêuticas - Institui a Comissão Técnica dos Novos Medicamentos. Diário do Governo, I Série, nº 287, de 18 de dezembro de 1957. p. 1327-1330.

³ *Idem, ibidem*, preâmbulo.

⁴ Apesar de esta não ser, na altura, a designação atribuída ao processo, a partir daqui vamos utilizar esta sigla sempre que nos referirmos aos processos de autorização de medicamentos no mercado. Esta opção justifica-se pelo facto de esta ser a designação atual e largamente reconhecida como tal. Refira-se ainda que na altura estes processos eram designados de ‘Pedido de autorização de novas especialidades farmacêuticas’.

⁵ Com a reestruturação do Instituto Superior de Saúde Dr. Ricardo Jorge e a mudança de instalações em 1973 esta comissão passa a funcionar neste instituto.

⁶ Arquivo do Infarmed/ Comissão Técnica dos Novos Medicamentos/Atas da Comissão Técnica dos Novos Medicamentos/cx. 4761.

Joaquim Augusto de Almeida Baltasar, licenciado em Farmácia e representante da CRPQF, Augusto Ferreira de Almeida, representante da OM, Joaquim Mendes Ribeiro, professor da Escola de Farmácia da Universidade de Lisboa, João José Lobato Guimarães, professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, António Perquilhas Teixeira, licenciado em Farmácia, representante do SNF e João Augusto Rosa Azevedo, da Direção Geral dos Serviços Pecuários.

3.1.1. Instrução do processo de AIM

O pedido de AIM era feito por requerimento em papel selado, dirigido ao Diretor Geral de Saúde, onde se indicava: o nome do medicamento, a forma farmacêutica e a composição em substâncias ativas. A acompanhar o processo devia vir:

- Memória descritiva, em língua portuguesa, das características farmacológicas do medicamento e da vantagem para a Saúde Pública da sua industrialização ou comercialização no mercado português;
- Documentação científica (clínica e farmacêutica), em língua portuguesa, justificativa do interesse terapêutico do medicamento a introduzir;
- Duas amostras do medicamento;
- Projeto de literatura e rótulo.

Para comprovação da qualidade do medicamento era anexada a memória descritiva das técnicas usadas para verificação analítica das matérias-primas, os métodos usados para identificação dos princípios ativos e determinações físico-químicas ou biológicas e os métodos usados para avaliar a toxicidade do medicamento. Para além disso, deviam também descrever-se as condições de conservação.

Tratando-se de medicamento estrangeiro ou de marca estrangeira devia ainda anexar-se, documento oficial, em língua portuguesa (autenticado pela embaixada ou

consulado do país de origem), em que se provasse a existência do laboratório produtor do medicamento e a sua venda legal no país de origem. Para além disso devia anexar-se memória descritiva dos métodos utilizados para verificação da sua pureza, atividade e toxicidade, assinados por farmacêutico português que, tal como resultava do Decreto nº 19331, de 10 de fevereiro de 1931, era responsável pelo medicamento em Portugal. Isto porque a importação de medicamentos especializados de origem estrangeira continuou a obedecer aos preceitos estabelecidos por este normativo legal (ver Cap. 1.2).

Depois de rececionado o pedido, a DGS encaminhava o processo para a CRPQF e para a CTNM que elaboravam os respetivos pareceres consultivos.

A CTNM era responsável pela avaliação terapêutica e técnico-científica do medicamento, nomeadamente por avaliar a sua inocuidade e estabilidade, o interesse terapêutico do medicamento e a vantagem da sua industrialização ou introdução no mercado português, tendo sempre em conta o número de similares terapêuticos.

A CRPQF era responsável pela avaliação do medicamento do ponto de vista económico, para além de ser a entidade responsável pela aprovação do preço do medicamento, após deferimento do processo. O parecer da CRPQF era baseado no número de similares e na vantagem da sua industrialização ou introdução no mercado nacional.

Quer o parecer da CRPQF, quer o parecer da CTNM eram pareceres consultivos. O poder de decisão cabia à DGS, via STEFCM. Note-se, porém, que dos vários processos analisados no arquivo do Infarmed, constatamos que as decisões tomadas pela DGS estavam sempre em consonância com os pareceres da CTNM e CRPQF, pelo que, na prática, podemos afirmar que a autorização de medicamentos dependia das avaliações económica e terapêutica efetuadas por estes organismos.

No caso de o processo ser deferido, isto é, no caso de ser dada autorização de comercialização, o requerente tinha de solicitar a aprovação do preço à CRPQF e o medicamento tinha de ser lançado no mercado no prazo máximo de seis meses, salvo impedimento de força maior. O não cumprimento deste requisito era motivo de caducidade da autorização pela DGS.

Em caso de indeferimento a decisão era passível de recurso a elaborar no prazo de dez dias. Os recursos eram avaliados pelo Conselho Superior de Higiene e Assistência.

A renovação da autorização era feita de dez em dez anos, exceto quando a CTNM reconhecesse que o medicamento tinha deixado de ter interesse terapêutico. Apesar desta determinação, a verdade é que muitos medicamentos chegaram aos anos 80 sem que tivesse sido feito algum pedido de renovação, o que veio a ter implicações no setor aquando da nossa entrada na CEE, tema que será alvo de análise mais aprofundada no Cap. 6¹.

O Decreto nº 41448 estabelecia ainda os requisitos a cumprir em caso de alterações à AIM existente. Todas as alterações careciam igualmente de autorização da DGS. Novas dosagens, novas formas farmacêuticas, alteração de rótulo, alteração de literatura, alteração de prazo de validade, alteração de excipientes, alteração posológica ou novas indicações terapêuticas estavam dependentes de parecer da CTNM. Alteração do nome, do local de fabrico ou introdução no mercado de novas embalagens (de dimensão diferente) não careciam de parecer da CTNM, bastando a autorização da DGS.

Como forma de promover o desenvolvimento da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas, o art.º 18º estabeleceu uma espécie de regime de protecionismo que passava por limitar o número de autorizações para os medicamentos nacionais “contendo um único princípio activo ainda não descrito ou associação medicamentosa original”, desde que mostrassem vantagens terapêuticas ou técnicas. Pretendia-se deste modo, fomentar a especialização da indústria e a produção em larga escala conseguindo assim uma diminuição nos custos dos medicamentos.

Em nosso entender uma das principais fragilidades/lacunas deste diploma foi não ter aproveitado para estabelecer uma definição de especialidade farmacêutica do ponto de vista técnico científico e sanitário. Mais uma vez o legislador entendeu definir especialidade farmacêutica apenas sob o ponto de vista fiscal, definindo especialidade

¹ Em 1988 foi criada uma Comissão de Revisão de Especialidades Farmacêuticas cujos trabalhos incidiram sobre a revisão das especialidades de registo mais antigo. Esta determinação surgiu dos compromissos assumidos pela entrada na CEE e ao abrigo da Diretiva 75/319/CEE, de 20 de maio de 1975.

farmacêutica como todo o medicamento sujeito a imposto de selo (art.º 1º, parágrafo 1º)¹.

No arquivo do Infarmed tivemos oportunidade de consultar vários pedidos de AIM. Debruçámo-nos mais detalhadamente sobre um pedido de AIM do Instituto Luso-Farmaco^{®2}, um dos primeiros processos avaliados ao abrigo do Decreto nº41448, de 18 de dezembro de 1957.

O pedido foi feito por requerimento do interessado dirigido ao Diretor Geral de Saúde, em papel selado, com assinatura reconhecida. Recebido o processo, a DGS, via STEFCM, encaminhou-o para a CRPQF e para a CTNM para que estes elaborassem os respetivos pareceres consultivos. Na CTNM cada processo de AIM era entregue a um grupo de relatores, normalmente um vogal médico e um vogal farmacêutico. Os relatores eram responsáveis pela avaliação do medicamento tendo em conta as suas características farmacológicas e clínicas, a sua toxicidade e efeitos secundários, de acordo com a documentação científica anexa ao processo³.

Em nova reunião da CTNM⁴ era apresentado o relatório de avaliação e uma vez confirmado o interesse terapêutico do medicamento era solicitada a análise ao laboratório da CRPQF⁵ para comprovar a composição em substâncias ativas. Em posse do resultado da análise, o processo era estudado em nova reunião da CTNM e, havido interesse terapêutico e conformidade da fórmula em substâncias ativas, a referida comissão emitia parecer favorável⁶ à autorização do medicamento.

¹ Sobre esta questão Cfr. RODRIGUES, J.L.B. Garcia- **Sobre as definições de medicamento, especialidade farmacêutica e armazenista de produtos químicos e farmacêuticos**. Coimbra: Coimbra Editora Lda, 1960. Neste trabalho apresenta-se o estado da arte para a definição de medicamento, especialidade farmacêutica e armazenista e propõem-se as respetivas definições para Portugal. Trata-se de um trabalho feito a pedido do Prof. Ramos Bandeira e apresentado numa conferência realizada no Centro de Estudos Bio-Galénicos da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra, em 20 de maio de 1960.

² Arquivo do Infarmed/ Caixa 3830/não catalogada.

³ Durante todo o decorrer do processo, a CTNM podia solicitar informações adicionais. Podiam ser informações em falta no processo original ou informações que a comissão julgasse conveniente para proceder à sua avaliação técnico-científica.

⁴ Da análise do arquivo do Infarmed, nomeadamente dos vários Livros de Atas consultados, concluímos que a CTNM reunia semanalmente.

⁵ Note-se que por esta altura era apenas feita a verificação da sua composição em substâncias ativas.

⁶ Os pareceres negativos eram motivados por o medicamento não ter manifesto interesse terapêutico, por os métodos analíticos apresentados não serem suficientes para proceder à verificação do medicamento,

Do processo constava a memória descritiva, os métodos analíticos, o projeto de literatura, o projeto de rótulo e duas amostras de cada apresentação que se pretendia introduzir no mercado.

De acordo com o art.º 4º do Decreto nº 41448 seria ainda necessário enviar documentação científica que comprovasse o interesse terapêutico do medicamento, a qual foi acrescentada ao processo mais tarde (comunicação do Instituto Luso-Fármaco de 14 de agosto de 1958)¹.

Tratando-se de medicamento de origem estrangeira que se pretendia fabricar em Portugal, sob licença da “casa mãe”, deveriam ainda ter acrescentado, ao abrigo do art.º 6º do Decreto nº 41448, documento oficial em que se provasse a existência do laboratório preparador do medicamento e a sua venda legal no país de origem. Esta informação foi solicitada pela CTNM no decorrer do processo, bem como informações adicionais no que respeita ao prazo de validade do medicamento, condições de conservação e padrão usado para aferição biológica do medicamento, elementos não referidos e/ou anexados no pedido inicial (ofício nº8, sessão da CTNM de 17 de novembro de 1958).

Na memória descritiva eram apresentadas determinadas características do medicamento. Neste caso em particular era definido o perfil farmacodinâmico, o perfil terapêutico e a toxicidade do medicamento com base na experimentação clínica e testes farmacológicos.

Nos métodos analíticos eram descritas várias propriedades da substância ativa, nomeadamente propriedades organoléticas e determinadas propriedades físico-químicas (solubilidade, pH, etc.). Para além disso eram descritos os métodos analíticos utilizados para identificação da substância ativa, para doseamento biológico e avaliação da toxicidade. Neste caso particular deviam ter apresentado os métodos necessários para estabelecer o prazo de validade e as condições de conservação do medicamento, informações mais tarde requeridas pela CTNM.

por a composição em substâncias ativas não estar conforme a descrita no rótulo, ou por já existirem mais de quatro similares comercializados no mercado português.

¹ Dos vários processos de AIM analisados no arquivo do Infarmed concluímos que a documentação científica era, na maioria das situações, constituída por artigos científicos publicados em revistas internacionais e que provavam o interesse terapêutico da formulação.

Os projetos de literatura e rótulo deveriam obedecer às determinações constantes do Decreto nº 17636, de 21 de novembro de 1929, Decreto nº 19331, de 10 de fevereiro e demais orientações da DGS.

Ao abrigo destes normativos legais, na literatura, hoje conhecida como folheto informativo, deviam ser apresentadas as indicações terapêuticas, a posologia e modo de emprego, descritos os efeitos secundários e a apresentação do medicamento (forma farmacêutica e dosagem).

Já o rótulo devia indicar o nome do medicamento, o teor em substância ativa, o preço do medicamento, o nome do laboratório preparador e respetivo Diretor Técnico. Tratando-se, neste caso, de medicamento de origem estrangeira, indicava-se o nome do representante do laboratório preparador e do farmacêutico responsável pela sua análise (Decreto nº 19331, art.º 5º)¹.

Recebido e instruído o processo, a DGS solicitava os pareceres da CTNM e da CRPQF. Do ofício da DGS à CRPQF constava o nome do medicamento, a origem, o nome do laboratório preparador, o nome do técnico preparador e do técnico responsável, o nome do requerente, a forma farmacêutica, a composição qualitativa e quantitativa, uma descrição sumária das características farmacológicas e uma justificação do interesse terapêutico do medicamento.

Enquanto para a CTNM era enviado o processo completo, referindo-se desde logo o número de similares existentes no mercado ou em avaliação pela CTNM, para a CRPQF só era enviada uma súmula do processo, uma vez que para elaborar o parecer económico não necessitava de mais elementos. Já a CTNM, responsável pelo parecer terapêutico, necessitava de todos os elementos que justificassem a eficácia, a qualidade e a segurança do medicamento.

O parecer da CRPQF era baseado no número de similares na indústria nacional. No entanto, tinha em conta os medicamentos similares do ponto de vista qualitativo e quantitativo. Ou seja, não era da sua competência avaliar o número de similares terapêuticos. Esta questão era avaliada pela CTNM que em posse dos documentos atrás

¹ Dos projetos de rótulos nunca constava o preço do medicamento, porque a sua aprovação era a etapa final do processo, efetuada após ser deferido o processo de AIM.

referidos avaliava o interesse terapêutico do novo medicamento e o interesse da sua introdução e/ou industrialização no mercado nacional.

Foi definido pela CTNM que “eram medicamentos similares os que tivessem a mesma composição qualitativa quanto a componentes activos e produzissem idêntico efeito terapêutico ou que tendo composições qualitativas apenas semelhantes ou aproximadas não apresentassem diferenças relevantes no seu efeito terapêutico”¹. Neste contexto, decidiu limitar o número de similares permitidos no mercado nacional a quatro especialidades farmacêuticas. Esta definição dada pela CTNM não se restringia portanto ao conceito de similaridade galénica ou farmacêutica e abrangia também a similaridade terapêutica. Este número só era ultrapassado caso se verificasse uma das seguintes condições: o requerente tivesse obtido ou descrito pela primeira vez em Portugal a substância ativa, fosse o primeiro laboratório nacional a querer introduzir a especialidade farmacêutica no mercado português² ou fabricasse a substância ativa da especialidade a introduzir³.

Nos pareceres elaborados, a CTNM tecia sempre algumas considerações, nomeadamente quanto ao interesse terapêutico do medicamento, necessidade de vigilância na administração, recomendações quanto ao projeto de literatura, classificação quanto à dispensa, entre outras.

A avaliação da CTNM era feita em duas etapas. Primeiro avaliava o processo para inferir acerca do interesse da formulação e só se o medicamento mostrasse interesse terapêutico ou se houvesse interesse na sua industrialização ou introdução no mercado nacional, é que era pedida a verificação analítica do mesmo. O apoio laboratorial da CTNM era feito pelo laboratório da CRPQF. Determinados medicamentos tinham que ser avaliados antes de serem introduzidos no mercado. Os restantes eram sujeitos a inspeções periódicas requeridas pela DGS, ao abrigo do Decreto nº 17634.

Depois de receber os pareceres da CTNM e da CRPQF, a DGS solicitava o pagamento das taxas respetivas (25\$00 para os cofres do Estado e 25\$00 para a CRPQF

¹ TEIXEIRA, António Perquilhas - Problemática dos Novos Medicamentos. Critérios de apreciação. **Farmácia Portuguesa**. III: outubro-novembro (1980), p.13-20, p.19.

² *Idem, ibidem.*

³ Arquivo do Infarmed/Caixa 4756/ Ministério da Saúde e Assistência/ Direção Geral de Saúde/ Comissão Técnica dos Novos Medicamentos/ Coletânea de pareceres emitidos no período de julho a dezembro de 1961.

a fim de custear as despesas afetas ao laboratório). Posto isto, informava o requerente da sua decisão e especificava as condições de comercialização do medicamento, nomeadamente os dizeres a constar obrigatoriamente do rótulo.

Muitas vezes, tal como constatámos pela análise do arquivo do Infarmed, eram apenas aos processos relatórios clínicos dos hospitais portugueses onde se realizava a experimentação clínica. Estes documentos eram usados pelos laboratórios produtores ou importadores para enfatizar a necessidade da sua introdução ou industrialização no mercado português e para defender o interesse terapêutico do medicamento. Note-se que por esta altura não havia em Portugal, à semelhança da grande maioria dos países europeus, qualquer regulamentação no que respeita à experimentação clínica.

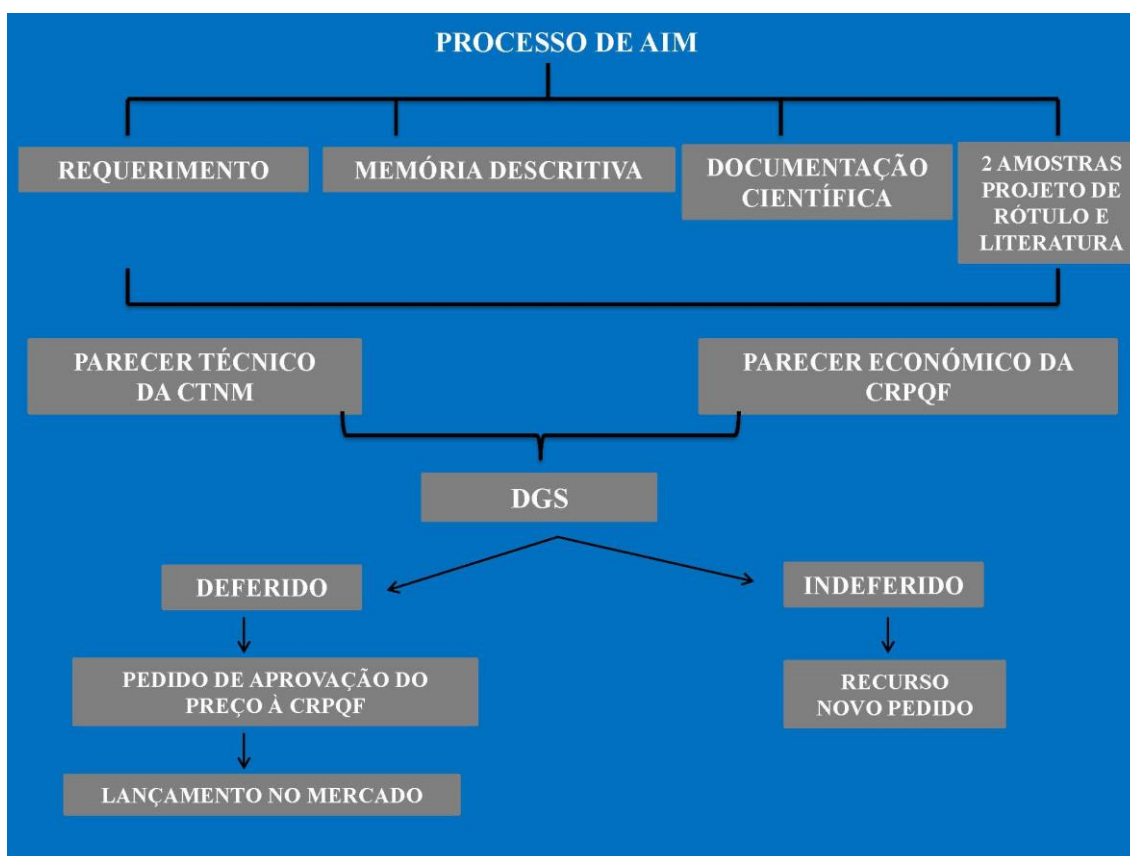


Figura 1: Esquema ilustrativo do pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) ao abrigo do Decreto nº 41448, de 18 de Dezembro de 1957. (elaboração própria)

3.2. Consequências do Decreto nº 41448 na problemática do medicamento em Portugal

Este modelo de avaliação (ver Figura nº1) manteve-se praticamente inalterado até aos anos 90 do século XX, aquando da publicação do primeiro Estatuto do Medicamento, em 1991 (Cap.6). Apesar de, sobretudo a partir dos anos 70/80, se ter mostrado desajustado do ponto de vista da informação requerida e das diretivas europeias então em vigor, nomeadamente no que respeita aos ensaios requeridos, a sua publicação foi determinante para a história da regulação do medicamento em Portugal, constituindo mesmo um diploma pioneiro relativamente a muitos países do sul da Europa onde as autorizações pré-comercialização baseadas em critérios técnico-científicos de garantia de qualidade, segurança e eficácia só passam a ser exigíveis pelas autoridades sanitárias competentes após o alerta mundial feito pelo desastre da Talidomida, já nos anos 60 do século XX.

Os efeitos da publicação do Decreto nº 41448 e a implementação deste sistema de avaliação e autorização de medicamentos pré-comercialização rapidamente produziram os seus efeitos no que diz respeito à avalanche de medicamentos que invadiam o mercado, tal como demonstra o Gráfico nº4, onde se mostra a evolução da Indústria Farmacêutica nacional em comparação com o comércio de importação de especialidades farmacêuticas, em função do número de variedades de medicamentos.

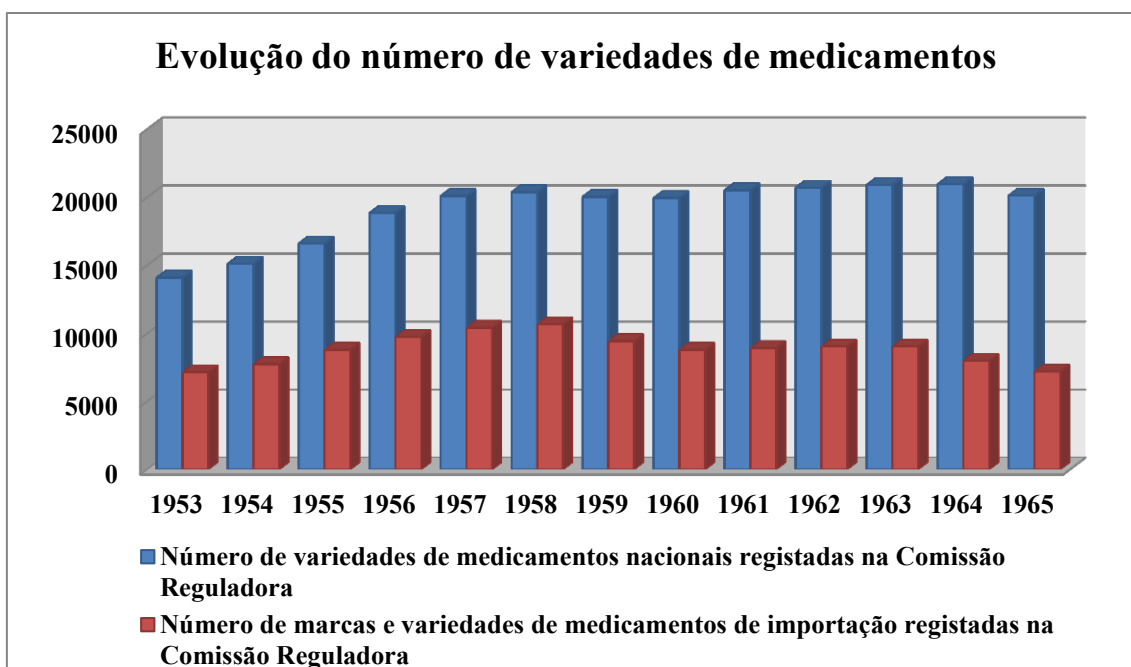


Gráfico 4: Evolução do número de variedades de medicamentos nacionais e importados registados na CRPQF.

Fonte: Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Relatório da Comissão Reorganizadora da Indústria dos Produtos Farmacêuticos**. 1967.

Da análise do Gráfico nº 4, podemos distinguir três fases na evolução do número de variedades de medicamentos.

A 1ª fase corresponde ao período entre 1953 e 1957, ou seja, antes da publicação do Decreto nº 41448. Durante esta fase o número de variedades de medicamentos registou um aumento considerável. Note-se que, como vimos nos capítulos anteriores, trata-se de um período em que a introdução de medicamentos em Portugal não obedecia a requisitos técnico-científicos particulares, dependendo essencialmente da aprovação do preço pela CRPQF.

A 2ª fase corresponde ao período entre 1958 e 1960 em que se regista uma diminuição do número de variedades de medicamentos. Se por um lado podemos associar esta diminuição à ação da CTNM, por outro lado, e pelo facto de na fase seguinte se assistir a um novo aumento, somos levados a concluir que esta diminuição também se ficou a dever à adaptação das empresas às novas exigências regulamentares.

A 3ª fase, entre 1961 e 1965, reflete o aparecimento de muitos medicamentos novos e terapêuticos, pelo que, ainda que a CTNM só permitisse a existência de quatro similares, a verdade é que o número de variedades de medicamentos tinha

necessariamente que aumentar. Note-se porém, que este aumento não tem a mesma expressão do aumento verificado durante a 1ª fase, o que demonstra claramente a ação da CTNM sobre a verificação da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, bem como a limitação do número de similares.

Da análise do Gráfico nº 4 constatamos ainda uma evolução positiva da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas, quando comparada com a evolução do número de variedades de medicamentos estrangeiros. Este facto ficou a dever-se a um grande investimento da Indústria Farmacêutica nacional em I&D, ao seu apetrechamento técnico e humano, mas também ao facto de se ter assistido a uma nacionalização da produção de muitos produtos estrangeiros através de acordos entre as indústrias nacionais e as indústrias estrangeiras contra o pagamento dos respetivos *royalties*. Note-se que este processo também estava dependente de autorização da DGS e que depois de concedida a autorização o medicamento era considerado nacional ao abrigo do Decreto nº 41448, pelo que não podia voltar a ser importado¹.

O Gráfico nº5 mostra a evolução do comércio de especialidades farmacêuticas nacionais e estrangeiras, tendo em conta o número de embalagens vendidas. O Gráfico nº6 traduz a mesma evolução, mas em valores de venda ao público.

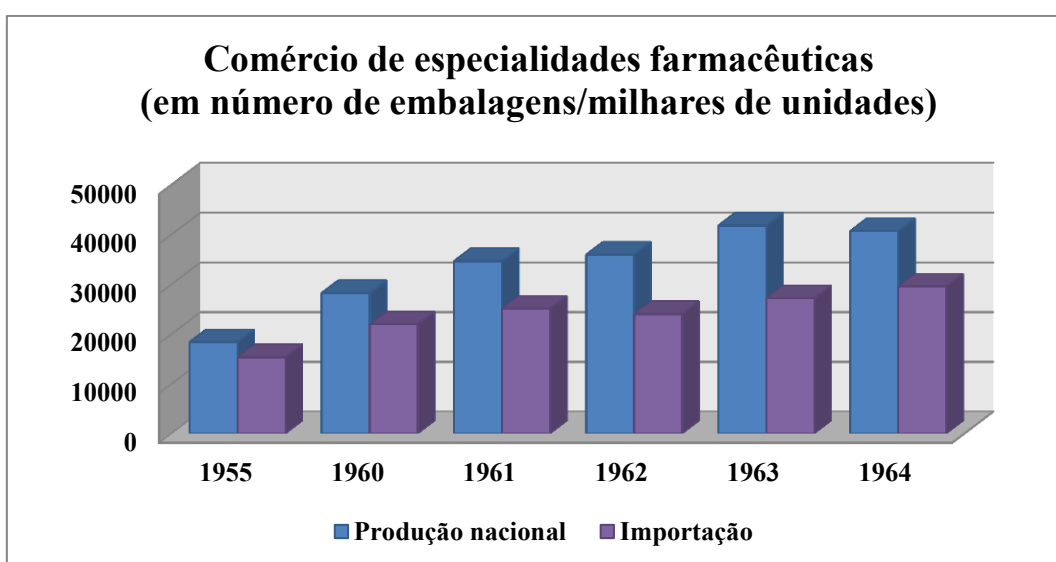


Gráfico 5: Evolução da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas *versus* importação de especialidades farmacêuticas, em número de unidades seladas.

Fonte: Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Relatório da Comissão Reorganizadora da Indústria dos Produtos Farmacêuticos**. 1967.

¹ Esta situação pode mostrar a dificuldade que as empresas estrangeiras tinham em se instalarem no país, optando assim pela solução possível de vender os direitos de patentes às empresas nacionais.

Da análise do Gráfico nº 5 concluímos que se venderam claramente mais embalagens de medicamentos nacionais do que estrangeiras. Isto pode refletir, desde logo, uma maior confiança da classe médica na produção nacional, resultante muito provavelmente da criação e implementação de um sistema de avaliação e autorização de medicamentos prévio à comercialização e assente em critérios técnico-científicos de garantia de qualidade, segurança e eficácia e introduzido em Portugal pelo Decreto nº 41448. Paralelamente reflete a nacionalização de muitos medicamentos, mas também, o alargamento dos sistemas de Previdência Social, quer em número de beneficiários, quer em número de benefícios concedidos, bem como o aumento do número de variedades de medicamentos traduzido no Gráfico nº 4.

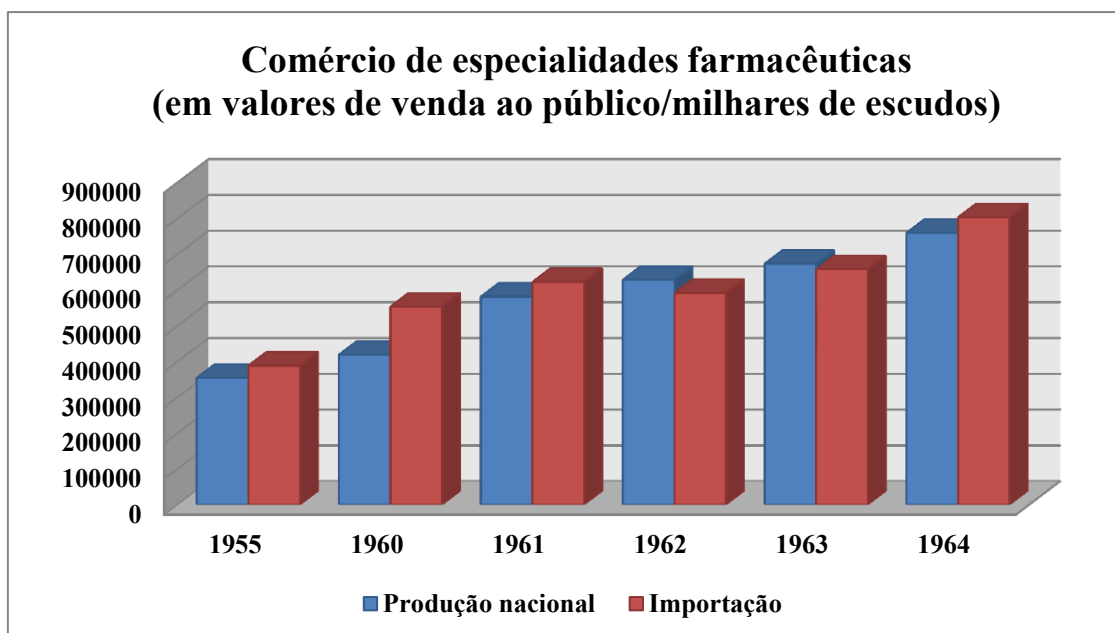


Gráfico 6: Evolução da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas *versus* importação de especialidades farmacêuticas, em valores de venda ao público.

Fonte: Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Relatório da Comissão Reorganizadora da Indústria dos Produtos Farmacêuticos**. 1967.

Da análise dos Gráfico nº 6 conclui-se que apesar de se venderem mais medicamentos nacionais do que estrangeiros, em valores de venda ao público, o comércio de importação superava o comércio de medicamentos nacionais. Estes dados justificam-se pelo facto de os medicamentos estrangeiros serem, no período analisado, bastante mais caros do que os medicamentos nacionais.

Da análise conjunta dos Gráficos nº 5 e nº 6, concluímos que o consumo de medicamentos em Portugal registou, nos anos imediatos à publicação do Decreto nº 41448, um aumento considerável, mantendo portanto a mesma tendência de evolução positiva que já se vinha a desenhar nos anos anteriores à implementação deste sistema (Cap. 2.3.). Uma tendência partilhada a nível internacional e que reflete diretamente a melhoria do nível de saúde da população. No caso particular de Portugal reflete ainda o alargamento dos sistemas de Previdência, quer em número de beneficiários, quer em benefícios abrangidos.

O que importa salientar da análise estatística é o facto de a indústria nacional ter conseguido superar a indústria de importação. Diga-se, aliás, que o objetivo da publicação do Decreto nº 41448 não era propriamente a diminuição do consumo de medicamentos ou a diminuição do número de variedades de medicamentos, até porque estas variáveis estão diretamente relacionadas com a evolução técnico-científica e social, operadas nas décadas analisadas. O Decreto nº 41448, inserido na política de condicionamento industrial operada pelo Estado Novo em vários setores de atividade, pretendeu sim, do ponto de vista económico, proceder à racionalização e especialização da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas.

O Gráfico nº7 traduz a evolução do sistema de avaliação e autorização de medicamentos introduzido pelo Decreto nº 41448, tendo por base o número de pareceres emitidos pela CTNM¹. Estes dados foram obtidos a partir das coletâneas de pareceres consultadas no arquivo do Infarmed. A não existência e a degradação de alguns livros, não nos permitiu recolher dados para alguns dos semestres analisados.

¹ Note-se que só foram contabilizados os pareceres emitidos pela CTNM para avaliação de novos medicamentos. Os pareceres emitidos como esclarecimentos às empresas, ou para alterações de AIM existentes, não foram contabilizados para esta análise.

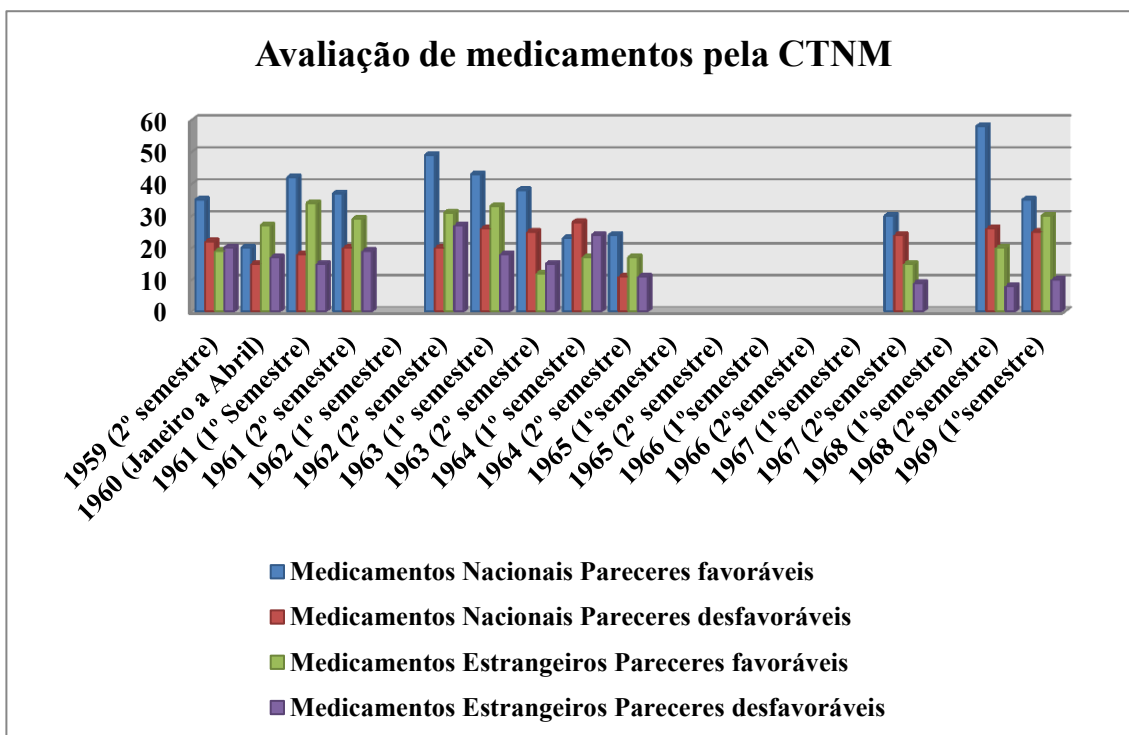


Gráfico 7: Evolução do número de avaliações e pareceres feitos pela CTNM.

Fonte: Livros de Atas da CTNM consultados no arquivo do Infarmed.

Entre 1959 e 1960 houve, para os medicamentos nacionais, uma diminuição do número de pareceres favoráveis, o que reflete a adaptação das empresas nacionais ao novo sistema regulamentar. Entre 1961 e 1963 o número de pareceres favoráveis para os medicamentos nacionais voltou a subir, para valores entre 37 e 49 pareceres, o que é consentâneo com o aumento do número de variedades de medicamentos registado no Gráfico nº 4 para o período entre 1961 e 1965.

A diminuição do número de pareceres favoráveis, sobretudo para os medicamentos nacionais, registado no ano 1964 reflete, muito provavelmente, a limitação do número de similares. Como já referimos, um dos problemas da Indústria Farmacêutica nacional era precisamente a falta de especialização e a produção dispersa por elevado número de fórmulas. Ora isto fazia com que muitas indústrias portuguesas produzissem medicamentos iguais, situação que a nova legislação procurou contrariar.

O aumento considerável do número de pareceres favoráveis para o ano de 1968 poderá ser justificado por um fenómeno natural inerente à I&D de novos medicamentos, uma vez que no ano seguinte este número volta a decrescer para valores semelhantes aos de 1967.

Se tivermos em conta o número total de pareceres emitidos pela CTNM (medicamentos nacionais e estrangeiros) constatamos um aumento considerável para os anos entre 1961 e 1963, o que reflete o aparecimento de muitos novos medicamentos e terapêuticas.

À semelhança dos gráficos anteriores, o Gráfico nº 7 reflete também um melhor posicionamento da Indústria Farmacêutica nacional quando comparada com a sua congénere estrangeira. Para além da sua ação reguladora e disciplinadora ao nível da introdução de medicamentos no mercado, a CTNM teve o mérito de preparar a nossa indústria para as exigências regulamentares, consequência da unificação económica europeia operada, ao nível do medicamento, a partir dos anos 60 (Cap.5). Os modelos de avaliação levados a cabo por esta comissão, pioneiros relativamente a muitos países do sul da Europa, fizeram com que a indústria nacional tivesse de se apetrechar em meios técnicos, humanos e científicos por forma a cumprir com as exigências regulamentares da CTNM.

O período que caracterizamos como a segunda fase na história da regulação de medicamentos em Portugal foi de extrema importância como disciplinador da anarquia que se vivia na introdução de novos medicamentos no mercado.

Este modelo de avaliação manteve-se praticamente inalterado até aos anos 90 quando fomos obrigados a transpor para o direito interno as diretivas europeias em matéria de medicamentos. Apesar de algumas recomendações e diretrizes emanadas pela DGS e CTNM, a verdade é que o rápido desenvolvimento das normas reguladoras do medicamento após o desastre da Talidomida tinham retirado ao nosso diploma o pioneirismo e inovação iniciais. A desatualização das normas reguladoras do medicamento em Portugal, manifestaram-se sobretudo com o desenvolvimento da Europa do Medicamento e o estabelecimento do Mercado Único europeu.

Por outro lado, este modelo de avaliação baseado nos pareceres da CTNM e na autorização da DGS, veio agravar a já frágil capacidade administrativa da Direção-Geral. A avaliação de processos de AIM começou a atrasar-se muito, não tanto pelo elevado número de pedidos e incapacidade de resposta da CTNM, mas sim pelo tempo que ficavam retidos nos serviços administrativos da DGS antes de serem enviados para a CTNM. Esta situação ficou ainda pior quando a CTNM muda para o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA). A fragilidade administrativa da DGS e a incapacidade de resposta às várias solicitações a que era chamada a responder, não só ao

nível do medicamento mas em todas as outras áreas da sua competência, motivaram, em parte, a criação da DGAF, em 1984 (Cap.6.).

3.3. Caso Lipocina: o “benefício de uma tragédia”¹?

Quando olhamos para a história da regulação do medicamento na maioria dos países desenvolvidos concluímos que grande parte dos sistemas regulamentares e das normas de regulação dos medicamentos surgiram na sequência de acidentes tóxicos provocados por medicamentos.

Em 1937 o desastre do “elixir de sulfanilamida”, ocorrido nos Estados Unidos, enfatizou a necessidade de estabelecer normas de regulação sobre os medicamentos e levou à publicação do *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* em 1938. As sulfonamidas foram uma das mais importantes descobertas terapêuticas do século XX. Na tentativa de criar uma formulação líquida de sulfanilamida a *Massengil and Company*[®] utilizou dietilenoglicol como solvente, produto altamente tóxico para os humanos e que levou à morte por insuficiência renal de mais de cem pessoas, na maioria crianças, e à intoxicação de outras tantas.

Com a publicação daquele diploma, os medicamentos passaram a ter de fazer provas de segurança antes de serem introduzidos no mercado. Representa, nas palavras de Frederico Teixeira, “o início da obrigatoriedade de estudos sobre toxicidade pré-clínica e é a partir daí que, de certo modo, nasce também aquilo a que hoje se chama a “Fase I dos Ensaio Clínicos”²”.

Em França, em 1957, cerca de cem pessoas morreram e outras tantas ficaram com deficiências motoras graves e permanentes após administração de *Stalidon*[®]. Este medicamento, usado para o tratamento de infeções por *staphylococcus*, nomeadamente furunculoses, tinha sido alvo de um erro de formulação. As cápsulas de *Stalidon*[®] para comercialização tinham sido preparadas com 15mg de princípio ativo, enquanto as cápsulas para ensaio clínico tinham sido preparadas com apenas 3mg dessa mesma substância. Estudos posteriores em animais e humanos vieram confirmar a neuro toxicidade associada à substância ativa (diiodoetilina). Como consequência direta deste

¹ Expressão usada por J. Andersen Leitão quando se referiu ao desastre da Talidomida. Cfr. LEITÃO, Andersen - Os medicamentos e a Organização Mundial de Saúde. **Farmácia Portuguesa**. Ano III: 6, dezembro/janeiro (1980), p.23-29.

² TEIXEIRA, Frederico - "Aspectos históricos da Farmacovigilância", *op. cit.*

acidente, as autoridades de saúde francesas publicaram nova regulamentação de medicamentos em 1959. Os produtores passaram a ter de fazer provas prévias de qualidade, segurança e eficácia¹.

O maior impulsionador de leis do medicamento no século XX foi, sem dúvida, o desastre da Talidomida (anos 50/60 do século XX).

A Talidomida era um medicamento sedativo que mostrou ter propriedades antieméticas nos primeiros meses de gravidez e poucos efeitos tóxicos nos ensaios clínicos realizados. Foi introduzido no mercado alemão em 1956 pela firma *Chemie Grunenthal*[®] e até ao final dos anos 50 estava comercializada em mais de 40 países por cerca de 14 empresas diferentes. A sua introdução no mercado foi um sucesso, dadas as suas indicações terapêuticas, mas também porque na maioria dos países era comercializado como um Medicamento Não Sujeito a Receita Médica (MNSRM). Foram precisos vários anos para que se associasse o medicamento às graves deficiências com que milhares de crianças, cujas mães haviam tomado o medicamento, nasceram. Foram mais de 10 000 casos de focomelia, uma malformação congénita, registados em todo o mundo. O medicamento só veio a ser retirado do mercado alemão em Novembro de 1962, como consequência dos relatos do pediatra Widukind Lenz, publicados na revista *The Lancet*², quanto à toxicidade do medicamento. Nos meses seguintes foi retirado do mercado dos restantes países onde era comercializado³.

Este desastre dá início ao que alguns autores classificam como a segunda geração das leis do medicamento (ou leis pós-Talidomida)⁴. Se até aqui as autoridades se preocuparam essencialmente com a qualidade e, em alguns casos (EUA, França e Portugal, por exemplo), com a segurança dos medicamentos, com o desastre da Talidomida passaram a preocupar-se também com a sua eficácia, para além de reforçarem os mecanismos de avaliação de medicamentos. Estes acontecimentos denunciaram a lacuna existente ao nível da legislação de medicamentos. As legislações

¹ Estas medidas foram, na década de 60, muito importantes para impedir a entrada da Talidomida no mercado francês e assim este país manteve-se à margem do desastre à escala mundial.

² LENZ, W., [et al.] - Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet*. 1: 7219 (1962), p.45-46.

³ Espanha foi o último país a retirar a Talidomida do mercado, em 1963. Cfr. CARDÓ, Maria Rosa Buhigas i- **Evolución de la calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España en base a las exigencias de la normativa del registro farmacéutico. Desde 1850 hasta la situación actual.** *op.cit.*

⁴ SÁENZ, Francisco Miguel Bombillar- **Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la unión europea.** *op.cit.*

existentes preocupavam-se essencialmente com os mercados internos, mais do que com a saúde da população. Com o desastre da Talidomida, a tríade qualidade, segurança e eficácia passa a ditar as leis reguladoras do medicamento e a condicionar a entrada de novos medicamentos no mercado.

Em Portugal os resultados não foram tão desastrosos como em outros países porque aquando da sua introdução no mercado foi decidido pelas autoridades reguladoras classificá-lo como Medicamento Sujeito a Receita Médica (MSRM)¹.

Já nos EUA, a *Federal Food and Drug Administration* (FDA)² nunca autorizou a entrada do medicamento no mercado. Quando a FDA recebeu o pedido de autorização de introdução no mercado, já na altura exigido pela agência reguladora do medicamento norte-americana, o processo foi atribuído a Frances Kelsey, farmacologista e perita da FDA. Kelsey não confiou nos dados apresentados e solicitou à empresa produtora do medicamento mais evidências da segurança do medicamento. Apesar das pressões exercidas por parte da empresa produtora³, Kelsey insistiu na necessidade de aditar dados que provassem a qualidade e a segurança do medicamento. Antes da decisão final da FDA surgiu, em 1962, o primeiro sinal de alerta dado por Lenz à revista *The Lancet*.

Como consequência direta deste acidente, no início do ano 1962, o Congresso Americano aprova uma série de recomendações para o estabelecimento de normas restritas de avaliação de medicamentos que culminam com a revisão do *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* de 1938 pelas emendas de *Kefauver-Harris*. Foram reforçados os mecanismos de avaliação da segurança dos medicamentos e pela primeira vez reconhece-se a necessidade de demonstrar a eficácia dos medicamentos antes da sua entrada no mercado⁴.

Já os países europeus responderam de forma quase imediata e mais ou menos agressiva a este acidente. No Reino Unido optou-se por um sistema voluntário de

¹ A vida médica nacional. O Director-geral de Saúde presta esclarecimentos sobre o caso da "Talidomida" e sobre os cuidados que rodeiam a autorização de venda ao público de novas preparações farmacêuticas. - **Jornal do Médico**. XLVIII: 1022 (1962), p.900-901.

² Atualmente, U.S. Food and Drug Administration.

³ DUKES, Graham - **The Law and Ethics of the Pharmaceutical Industry**. Amsterdam: Elsevier, 2006, p.118.

⁴Estas emendas e as exigências regulamentares, emanadas pela FDA, geraram nos anos 60 e 70 uma acesa discussão. Muitas firmas e autores alegavam que estas exigências iriam condicionar a inovação farmacêutica em plena época de revolução terapêutica. Cfr. **Review Panel on Drug Regulation**, *op.cit.*

autorização de introdução de medicamentos no mercado¹. Este sistema assentava nos pareceres do CSD criado em 1963, que avaliava os medicamentos sob três aspetos fundamentais: toxicidade; ensaios clínicos e eficácia terapêutica e reações adversas². O parecer deste comité era um parecer consultivo e não vinculativo. Ainda assim, a Indústria Farmacêutica acatava e respeitava as suas recomendações. Em 1964 foi criado por Sir Derrick Dunlop um sistema voluntário de notificação de reações adversas conhecido por *Yellow Card Scheme*.

Por sua vez, a OMS, que até aqui se preocupava de forma limitada com os medicamentos, faz uma série de recomendações alertando para a necessidade de criar sistemas de vigilância e monitorização dos efeitos secundários associados ao consumo de medicamentos. Estas recomendações culminam com a ratificação, na 16ª Assembleia Mundial de Saúde, da resolução WHA 16.36 que reafirmou a necessidade de estabelecer mecanismos que permitissem a rápida deteção e disseminação de informação no que respeita às reações adversas a medicamentos³ e que leva, em 1968, à implementação do *WHO Pilot Research Project for International Drug Monitoring* que representa o nascimento da Farmacovigilância.

O medicamento deixa de ser encarado apenas sob a sua dimensão económica para passar a ser encarado também sob a sua dimensão clínica e mais tarde, a partir dos anos 70, sob a sua dimensão social.

Se numa primeira fase os países responderam ao desastre da Talidomida a um nível nacional, até porque ainda não estava devidamente implementado o Mercado Único europeu, em 1965 a CEE responde a esta tragédia com a publicação da primeira diretiva sobre especialidades farmacêuticas (Diretiva 65/65/CEE, de 26 de janeiro relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas).

¹ A autorização prévia à introdução no mercado só foi estabelecida como obrigatória em 1968 com a publicação do *Medicines Act 1968*.

² GRIFFIN, John P. - "History of drug regulation in the UK", *op.cit.*

³ No arquivo do Infarmed tivemos oportunidade de consultar uma ata da CTNM, de 2 de setembro de 1963, em que Augusto Braga de Castro Soares, Inspetor Superior de Saúde e Higiene, em representação do Presidente da CTNM comunica à comissão portuguesa de avaliação de medicamentos que “a Organização Mundial de Saúde resolveu que todos os Estados Membros lhe comunicassem todas as decisões que envolvessem interdição ou limitação do emprego de um medicamento, para do facto dar conhecimento geral;”. Cfr. Arquivo do Infarmed/Comissão Técnica dos Novos Medicamentos/Actas da Comissão Técnica dos Novos Medicamentos/Caixa 4763/Livro de Actas de 4 de Junho de 1962 a 23 de Setembro de 1963/Acta nº196.

Como podemos concluir, Portugal foi um dos primeiros países europeus a implementar um sistema de autorizações de introdução no mercado, prévias à comercialização baseado em provas de qualidade, segurança e eficácia, um pioneirismo nem sempre reconhecido e valorizado e que seguiu o modelo norte-americano e francês.

Do mesmo modo que o desastre da Talidomida representa o despertar mundial para a necessidade de estabelecer sistemas de avaliação de medicamentos baseados na qualidade, segurança e eficácia, acreditamos que a publicação do Decreto nº 41448 de 1957 tenha sido precipitada, ou pelo menos influenciada, pelo Caso Lipocina, um acidente tóxico medicamentoso que provocou, no Fundão, a morte de duas crianças e a intoxicação de outras três pessoas. Este caso não teve maiores repercussões mediáticas por estarmos em pleno Estado Novo, regime ditatorial onde a censura se encarregava de esconder ao máximo qualquer situação que pudesse pôr em causa a estrutura administrativa e institucional do Estado e a capacidade governativa do regime.

O *Jornal do Fundão* de 7 de agosto de 1955 deu destaque de primeira página a um acidente tóxico provocado por um medicamento que, ao que tudo parecia indicar, estava deteriorado: “Vários casos de intoxicação por causa, ao que se supõe, dum medicamento deteriorado. Duas mortes e três crianças em estado grave.”¹.

Também o *Diário de Lisboa* de 6 de agosto de 1955 noticiava “Os acidentes fatais no Fundão foram causados ao que parece pelo soro destinado a misturar com a penicilina para injetar.”² e a Emissora Nacional no dia 5 de agosto de 1955 referiu-se também às trágicas consequências da aplicação da Lipocina do *Laboratório Elba*[®].

A primeira reação da DGS, através de comunicado enviado às redações e à Emissora Nacional no dia 5 de agosto de 1955, foi apreender todas as embalagens de *Lipocina Elba*[®] e desaconselhar a sua venda e utilização.

A Lipocina era comercializada em embalagens que continham duas ampolas. Uma com o pó de Lipocina, uma penicilina, e a outra que continha o “Soro Antitóxico Lipotrópico” (designação do *Laboratório Elba*[®]), um veículo para suspensão aquosa da penicilina.

¹ Vários casos de intoxicação por causa, ao que se supõe dum medicamento deteriorado. Duas mortes e três crianças em estado grave - **Jornal do Fundão**. X: 473, 7 de agosto (1955), p.1; 4.

² Os acidentes no Fundão foram causados ao que parece pelo soro destinado a misturar com a penicilina para injectar. - **Diário de Lisboa**. Ano 35º: 11735, 6 de agosto (1955), p.3.

De acordo com os relatos recolhidos em vários periódicos generalistas, o referido medicamento causou a morte de duas crianças, uma no domingo, dia 31 de julho e a outra na quarta-feira, dia 3 de agosto de 1955. O mesmo medicamento foi ainda aplicado a outras cinco crianças que manifestaram, imediatamente após a administração intramuscular (i.m.) da Lipocina, fortes sinais de intoxicação. Os acidentes ocorreram todos no Centro Materno Infantil do Fundão.

Perante estes casos, o subdelegado de saúde do concelho, Dr. Alfredo Mendes Gil, mandou apreender o produto existente no referido lactário e no Hospital da Misericórdia do Fundão. Juntamente com dois médicos desta instituição procederam a experiências em animais para tentar perceber o que tinha provocado a morte e intoxicação das crianças.

Injetaram dois coelhos com a Lipocina suspensa no “Soro Antitóxico Lipotrópico” e outros dois animais com a Lipocina suspensa em água destilada. Os dois coelhos tiveram morte imediata, ao passo que os outros dois animais não manifestaram qualquer sinal de intoxicação. Mais tarde, no Matadouro Municipal, injetaram um cão, um cabrito e um carneiro com a Lipocina suspensa no “Soro Antitóxico Lipotrópico”, os quais morreram imediatamente após a administração do medicamento.

Face aos resultados obtidos via experimentação animal, estava claro que o que tinha provocado a morte das crianças tinha sido algum dos componentes do soro utilizado como veículo da penicilina.

O *Diário de Lisboa* procurou obter reações junto do *Laboratório Elba*[®] que se mostrou bastante surpreendido com a ocorrência. O representante do laboratório referiu que já comercializavam a Lipocina há cerca de nove meses e que nunca tinham tido qualquer problema com o medicamento. Nessa mesma manhã tinham injetado um coelho com o medicamento e este encontrava-se perfeitamente bem¹.

No diário *O Século* de 7 de agosto de 1955 foram apresentados mais detalhes do acidente². Tinham vindo para o Hospital da Santa Casa da Misericórdia do Fundão, em 11 de maio de 1955, com validade até maio de 1958, 300 ampolas do lote 4 de Lipocina

¹ *Idem, ibidem.*

² A Direcção-Geral de Saúde ordenou a apreensão do medicamento que parece ter provocado a morte de duas crianças no Fundão. - **O Século**. Ano 75º: 26345, 7 de agosto (1955), p.2.

Elba[®]. Destas foram gastas 284 sem qualquer manifestação de intoxicação. Em 28 de julho de 1955 tinham sido enviadas para o mesmo hospital do Fundão 200 ampolas do lote 5. Destas foram aplicadas apenas 7, duas provocaram a morte das crianças, 3 provocaram intoxicação e as outras 2, provavelmente por terem sido suspensas em soro fisiológico, não provocaram qualquer sinal de intoxicação.

A primeira criança a morrer, Luís António Barroca de Brito, de 2 anos e meio tinha sido tratado a uma otite purulenta no dia 14 de julho com *Lipocina Elba*[®] do lote 4, com apresentação de melhoras. A 28 de julho voltou à consulta com queixas de agravamento dos sintomas e o médico assistente prescreveu o mesmo tratamento que administrou a 28 e a 31 de julho. Esta última injeção era do lote 5 e foi a que provocou a intoxicação e morte da criança. Como a criança se encontrava muito doente não se associou de imediato a sua morte ao medicamento.

A outra criança que morreu, Maria Isabel Duarte, de 4 anos, da freguesia de Peroviseu, cujo estado não era comparável com o de Luís António Barroca de Brito, foi tratada nos dias 1 e 3 de agosto. No primeiro dia foi-lhe administrada injeção do lote 4 e no dia 3 do lote 5, sendo esta que lhe provocou a morte.

Esta segunda ocorrência alertou o corpo clínico do hospital que suspendeu de imediato a utilização da *Lipocina Elba*[®] e procedeu às experiências em animais, já referidas.

O processo seguiu entretanto os trâmites correntes na altura. A DGS enviou amostras do medicamento para análise no laboratório da CRPQF e no Instituto de Higiene Dr. Ricardo Jorge e o delegado do Ministério Público do Fundão assumiu a instrução preparatória judicial que iria culminar no processo judicial.

Como já referimos, é muito difícil encontrar informação detalhada sobre este caso, quer nos periódicos da especialidade, quer na imprensa generalista. Mesmo no arquivo do Infarmed, que analisámos de forma detalhada, não encontramos importantes e conclusivas referências a este caso. Acreditamos que esta situação se justifica pelo facto de na época, em Portugal, o regime ter tentado encobrir ao máximo este acidente que punha em causa todas as estruturas de saúde com a tutela dos medicamentos, bem como o modo como o Estado, através das instituições sanitárias procedia à vigilância dos medicamentos.

Esta justificação é reforçada nas páginas do *Jornal do Fundão*, de 14 de agosto¹:

“É difícil saber se noutras localidades houve casos fatais. Há um singular receio de falar destas coisas, como se a sua compreensão fosse privilégio de raros espíritos e nem pudessem os leigos não inquirir do que se passa...

Só assim se compreende que se fale à boca pequena de estranhos processos usados por alguns laboratórios sem que apareça a mão justiceira que os castigue ou que ponha de vez termo a tais rumores, se se vier a apurar que eles não são verdadeiros.

Ainda bem que desta vez, (...), a Imprensa pode prestar o serviço de chamar a atenção para o problema, e para a gravidade das consequências que podem advir da falta de uma severa fiscalização.

Parece, antes de mais, indispensável rever com a maior urgência o sistema de verificação da qualidade dos produtos farmacológicos. Se há medicamentos que se alteram, ou se durante a fabricação em série, embalagem, distribuição, armazenagem podem ocorrer “fenómenos” que põem em risco as nossas vidas e as dos nossos filhos, há que fiscalizar tudo isso, colher amostras no armazém e nas farmácias, averiguar minuciosamente caso por caso e doa a quem doer; os incidentes onde quer que surjam, de forma que possa haver a certeza de que no longo caminho que medeia entre o manipulador da droga e a sua aplicação no doente, não fica lugar para alçapões misteriosos, que tanto podem ser a vala comum donde a morte espreita, como o argumento fácil com que a inépcia se encobre.”²

O *Diário de Lisboa* de 16 de agosto de 1955³, a par do *Jornal do Fundão* de 21 de agosto do mesmo ano⁴, noticiou que tinha sido o soro a causa da morte por intoxicação das crianças no Fundão.

Estes artigos transcrevem ainda uma nota oficiosa do Ministério do Interior⁵, da autoria de José do Souto Teixeira, na altura Diretor dos STEFCM da DGS e responsável pela tutela dos medicamentos. Neste comunicado, assumia-se que as mortes tinham sido consecutivas à administração i.m. do medicamento Lipocina do *Laboratório Elba*[®]. Referia ainda que nas embalagens nada constava sobre a composição do soro e tinha a

¹ Queremos, apenas a verdade! - **Jornal do Fundão**. X: 474, 14 de agosto (1955), p.1;4.

² O *Jornal do Fundão* ficou conhecido por ser um jornal de causas, uma vez que publicava muitas notícias que o regime censurava. O seu diretor e fundador, António Paulouro foi, por esse motivo, bastante perseguido pelo regime político de Salazar. A este propósito Cfr. ALVES, Eduardo- **Jornal do Fundão. Jornalismo de causas, cultura e identidade**. Universidade da Beira Interior, 2009. Tese de Mestrado., onde se refere que o Caso Lipocina foi a “primeira grande bandeira do *Jornal do Fundão*”.

³ Confirma-se que foi o soro a misturar com a penicilina a causa da morte das crianças no Fundão. - **Diário de Lisboa**. Ano 35º: 11745, 16 de agosto (1955), p.5.

⁴ O caso da lipocina. São da responsabilidade do laboratório preparador os acidentes aqui verificados diz uma nota oficiosa do Ministério do Interior. - **Jornal do Fundão**. X: 476, 21 de agosto (1955), p.1;4.

⁵ Ver também MEDICAMENTO RETIRADO DA VENDA. "LIPOCINA". - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. Julho: (1955), p.7.

indicação falsa de “Medicamento sujeito a verificação nos Laboratórios da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos”.

Ainda de acordo com este comunicado, as análises requeridas pela DGS permitiram identificar a presença de cloreto de colina no veículo utilizado para suspensão da penicilina e, à semelhança do que tinha sido concluído pelas análises realizadas no Fundão, que a intoxicação tinha sido provocada pelo soro e não pela penicilina.

Além disso, a DGS concluiu ainda que o laboratório produtor do medicamento tinha usado para preparação de uma série de ampolas (parte enviada para o Fundão e as restantes apreendidas pela DGS no *Laboratório Elba*[®] a granel) cloreto de colina de diferente proveniência daquela que tinha sido utilizada nos lotes anteriores. Este cloreto de colina mostrava-se “nitidamente tóxico”. “Assim se explica que os acidentes só fossem observados no Fundão, já que não se conhecem outros fornecimentos de ampolas da mesma série.”

No mesmo comunicado, pode ler-se “Parece, infelizmente seguro que o laboratório preparador não procedeu a prévias provas de toxicidade da matéria-prima antes de a utilizar na preparação do medicamento.” E por este motivo, a DGS concluía que os acidentes ocorridos no Fundão se ficaram a dever a “negligência do laboratório preparador”.

Apesar destas conclusões preliminares, o processo judicial seguia os seus trâmites habituais, ainda que, tal como referido no *Jornal do Fundão*, de 12 de agosto de 1956¹, com considerável atraso. Neste artigo, publicado um ano após as intoxicações, o jornal começa por pôr em causa o comportamento da DGS, o que, aliado a uma legislação antiquada fazia com que o caso permanecesse “envolto em mistério” e sem resolução à vista:

“Evidentemente que esta lentidão origina e de certo modo justifica as mais estranhas e variadas conjecturas. Do muito que por aí se diz uma coisa parece certa: a Direcção Geral de Saúde, cuja colaboração pronta e eficaz deveria constituir um dos melhores fundamentos da investigação judicial tem permanecido, inexplicavelmente, arredada do Fundão.”²

¹ Passou um ano sobre o caso da “Lipocina”. - **Jornal do Fundão**. XI: 526, 12 de agosto (1955), p.1.

² *Idem, ibidem.*

O processo de Tribunal começou finalmente em 1960 depois de só em 1958 o relatório da autópsia ter sido acrescentado ao processo. Em posse do relatório, o delegado do Ministério Público ordenou o depoimento de várias pessoas e foi deduzida a acusação contra a Diretora do *Laboratório Elba*[®], a química Maria Ricardina Pereira Gonçalves de Sousa, e contra José Gonçalves Bordado, gerente comercial da firma *Sociedade Comercial Chemia, Lda.*, fornecedora do cloreto de colina *Schaeffer*[®] ao *Laboratório Elba*[®]. Os dois arguidos foram acusados de homicídio involuntário e ofensa corporal e obrigados ao pagamento de uma fiança no valor de 50.000\$00.

A primeira audiência deu-se a 26 de maio de 1960, com as declarações de Maria Ricardina. De acordo com o seu depoimento, o soro ensaiado em animais antes de ser lançado no mercado tinha sido preparado com cloreto de colina da *Merck*[®]. Depois disso tinham utilizado cloreto de colina de diferentes proveniências, nomeadamente da *Hoeshst*[®] e da *Schaeffer*[®]. Apesar de terem mudado de fornecedor, não tinham efetuado mais nenhum ensaio sobre a matéria-prima, nem sobre o soro como produto final, uma vez que as Farmacopeias (portuguesa e internacionais) não davam essa indicação.

Alegou ainda que o cloreto de colina utilizado para preparação do soro estava na percentagem de 3% e em artigos da especialidade indicavam-se doses de cloreto de colina entre 0,2% e 10% para injetáveis. Ou seja, na sua opinião, a toxicidade do produto não podia ter sido provocada pela dose de cloreto de colina, uma vez que existiam no mercado injetáveis com percentagens bastante superiores.

Questionada quanto à proveniência do cloreto de colina, a química afirmou que com o cloreto de colina da *Schaeffer*[®] tinham sido preparadas 6500 ampolas de soro. No entanto confessou não saber qual a proveniência do cloreto de colina usado na preparação das 200 ampolas apreendidas pela DGS no laboratório e que se tinham revelado tóxicas. A única certeza que tinha era que o soro tinha sido preparado em julho de 1955.

Em seguida afirmou que o *Laboratório Elba*[®] tinha adquirido, para preparação da Lipocina, cloreto de colina da *Merck*[®] à União Fabril Farmacêutica, em novembro de 1954, da *Hoeshst*[®] à mesma casa importadora em dezembro do mesmo ano e da *Schaeffer*[®] à *Chemia* em maio e junho de 1955. Ou seja, na preparação de soro podia ter sido utilizado cloreto de colina de diferentes origens e marcas. Ainda assim, podia garantir que as ampolas a granel existentes no laboratório e apreendidas pela DGS eram todas constituídas por cloreto de colina da *Schaeffer*[®], uma vez que o soro preparado

com cloreto de colina da *Merck*[®] e da *Hoeshst*[®] já tinha sido embalado aquando da inspeção da DGS ao laboratório.

De seguida foi ouvido o réu José Gonçalves Bordado que já tinha sido condenado por exercício clandestino de comércio de estupefacientes, por uso ilegal de marcas, por falsificação de rótulos e ainda acusado de especulação.

Quando questionado acerca dos procedimentos relativos ao cloreto de colina da *Schaeffer*[®] que tinha fornecido ao *Laboratório Elba*[®], afirmou não o ter subdividido. Note-se que nesta altura a subdivisão de produtos químicos pelas casas importadoras, sem quaisquer procedimentos ou normas regulamentares, era uma prática comum e que se fazia com o conhecimento geral.

Quando lhe perguntaram pelos documentos comprovativos da compra e venda do cloreto de colina, afirmou não os ter por ser hábito da empresa destruí-los. Esta questão foi levantada em tribunal porque a *Schaeffer*[®] tinha afirmado a Maria Ricardina não ter feito qualquer fornecimento à *Sociedade Comercial Chemia, Lda*. Respondendo a esta questão, José Gonçalves Bordado justificou que a compra tinha sido feita ao intermediário *H. Gogart* e não diretamente à *Schaeffer*[®].

De seguida levantou-se a questão dos rótulos que gerou grande discussão, apreensão e surpresa na sala de audiências. O réu afirmou que quando adquiria produtos químicos diretamente à *Schaeffer*[®], nos anos 40, esta lhe costumava enviar rótulos da própria firma para colocar em novas embalagens sempre que houvesse necessidade de subdividir os produtos. Afirmou ainda ser hábito as casas produtoras e exportadoras de produtos químicos, como era o caso da *Schaeffer*[®], venderem também produtos químicos de outras marcas com os seus rótulos e não com os rótulos das casas originais.

Por último quando questionado acerca da deterioração do produto, afirmou que essa alteração só podia ter ocorrido no *Laboratório Elba*[®].

A segunda sessão do julgamento foi a 13 de julho de 1960. A primeira testemunha ouvida neste dia era sócio e “guarda-livros” da *Sociedade Comercial Chemia, Lda*. Tinha sido ele a conferir a encomenda de cloreto de colina importado da América por intermédio de *H. Gogart* e reforçou que este modelo de aquisição de produtos era prática corrente.

O cloreto de colina tinha chegado à empresa importadora em duas caixas de cartão, cada uma com dez frascos de quilo. Quando questionado sobre os procedimentos aplicados aos rótulos referiu a existência de um acordo entre a sua firma e a *Schaeffer*[®]

que autorizava a *Chemia* a utilizar os rótulos da casa produtora sempre que houvesse necessidade de reacondicionar os produtos.

Em seguida foi chamada nova testemunha. Carlos Peruch, representante português da firma alemã *Ridel*[®] que reafirmou que o reacondicionamento e a substituição dos rótulos era uma prática bastante corrente entre os importadores de produtos químicos. Esta prática, de acordo com as suas declarações, baseava-se essencialmente no princípio da confiança existente entre os fabricantes e importadores:

“Os laboratórios que daquelas são clientes [importadores de produtos farmacêuticos] devem sempre admitir a possibilidade de na casa importadora se ter feito um reacondicionamento do produto, não obstante nas embalagens se verem apostos rótulos que tudo indique serem de origem.”¹

Na sessão seguinte do julgamento foram ouvidos alguns depoimentos técnicos elaborados por especialistas farmacêuticos, nomeadamente pelo Professor da Escola de Farmácia de Coimbra, José Ramos Bandeira. Pretendia-se assim averiguar quanto à toxicidade do cloreto de colina e dos motivos que tinham provocado a alteração do produto².

Sugeria-se a hipótese de terem sido sujeitos a elevadas temperaturas, hipótese refutada pela diretora do laboratório que afirmou não haver qualquer fonte de calor no armazém de produtos químicos do laboratório. Na realidade, os técnicos especialistas não conseguiam encontrar explicação para os diferentes graus de toxicidade apresentados nos frascos apreendidos a granel no Laboratório Elba[®]. Os relatórios de

¹ O caso da "Lipocina". Deve terminar amanhã o julgamento. - **Jornal do Fundão**. Ano XV: 731, 17 de julho (1960), p.1;4.

² Veja-se a este propósito um artigo de J. Ramos Bandeira, Maria Serpa dos Santos e A. Pinho de Brôjo, onde se trata a questão da intoxicação por cloreto de colina: BANDEIRA, J. Ramos; SANTOS, Maria Serpa dos; BRÔJO, A. Pinho de - Soluções injectáveis de cloreto de colina e as intoxicações mortais de 1950 e 1955. **Boletim da Escola de Farmácia (sep.)**. Vol. 21 (1961), p.1-12. Neste artigo, publicado posteriormente à leitura da sentença relativa ao Caso Lipocina, é analisada a origem da toxicidade do acetato de colina. Refere-se que a colina era largamente aplicada como excipiente medicamentoso, estando mesmo referida em variadas Farmacopeias, entre elas a Americana (1947) e a Francesa (1949), Em nenhuma destas publicações oficiais se referia a necessidade de proceder ao ensaio biológico da substância, dado que era considerada como um produto “perfeitamente inócuo” (p.6). Para além disso, referem-se expressamente a um acidente tóxico ocorrido em 1950, com origem no mesmo composto, mas onde não foi possível aos técnicos da CRPQF, através das técnicas correntes, identificar com clareza e precisão, a origem da toxicidade e o produto tóxico, resultante da alteração da colina. O que se faz neste artigo é precisamente sugerir novas técnicas de identificação do composto tóxico, a neurina, resultante da preparação defeituosa da colina ou da sua transformação.

peritos revelaram-se inconclusivos, alegando-se que a toxicidade poderia resultar do próprio fabrico da matéria-prima ou das condições de armazenamento no laboratório.

Maria Ricardina interveio nesta audiência para afirmar que o ensaio biológico tinha sido realizado antes de o produto ter sido lançado no mercado e que este ensaio tinha por objetivo verificar a tolerância do produto:

“Verificada a tolerância cai-se na rotina, fazendo-se sempre as preparações da mesma maneira, e quanto às subseqüentes preparações, não se fazem, nem qualquer Farmacopeia o recomenda, novos ensaios biológicos, ainda mesmo quando se usem produtos de origem diversa daqueles que foram utilizados no ensaio (...)”¹

No dia 23 de julho de 1960 tiveram lugar as alegações finais. O advogado da ré Maria Ricardina alegou a inocência da sua cliente, justificando que ela tinha sempre procedido de acordo com as Farmacopeias internacionais e com a Farmacopeia Portuguesa. Falou também da responsabilidade das autoridades oficiais, nomeadamente da DGS e da CRPQF:

“que certamente cõscios das responsabilidades, que lhes cabia, tiveram pressa em arranjar um culpado e não hesitaram em culpar a ré e o seu labor, sem levarem até o fim a sua investigação e chegarem ao verdadeiro culpado ou seja, aquele que lhe vendeu um produto cuja proveniência não demonstra (...)”²,

das pressões institucionais de que o caso tinha sido alvo e da barreira que tinham tentado fazer à imprensa: “(...) se os jornais melhor não puderam informar os seus leitores não foi por culpa sua mas das entidades a quem, pelas suas atribuições legais, competia fornecer os elementos indispensáveis”³.

No mesmo artigo lê-se ainda que o advogado esclareceu que o medicamento Lipocina Elba[®] só tinha sido lançado no mercado após “cuidadoso estudo” e após “pedido feito à Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos que colheu amostras e nada opôs.”⁴

¹ A sentença do julgamento do caso da Lipocina deve ser lida na sexta-feira. - **O Século**. Ano 80º: 28122, 23 de julho (1960), p.4.

² No julgamento do caso da Lipocina o sr. dr. Tito Arantes procurou demonstrar que a sua constituinte ultrapassou em cuidados a sua obrigação. - **O Século**. Ano 80º: 28122, 23 de julho (1960), p.4.

³ O caso da "Lipocina". - **Jornal do Fundão**. Ano XV: 732, 24 de julho (1960), p.1;7.

⁴ *Idem, ibidem.*

Nas alegações finais o advogado da ré Maria Ricardina deteve-se particularmente nas responsabilidades das instituições oficiais, realçando a sua incapacidade e inoperância não só na avaliação de medicamentos, mas também na fiscalização do estabelecido por lei:

“Deteve-se na circunstância da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos se ter recusado a fazer a análise do produto por desconhecer a sua composição, referiu o facto desta entidade, que acentuou, está forçosamente em causa no processo, não proceder à fiscalização, como lhe compete, o que teria evitado as tristes ocorrências que se deram e, segundo disse para demonstrar até que ponto a saúde pública se encontra defendida pelas entidades que legalmente têm o direito de o fazer, citou que três anos depois da data em que ocorreram os acidentes no Fundão ainda estava à venda numa farmácia de Ovar um frasco do produto em causa.”¹

O advogado referiu-se ainda às contradições das declarações de José do Souto Teixeira que na nota oficiosa do Ministério do Interior, atrás referida, afirmou que os acidentes se tinham ficado a dever a “negligência do laboratório preparador”, mas nas suas declarações como testemunha da ré, já afirmou que nenhuma literatura científica referia a toxicidade do cloreto de colina, pelo que, por esse motivo não tinha de ser sujeito a ensaio biológico, mas somente a análise química como tinha feito o Laboratório Elba®.

Note-se que a CRPQF, tal como analisado no Cap. 2.4.2. tinha imposto como norma a análise prévia de todos os injetáveis contendo penicilina e “dispensou essa análise a uma injeção que continha, ainda, outro produto, o que portanto, em vez de a dispensar impunha uma dupla razão para que fosse feita”².

Já o advogado do réu Bordado alegou que o seu cliente era um simples comerciante e que as suas funções e competências se resumiam a essa função mercantilista. Ou seja, nada o obrigava a analisar os produtos que fornecia. Na sua opinião, o seu cliente podia mesmo vender produtos que não fossem quimicamente puros. Competia ao laboratório de produtos farmacêuticos proceder à sua verificação e inferir quanto à sua pureza.

¹ *Idem, ibidem.*

² No julgamento do caso da Lipocina o sr. dr. Tito Arantes procurou demonstrar que a sua constituínte ultrapassou em cuidados a sua obrigação, *op.cit.*

A sentença, lida a 22 de julho de 1960 condenou a ré Maria Ricardina Gonçalves de Sousa, diretora do *Laboratório Elba*[®], a oito meses de prisão e igual período de multa a 20\$00 diários. A pena de prisão e multa seriam suspensas por dois anos se no prazo de 90 dias a ré pagasse 25 000\$00 aos familiares de cada uma das crianças vítimas do acidente e 1 000\$00 ou 2 000\$00 a cada pessoa vítima de intoxicação, consoante o grau de intoxicação.

Já o réu José Gonçalves Bordado foi absolvido. Este facto pode ser explicado porque nesta altura não havia qualquer norma reguladora sobre a atividade de armazenista/importador de produtos químicos. A regulação deste setor de atividade era feita, à semelhança do que acontecia para outros setores de atividade ligados ao circuito do medicamento, apenas sob o ponto de vista económico, através do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados e da obrigatoriedade de inscrição na CRPQF, ao abrigo do Decreto nº 30270, de 12 de janeiro de 1940.

Já no que diz respeito aos laboratórios de produtos farmacêuticos, ainda que se possa discutir a sua profundidade e linha orientadora, a verdade é que nesta altura já existiam algumas normas reguladoras que visavam a defesa da Saúde Pública. Acreditamos ter sido esta a justificação de culpabilização da Diretora Técnica do laboratório produtor do medicamento. Falamos nomeadamente do Decreto nº 29537, art.º 5º, que refere expressamente que:

“Num laboratório de produtos farmacêuticos são obrigatórias, pelo menos, as seguintes dependências:

1ª Laboratório de análise das matérias primas e de verificação da pureza e da atividade dos medicamentos industrializados;”¹

Ainda que não tenha tido a mediatização que devia e merecia, o que se ficou a dever essencialmente às pressões institucionais, a verdade é que este caso despertou as autoridades oficiais para a fragilidade legislativa e regulamentar ao nível da vigilância dos medicamentos tendo em vista a defesa da Saúde Pública, para os perigos da falta de fiscalização efetiva do circuito do medicamento e para a necessidade de criar um sistema de avaliação de medicamentos baseado na qualidade, segurança e eficácia dos novos medicamentos.

¹ Decreto nº 29537, de 18 de abril de 1939, *op cit*, art.º 5º.

Por estes motivos acreditamos que este caso tenha tido grande influência na publicação do Decreto nº 41448, de 18 de dezembro de 1957 que representa um ponto de viragem na política do medicamento operada pelo Estado Novo e fez com que Portugal fosse um dos primeiros países europeus a estabelecer um sistema de autorização de introdução no mercado obrigatório e prévio à comercialização de medicamentos. Este sistema baseado em avaliações técnico-científicas da CTNM e na avaliação económica por parte da CRPQF, só vem encontrar paralelo europeu na fase pós-Talidomida, a partir de meados dos anos 60 do século XX¹.

¹ Veja-se, por exemplo, o caso do Reino Unido. Cfr. ABRAHAM, John - Partial Progress: Governing the Pharmaceutical Industry and the NHS, *op.cit.*, p.938: “Drug safety and efficacy regulation was not introduced until 1971 when the 1968 Medicines Act came into effect.”

4. A reorganização da Indústria Farmacêutica nacional e suas implicações (anos 60 – anos 70 do século XX)

Tal como procurámos comprovar nos Capítulos 2.3 e 3.2, a Indústria Farmacêutica nacional esteve, desde os anos 40 do século XX, em permanente expansão com vantagens face à indústria de importação, sobretudo no que respeita ao número de embalagens seladas. Já no que respeita aos valores de venda ao público esta superioridade não se manifestou sobretudo pelo facto de os medicamentos estrangeiros serem consideravelmente mais caros do que os medicamentos nacionais.

Por estes motivos, o aumento constante dos valores de venda ao público para os medicamentos nacionais entre 1955 e 1964 é ainda mais relevante, uma vez que não se deve ao aumento do seu preço unitário mas sim ao aumento do volume de vendas destes medicamentos. Diga-se aliás e a este propósito, que a CRPQF exercia uma importante ação fiscalizadora e reguladora dos preços dos medicamentos nacionais. Para se ter uma ideia, entre 1951 e 1954, a CRPQF procedeu a uma revisão de preços dos medicamentos nacionais, baixando o preço de 2346 variedades e subindo o preço de 1519, com o resultado global de diminuição generalizada do preço dos medicamentos¹.

Desta análise e dos restantes dados estatísticos analisados anteriormente, conclui-se que o desenvolvimento da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas se ficou a dever por um lado, à ação coordenadora e reguladora da CRPQF e por outro lado, à própria Indústria Farmacêutica portuguesa que fez grandes investimentos técnicos, científicos e humanos.

No entanto e apesar desta evolução positiva, a verdade é que a posição da Indústria Farmacêutica nacional era muito frágil, relativamente à Indústria Farmacêutica estrangeira. Esta situação não era compatível com a política industrial defendida pelo regime, pois não permitia que o país se tornasse autossuficiente no que respeita ao consumo de medicamentos, nem a consequente poupança financeira daí resultante.

Paralelamente, começavam por esta altura a ganhar forma as bases do Mercado Único europeu em matéria de medicamentos, com a publicação da primeira diretiva europeia sobre especialidades farmacêuticas em 1965 que dá início ao estatuto jurídico do medicamento a nível europeu, mais conhecido por Europa do Medicamento (Cap. 5).

¹Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Medicamentos Especializados e Produtos Químicos Medicinais**. Vol. I, *op.cit.*, p.188.

Sem uma Indústria Farmacêutica nacional forte, desenvolvida e competitiva económica e cientificamente, Portugal não ia ser capaz de responder às novas diretrizes europeias em matéria de política industrial e de comércio, nem fazer face às suas congéneres europeias. Esta situação punha em causa não só o comércio interno, como fragilizava ainda mais a posição exportadora da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas.

O modo de olhar o medicamento e a sua indústria mudaram radicalmente a partir dos anos 50 do século XX. Esta nova orientação resultou naturalmente do aprofundar do conhecimento científico, mas também foi provocado, em grande parte pelo desastre da Talidomida. A avaliação de medicamentos e as suas diretrizes deixam o plano nacional para alcançar o plano supranacional, essencialmente pela mão da OMS e em parte da CEE, ainda que em moldes diferentes. Se a OMS passou a preocupar-se essencialmente com as questões de segurança associadas ao fabrico e consumo de medicamentos, a CEE, não esquecendo a proteção da Saúde Pública, teve e tem essencialmente em mente a execução do Mercado Único europeu. Para isso, no que ao medicamento diz respeito, a Europa procurou, como vamos procurar demonstrar no Cap. 5, numa primeira fase, proceder a uma uniformização de procedimentos administrativos (harmonização técnica) e mais tarde a uma uniformização dos ensaios requeridos para a avaliação de medicamentos (harmonização técnico-científica).

A visão mística e de um certo empirismo, muito associada ao medicamento até ao século XIX, foi perdendo sentido com a industrialização e com as primeiras normas de regulação do medicamento. Por outro lado, com a industrialização veio também a euforia e um pensamento despreocupado associado ao consumo de medicamentos. Durante a primeira metade do século XX acreditava-se na cura milagrosa e desprovida de quaisquer efeitos secundários. Esta era uma visão partilhada pelos consumidores e pela classe médica. Era frequente encontrar publicidade a medicamentos protagonizada por médicos de reconhecido valor a atestarem a eficácia do medicamento.

Já no início da segunda metade do século XX começaram a surgir as primeiras vozes contra este estado de coisas. Dentro desta linha de orientação, surge, no final dos anos 50 na Faculdade de Farmácia de Coimbra, a ideia de criar um Centro de Estudos Bio Galénicos. Este laboratório daria apoio à Indústria Farmacêutica portuguesa, às instituições oficiais e ao ensino de farmácia. O seu principal objetivo seria a verificação

de medicamentos em colaboração com os laboratórios de especialidades farmacêuticas, ao abrigo do Decreto nº 41448¹. Foi finalmente criado em 1958, ocupando as instalações deixadas pelo Instituto de Higiene da Faculdade de Medicina².

O desenvolvimento do conhecimento científico, aliado a uma maior preocupação com a defesa da Saúde Pública, precipitada pela ocorrência de vários acidentes tóxicos com medicamentos trouxe à discussão várias questões relacionadas com a avaliação de medicamentos, que passam a ser tema dominante em vários dos periódicos farmacêuticos analisados. As questões analíticas começaram a ganhar cada vez maior importância e esta questão voltou-se tanto para o controlo da matéria-prima como para o controlo do produto acabado. Questões como a estabilidade, prazo de validade, condições de conservação, toxicidade e segurança começam a ser debatidas em várias reuniões científicas.

Parecia portanto claro que o desenvolvimento da Indústria Farmacêutica em Portugal passava necessariamente pelo investimento na garantia de qualidade, segurança e eficácia dos seus produtos, baseados numa Investigação e Desenvolvimento (I&D) capaz de dar resposta às crescentes exigências em matéria de Saúde Pública e de mercado europeu:

“Basta pensar que anualmente são fabricados milhares de lotes das diversas especialidades farmacêuticas, em circulação num País, para se concluir que são precisas milhares de análises de rotina para reverificação que se impõe por parte do Estado, para confirmação dos elementos fornecidos pela indústria: ensaios qualitativos e quantitativos químicos, físico-químicos, biológicos, farmacodinâmicos, toxicológicos ou provas de inocuidade sistemática dos produtos acabados, e, até, de algumas matérias-primas, solventes e intermédios, etc. Incluem-se, morosos ensaios de estabilidade para verificação da vida dos medicamentos especializados. Tudo isto é indispensável para garantia da Saúde Pública.”³

“A preparação dos medicamentos atingiu tal nível na indústria nacional e internacional que, hoje, não se pode conceber que seja apresentada qualquer especialidade farmacêutica sem a certeza de que esta, ao sair do laboratório ou farmácia preparadora e ao ser administrada ao doente, se encontra dotada de todas as qualidades inerentes à respectiva forma

¹ A este propósito veja-se BANDEIRA, José Ramos - "Resposta a um questionário" In **Debatendo problemas farmacêuticos**. Coimbra: Coimbra Editora, 1959. p. 7-24; BRÔJO, A. Pinho de - *ibid.*In., p. 41-55.

² CUNHA, Odete Roque Proença da - *ibid.*In., p. 57-69.

³ BANDEIRA, J. Ramos - Sobre a verificação de medicamentos. **Boletim da Escola de Farmácia. Edição científica. Universidade de Coimbra**. vol. 25º (1965), p.68-78, p. 72.

farmacêutica, além de possuir uma acção terapêutica relativa aos princípios activos nela incluídos, sem falarmos já da sua inocuidade que consideramos estudada previamente."¹

Todas estas questões começam a preocupar não só os organismos oficiais, mas também as classes dirigentes da Indústria Farmacêutica portuguesa, que reclamam por uma profunda reforma deste setor industrial, de importância crescente para o país, não só do ponto de vista económico, mas também do ponto de vista social, em particular ao nível da saúde. Esta reforma passava necessariamente por alterações legislativas, responsabilidade do Estado, mas tinha de procurar ir mais além, implicando a própria Indústria Farmacêutica e assentar na concentração e especialização industriais, sem esquecer a necessidade de investir na garantia de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos produzidos em Portugal e na necessidade de promover a I&D nacional.

É dentro desta perspetiva que em 1957 começam a surgir vários contributos a favor de um trabalho profundo de reorganização da Indústria Farmacêutica, levados a cabo desde logo pelo GNIEF², numa série de colóquios sobre este tema, e mais tarde pela nomeação oficial de comissões de trabalho que culminam com a publicação de um relatório final já em 1967³.

A primeira tentativa oficial de proceder ao estudo necessário à reorganização da Indústria Farmacêutica nacional foi feita pela Portaria nº 17147, de 2 de maio de 1959⁴. A comissão nomeada por esta portaria estabeleceu três subcomissões: técnica, científica e económica. As subcomissões técnica e científica apresentaram relatórios preliminares, mas nunca foi apresentado um relatório final conjunto.

O relatório da subcomissão técnica debruçou-se particularmente sobre as questões analíticas associadas à garantia de qualidade dos medicamentos, nomeadamente a verificação das condições de estabilidade a exigir aos produtores e importadores de especialidades farmacêuticas.

¹ RODRIGUES, L. Duarte - Verificação de medicamentos na indústria farmacêutica. Ibid.25: 79-101, p. 79.

² A este propósito veja-se VERMELHO, M. Mourato - Contribuição ao estudo para reorganização da indústria farmacêutica portuguesa. **Revista Portuguesa de Farmácia**. VII: 3 (1957), p.144-153.

³ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Relatório da Comissão Reorganizadora da Indústria dos Produtos Farmacêuticos**. 1967.

⁴ Ministérios da Economia e da Saúde e Assistência - Portaria nº 17147, de 2 de maio de 1959 nomeia uma comissão para proceder ao estudo da reorganização da indústria de produtos farmacêuticos. Diário do Governo, I Série, nº 100, de 2 de maio de 1959. p. 480.

O relatório da subcomissão científica sugeriu a criação de um Instituto de Investigação Farmacêutica que iria servir de apoio à Indústria Farmacêutica nacional. Na realidade, no final dos anos 50 e nos anos 60 do século XX cresce um movimento em defesa de uma estreita colaboração entre a Indústria Farmacêutica e as universidades.

Como os trabalhos desta comissão não alcançaram os objetivos traçados, em 1962 foi criada uma nova comissão pela Portaria nº 18947, de 12 de janeiro¹. Nesta portaria refere-se expressamente a necessidade de a nossa indústria ser capaz de concorrer com a indústria estrangeira, em qualidade e preços, e de se desenvolver ao ponto de fomentar a exportação. No entanto, esta comissão nunca chegou a ser nomeada e mais uma vez se adiou este estudo tão necessário ao desenvolvimento da Indústria Farmacêutica nacional.

Em 1965 procedeu-se a uma terceira tentativa de criar uma comissão de trabalho responsável pelo estudo necessário à reorganização do setor industrial farmacêutico em Portugal. O relatório final desta comissão foi apresentado em 1967². Trata-se de um trabalho extenso em que são desenvolvidas várias questões relacionadas com a Indústria Farmacêutica nacional. Define as suas características, enumera os vários problemas e entraves ao seu desenvolvimento sustentado e propõe medidas para lograr o desenvolvimento e progresso industriais, que se traduziriam, desde logo, na regulamentação do Decreto nº 41448, de 18 de dezembro de 1957.

De acordo com este trabalho, as dificuldades da Indústria Farmacêutica nacional passavam sobretudo pela dependência da indústria química de base estrangeira, pela dependência das firmas estrangeiras quanto às patentes de produção de muitas especialidades e pela falta de especialização, isto é, pela produção dispersa por vários tipos de fórmulas e pela falta de diferenciação. A falta de especialização associada ao elevado número de unidades produtoras, laboratórios de produtos farmacêuticos e farmácias, levou a que as empresas farmacêuticas portuguesas procurassem alargar o seu *portfólio* de produtos à custa da dispersão de fórmulas, produzindo medicamentos

¹ Ministérios da Economia e da Saúde e Assistência - Portaria nº 18947, de 12 de janeiro de 1962 nomeia uma nova comissão reorganizadora da indústria de produtos farmacêuticos. Diário do Governo, I Série, nº 8, de 12 de janeiro de 1962. p. 31-32.

² Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Relatório da Comissão Reorganizadora da Indústria dos Produtos Farmacêuticos**. *op.cit.*

em tudo semelhantes. A falta de investigação científica, a falta de garantia de qualidade em alguns setores de produção, com a conseqüente desconfiança da classe médica na produção nacional e a forte concorrência operada pelos importadores de especialidades farmacêuticas eram apontados como os principais entraves ao desenvolvimento da Indústria Farmacêutica nacional.

Até certo ponto, o Decreto nº 41448, inserido na política de condicionamento industrial operada pelo Estado Novo em vários setores de atividade, tinha surgido precisamente com o objetivo de contrariar esta situação e tinha-o, em certa medida, conseguido. Muitas foram as empresas que não conseguiram responder às novas diretrizes nacionais em matéria de avaliação de medicamentos e acabaram por cessar atividade. Do mesmo modo, muitos produtos que não cumpriam os requisitos mínimos de garantia de qualidade, segurança e eficácia, ou que já tinham vários similares terapêuticos não foram autorizados a ser comercializados em Portugal. “Pena foi que tal lei não tenha sido acompanhada de outras providências legislativas capazes de permitir um melhor dimensionamento económico e industrial das unidades existentes e a criação das condições mínimas necessárias ao seu desenvolvimento em condições viáveis.”¹.

Todas estas questões geravam grandes perturbações e dificuldades de investimento que culminavam numa deficiente equipação técnica, científica e humana, apesar de todos os esforços da Indústria Farmacêutica portuguesa.

O relatório final da Comissão Reorganizadora da Indústria Farmacêutica defendia que só deviam obter licença de atividade os laboratórios que produzissem grande parte das matérias-primas necessárias à sua produção e desde que estas não fossem ainda produzidas no país ou pelo menos não o fossem em quantidade suficiente. Defendia ainda a abertura de novos laboratórios que se dedicassem à nacionalização da produção de medicamentos de interesse para o país, pois isso resultaria na diminuição de preço dos mesmos. No que respeita à garantia de qualidade, fundamental para a confiança geral nos seus produtos, o relatório reclamava por uma monitorização contínua das várias etapas do processo. Estabelecia como prioritário e imprescindível que a produção fosse acompanhada de medidas que garantissem a qualidade, pureza e inocuidade quer do produto acabado, quer das matérias-primas, que verificassem a estabilidade do produto e conseqüentemente o seu prazo de validade.

¹ MATTA, Gerardo - A Indústria Farmacêutica Portuguesa. **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXII: outubro-dezembro (1972), p.291-297, p.295.

Por esta altura, início dos anos 60 do século XX, a preparação, conservação e distribuição de medicamentos ao público era já considerada como uma atividade “de interesse público, como actividade sanitária”¹, ao contrário do que tínhamos assistido até então.

Se na primeira metade do século XX as medidas tomadas em relação ao setor farmacêutico passaram essencialmente pelo condicionamento industrial, ou seja, baseadas fundamentalmente em critérios económicos, a partir dos anos 60/70 reconhece-se a importância do setor farmacêutico e do medicamento em particular, como meio de atingir a melhoria do nível de saúde da população e esta atividade passa, assim, a assumir um lugar de destaque na execução das políticas de defesa da Saúde Pública.

Esta maneira de olhar a Farmácia e o medicamento não vem subvalorizar as políticas económicas. Bem pelo contrário. Elas tornam-se, dentro desta perspetiva de desenvolvimento e progresso, cada vez mais necessárias e interligam-se com a sua dimensão social e de saúde.

Todas estas questões fariam parte da tão desejada regulamentação do Decreto nº 41448. Porém, como referimos anteriormente, essa regulamentação nunca chegou a ser feita oficialmente e o referido diploma manteve-se praticamente inalterado até à sua revogação em 1991, pelo Estatuto do Medicamento.

Outra proposta feita pelo relatório final da comissão foi a criação de “protocolos de fabrico”, onde seria feita uma descrição detalhada de cada fase do processo, bem como dos métodos analíticos necessários ao controlo do produto acabado, dos produtos intermédios e respetivas matérias-primas. O processo de fabrico de cada lote deveria ficar registado em impresso próprio que deveria ser arquivado durante três anos, para fins de fiscalização, a realizar pela DGS. Para os mesmos fins deveriam ser guardadas amostras de cada lote de fabrico.

Na opinião da comissão, a limitação do número de similares impunha-se como fundamental. Porém não devia ser feita de forma a que pudesse gerar situações monopolistas e impedir a concorrência sã. Para além disso deveria privilegiar a posição da indústria a que se ficou a dever o aparecimento do novo medicamento e fomentar o

¹ Presidência da República - Lei nº 2125, de 20 de março de 1965 promulga as bases para o exercício da actividade de farmácia. Diário do Governo, I Série, nº 67 de 20 de março de 1965. p. 387-389.

fabrico nacional dos princípios ativos dos novos medicamentos diminuindo deste modo a nossa dependência do estrangeiro, uma das grandes preocupações da política industrial portuguesa por esta altura. Assim, entendeu esta comissão que o número de similares devia ser limitado a quatro unidades e que este número só podia ser excedido em situações bem determinadas¹. Estas orientações foram postas em prática pela CTNM através de recomendação interna enviada aos fabricantes, como vimos no Capítulo 3, tendo definido medicamento similar como “os que tivessem a mesma composição qualitativa quanto a componentes activos e produzissem idêntico efeito terapêutico ou que tendo composições qualitativas apenas semelhantes ou aproximadas não apresentassem diferenças relevantes no seu efeito terapêutico.”².

A Comissão Reorganizadora estudou ainda muitas outras matérias afetas à Indústria Farmacêutica nacional e sua regulamentação, nomeadamente no que respeita à produção de matérias-primas, aos fornecimentos às províncias ultramarinas, patentes, preços e materiais de embalagem.

Trata-se de um relatório bastante completo sobre a situação da Indústria Farmacêutica nacional nos anos 50 e 60 do século XX, mas também a pensar nas necessidades futuras, lançando as bases ao seu desenvolvimento e progresso não só no contexto interno, mas também e sobretudo no contexto internacional, mais especificamente no mercado comunitário.

Apesar dos esforços empreendidos e dos louvores alcançados, este relatório nunca passou para a forma de decreto regulamentar, como era o seu objetivo. Ainda assim, reconhecendo a importância do trabalho desenvolvido e das propostas apresentadas, muitas das disposições que constam deste relatório foram plasmadas em notas internas e recomendações da DGS e CTNM.

É o caso da regulamentação do número de similares, do controlo de qualidade a verificar na produção de medicamentos, da instrução dos processos, das normas quanto ao fabrico de medicamentos, entre outras matérias.

¹ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Relatório da Comissão Reorganizadora da Indústria dos Produtos Farmacêuticos**, *op.cit.*, p.91.

² TEIXEIRA, António Perquilhas - *Problemática dos Novos Medicamentos. Critérios de apreciação*, *op.cit.*, p. 19.

Este movimento a favor da profunda reorganização da Indústria Farmacêutica nacional, associado à publicação do relatório final da Comissão Reorganizadora da Indústria de Produtos Farmacêuticos, justificou a organização do I Congresso Nacional da Indústria Farmacêutica, em 1968¹. Esta importante reunião profissional realizou-se em Lisboa, na Feira Internacional de Lisboa (FIL), entre os dias 19 e 23 de junho de 1968, a par com uma exposição sobre a Indústria Farmacêutica portuguesa.

Os objetivos da Comissão Executiva do Congresso passaram sobretudo pela afirmação da posição da Indústria Farmacêutica nacional no quadro da política industrial portuguesa, por debater os seus problemas e por refletir sobre as perspetivas futuras quer ao nível regulamentar, quer ao nível económico.

Assistiram ao congresso, largamente difundido pela imprensa generalista e especializada, cerca de quatro centenas de pessoas, números que demonstram a esperança e ao mesmo tempo a preocupação depositadas neste setor de atividade.

Podemos dividir os vários trabalhos apresentados ao Congresso em três grandes grupos. No primeiro grupo incluíram-se as questões de base regulamentar, nomeadamente questões relacionadas com o fabrico e a garantia de qualidade dos medicamentos produzidos em Portugal. Falou-se da comprovação da qualidade das matérias-primas, do produto acabado, das normas de fabrico a exigir a bem da qualidade dos produtos e das perspetivas futuras dentro do Mercado Comum europeu. No segundo grupo podemos incluir as questões afetas aos recursos humanos e sua formação, versando sobre temas tão importantes como o ensino farmacêutico e a preparação de quadros especializados para servir a Indústria Farmacêutica. No terceiro grupo de intervenções incluíram-se questões diversas como I&D, gestão, administração, etc.

O grande objetivo do Congresso passou pelo esclarecimento profundo dos vários problemas que afetavam a Indústria Farmacêutica nacional, perspetivando já a entrada de Portugal na CEE. Como referiu Sebastião Alves, na altura presidente do GNIEF, “A Indústria Farmacêutica cresceu mais rapidamente que quase todas as indústrias portuguesas e cresceu só a partir dos próprios meios, sem planos, nem protecção oficiais quase sem orientação superior, eu diria que, não tendo nascido por geração espontânea, surgiu quase ignorada pelo Estado”².

¹ Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas- **I Congresso Nacional da Indústria Farmacêutica**. Lisboa. 2 vols., 1968.

² O I Congresso Nacional da Indústria Farmacêutica. - **Jornal do Médico**. LXVI: (1968), p.760-771.

Impunha-se, assim, a organização oficial do setor, que passava pela definição e implementação de uma política industrial aplicada à indústria de especialidades farmacêuticas, atendendo às suas especificidades e condicionalismos. Esta política passava não só pela doutrina legislativa, mas teria de ir mais longe, nomeadamente no que respeita à preparação dos quadros especializados pelo que se reclamava paralelamente por uma reforma profunda do ensino da Farmácia em Portugal e pelo estabelecimento de condições propícias à investigação científica, em estreita colaboração com as Universidades e com Institutos de Investigação já existentes, nomeadamente o Instituto Nacional de Investigação Industrial.

Não se pretende neste trabalho descrever pormenorizadamente esta reunião profissional. No entanto, é importante ressaltar a sua importância como dinamizadora e aglutinadora da Indústria Farmacêutica nacional.

As conclusões do Congresso e do relatório final da Comissão Reorganizadora da Indústria de Produtos Farmacêuticos não foram, na sua maioria, atendidas pelos poderes públicos. Como já referimos, as principais alterações ao sistema de avaliação e autorização de medicamentos introduzido pelo Decreto nº 41448 foram feitas através de notas internas da CTNM e DGS. A nível regulamentar só se assistiu a uma reforma profunda do sistema português de avaliação e autorização de medicamentos já nos anos 90 do século XX, consequência da nossa entrada na CEE.

Ainda assim, este movimento a favor de uma profunda reorganização do setor foi muito importante pois permitiu refletir sobre os problemas, necessidades e perspetivas. Deste modo traçou-se o caminho e definiu-se uma linha orientadora da política a seguir para alcançar o desenvolvimento necessário ao desafio do Mercado Único europeu.

Pela mesma altura foi publicado o Decreto nº 48547, de 27 de agosto de 1968¹ que veio regular o exercício da profissão farmacêutica, revogando os Decretos nº 9431, 13470 e 17656, devidamente analisados no Capítulo 1.

Logo no preâmbulo deste diploma destaca-se a importância crescente da Farmácia e do medicamento em particular como instrumento dinamizador quer da política económica, quer da política de saúde:

¹Ministério da Saúde e Assistência - Decreto nº 48547, de 27 de agosto de 1968, *op.cit.*

“Não só do ponto de vista sanitário, como económico e social, o medicamento tomou, nos tempos modernos, uma tal importância que se impõe a actualizada regulamentação das actividades farmacêuticas. (...) Não admira, portanto, que o Governo, atento aos interesses da saúde pública e respondendo às solicitações dos respectivos organismos corporativos, procure regular de uma maneira eficaz o exercício da farmácia no nosso País, no intuito de a reconduzir à sua verdadeira função e de disciplinar uma actividade de interesse público que o conhecimento das realidades mostrava andar, em muitos aspectos, afastado das normas desejáveis.”

Refira-se a este propósito que o Decreto nº 48547 surge no seguimento da Lei de Bases do exercício farmacêutico¹, publicada em 1965 que reconhece pela primeira vez em Portugal o exercício farmacêutico como uma actividade de interesse público, como actividade sanitária: “Base I – 1. É considerada de interesse público, como actividade sanitária, a função de preparar, conservar e distribuir medicamentos ao público.”.

No nosso entender este diploma assume um novo modo de olhar a profissão farmacêutica², como profissão liberal, reconhecendo-lhe a sua elevada componente técnico-científica e independência técnica, mas mais do que isso, representa para nós o claro abandono da política seguida até meados do século XX, em que o farmacêutico tomava o lugar central de atenção do legislador na hora de garantir a qualidade dos medicamentos industrializados. Aliás, neste propósito, este diploma veio regular a actividade farmacêutica no que respeita à preparação e distribuição de medicamentos nas farmácias de oficina, “limitando de forma precisa a natureza dos produtos que podem fornecer e estabelecendo disposições que contêm matéria nova, como sejam aquelas que dizem respeito à verificação do medicamento por parte do farmacêutico (...)”. O farmacêutico continua, naturalmente, a ser o profissional técnico e cientificamente apto para proceder às determinações analíticas em medicamentos, com o objetivo de proceder à verificação da qualidade, mas o foco central no que respeita à garantia de

¹ Presidência da República - Lei nº 2125, de 20 de março de 1965, *op.cit.*

² Refira-se a este propósito a 28ª Assembleia Geral da International Pharmaceutical Federation (FIP) e a realização do 40º Congresso Internacional de Ciências Farmacêuticas da FIP, realizados em Madrid em setembro de 1980. Nesta reunião profissional falou-se bastante da posição do farmacêutico como agente de Saúde Pública e do seu papel na definição de uma política sanitária aplicada aos tempos modernos. Esta questão foi muito focada pelos organismos representantes do setor entre as décadas de 60 e 80. Havia, por parte destes organismos uma grande vontade de sobressair o papel do farmacêutico no seio das políticas sanitárias emergentes e de defender que a colaboração deste profissional de saúde era indispensável à definição e cumprimento de uma política do medicamento, mas também da política de saúde. Cfr. A Federação Internacional da Indústria de Medicamentos e a informação 615 da O.M.S. - **Farmácia Portuguesa**. III: 10, novembro/dezembro (1980), p.16-23.

qualidade, segurança e eficácia volta-se para o medicamento em si, o que não acontecia na primeira metade do século XX.

Refira-se ainda que este diploma estabeleceu algumas disposições relativas aos laboratórios de produtos farmacêuticos, nomeadamente no que respeita à Direção Técnica, impondo que fosse igualmente exercida de forma assídua e permanente por um farmacêutico. As demais matérias afetas à regulação dos laboratórios farmacêuticos seriam tratadas na regulamentação prevista para breve e resultante dos trabalhos da Comissão Reorganizadora da Indústria dos Produtos Farmacêuticos, que como atrás referimos não chegaram a ser transpostos para a forma de regulamento ou qualquer outro instrumento legislativo.

Outra importante medida do diploma foi a definição legal de medicamento. De acordo com o art.º 2º, medicamento era “toda a preparação farmacêutica constituída por uma substância ou mistura de substâncias, apresentando uma dosagem determinada, destinada a ser aplicada ao homem ou aos animais no tratamento ou prevenção das doenças e dos seus sintomas, na correcção ou modificação das funções orgânicas ou ainda quando administrada de forma adequada no diagnóstico médico.”¹. Este passo era determinante para a regulamentação e para a definição e implementação de uma verdadeira política do medicamento em Portugal.

¹ Uma definição em tudo semelhante à definição dada pela Diretiva 65/65/CEE, a primeira diretiva europeia sobre especialidades farmacêuticas.

III. Influência da adesão de Portugal à CEE na problemática do medicamento em Portugal.

5. A Europa do Medicamento. Nascimento e evolução do estatuto jurídico do medicamento na Europa (1965 – 2015). O caso específico de AIM

A história da atual UE¹ começa no final da Segunda Guerra Mundial como resposta à necessidade de promover o desenvolvimento económico e social e fomentar a reconstrução da paz dos Estados europeus destruídos pela guerra.

Em 1949 é criado o Conselho da Europa², organização internacional de cooperação europeia, com o objetivo de, através da união dos seus membros, assegurar a proteção dos direitos do Homem e favorecer o crescimento económico e o progresso social. Data desta época a existência de dois movimentos de construção europeia. Um enfocado no reforço da cooperação entre os Estados europeus, de que se destaca a formação do referido Conselho da Europa, outro enfocado na integração europeia.

Alguns dos países que assinaram o Tratado que instituiu o Conselho da Europa pretendiam estabelecer ligações económicas mais coesas, profundas e abrangentes, retomando a ideia dos designados percursos *Kant*, *Victor Hugo* e o movimento pan-europeu. Assim, na sequência da Declaração Schuman³, em 1951 é assinado o Tratado de Paris por França, Itália, Alemanha, Bélgica, Luxemburgo, e Noruega (Benelux) que veio estabelecer a Comunidade Europeia do Carvão e do Aço (CECA)⁴, uma comunidade sectorial.

Ainda na mesma década, os mesmos Estados criam, pelos Tratados de Roma⁵ (1957), a Comunidade Europeia da Energia Atómica (CEEa)¹, igualmente sectorial e a Comunidade Económica Europeia (CEE), abrangendo a totalidade dos restantes setores.

¹ A criação da União Europeia (UE) remonta a 1992 como resultado da assinatura do Tratado de Maastricht – Tratado da União Europeia (TUE) que veio preparar a então Comunidade Económica Europeia (CEE) para a união monetária e introduzir elementos fundamentais à execução de uma união política. No quadro legislativo este Tratado foi muito importante porque introduziu o procedimento de codecisão dando maiores e mais amplos poderes ao Parlamento Europeu no procedimento legislativo. Com a assinatura do Tratado de Lisboa (2007), este procedimento passou a designar-se procedimento legislativo ordinário e a União Europeia veio suceder à Comunidade Europeia (CE). A partir daqui, por uma questão de uniformidade, utilizaremos sempre a designação UE.

² Tratado assinado em Londres por dez países: Bélgica, Dinamarca, França, Irlanda, Itália, Luxemburgo, Países-Baixos, Noruega, Suécia e Reino Unido. Ficou estabelecido que a sua sede seria em Estrasburgo, pelo simbolismo desta cidade nos dois conflitos mundiais.

³ Declaração proferida pelo Ministro dos Negócios Estrangeiros francês, *Robert Schuman*, a 9 de maio de 1950.

⁴ Tratado que institui a Comunidade Europeia do Carvão e do Aço. Paris. 1951. Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/collection/eu-law/treaties-founding.html>.

⁵ Tratados que instituíram a Comunidade Económica Europeia e a Comunidade Europeia da Energia Atómica. Roma. 1957. Disponíveis em <http://eur-lex.europa.eu/collection/eu-law/treaties-founding.html>.

Estavam lançadas as bases da união económica da Europa, vulgarmente conhecida por “Mercado Comum”, que foi sendo progressivamente alargada a mais países. A construção europeia assentou, desde o início, em quatro liberdades fundamentais: livre circulação de pessoas, bens, serviços e capitais, e como corolário o direito de livre estabelecimento.

A atual estrutura institucional da UE é resultado das disposições dos Tratados fundadores das três comunidades (CECA, CEE e CEEA), com as adaptações e evoluções decorrentes da adesão de novos Estados e as crescentes atribuições e competências concedidas à União.

A UE conta atualmente com as seguintes instituições²: o Parlamento Europeu, o Conselho Europeu, o Conselho (de ministros), a Comissão Europeia, o Tribunal de Justiça, o Banco Central Europeu e o Tribunal de Contas³. O Parlamento Europeu representa a voz dos cidadãos e é eleito pelos cidadãos europeus⁴. O Conselho Europeu é formado pelos chefes de Estado ou de governo dos Estados membros e após o Tratado de Lisboa, pelo Presidente da União, os quais reúnem ordinária ou extraordinariamente sob convocatória do Presidente⁵. O Conselho (de ministros) é composto pelos ministros dos Estados membros com competência para vincular os respetivos Estados, os quais reúnem por atividades e a sua presidência é assumida pelos mesmos, rotativamente por períodos de seis meses⁶. A Comissão Europeia é responsável por assegurar os interesses da União no seu todo. Atualmente é constituída por um representante de cada Estado membro, incluindo o Presidente⁷. O Parlamento Europeu, o Conselho (de ministros) e a Comissão Europeia participam ativamente no processo legislativo, ao passo que o Conselho Europeu não tem poder legislativo⁸. O Tribunal de Justiça assegura o

¹ A CECA, a CEE e a CEEA, mais conhecida por EURATOM, das siglas inglesas, tinham sede em Bruxelas.

² Tratado da União Europeia (TUE), art.º 13º.

³ A União Europeia conta ainda com outros serviços e organismos, como por exemplo, o Banco Europeu de Investimento, o Comité Económico e Social, o Comité das Regiões, etc. e uma vasta rede de agências com competências técnico-científicas e administrativas, onde se inclui, por exemplo, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e que, na sua maioria, começam a ser criadas nos anos 90 do século XX.

⁴ TUE, art.º 14º.

⁵ *idem*, art.º 15º.

⁶ *idem*, art.º 16º.

⁷ *idem*, art.º 17º.

⁸ A maioria das leis europeias, nomeadamente as que dizem respeito à área do medicamento, é aprovada através do “processo legislativo ordinário”, aprovado pelo Tratado de Lisboa (antigamente conhecido como codecisão). Este procedimento legislativo resulta de um triálogo institucional entre o Parlamento, a

cumprimento da legislação europeia¹, o Tribunal de Contas fiscaliza o financiamento das atividades europeias e o Banco Central Europeu é responsável, entre outras, pela emissão de notas e moedas na União²

Os atos típicos das instituições europeias, consagrados nos Tratados Europeus são o Regulamento, a Diretiva, a Decisão, a Recomendação e o Parecer. O Regulamento é um instrumento normativo vinculativo, obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável a todos os Estados membros. A Diretiva é vinculativa no que respeita aos resultados finais a obter. Exige uma transposição para os direitos internos dos Estados membros, mas permite-lhes decidir quanto à forma e meios de aplicação³. A Decisão é vinculativa para os seus destinatários, obrigatória em todos os seus elementos e diretamente aplicável. A Recomendação e o Parecer são instrumentos não vinculativos e não têm consequências legislativas diretas.

De uma forma abreviada, pois não é esse o objetivo deste trabalho, a evolução e o crescimento da União, isto é, o desenvolvimento da integração europeia, passou desde logo pela utilização dos instrumentos de harmonização e uniformização, com vista à aplicação dos princípios fundamentais inerentes à criação do Mercado Único europeu, tendo subjacente o objetivo de união política.

No caso particular do medicamento, foi inicialmente escolhido o caminho da harmonização, recorrendo para isso ao instrumento normativo de harmonização, a diretiva, porque seria muito difícil, para não dizer impossível, adotar uma centralização europeia de poderes e procedimentos sem que previamente se procedesse a uma harmonização administrativa. Posteriormente, sobretudo a partir dos anos 90 do século XX, recorreu-se também ao Regulamento, um instrumento normativo de uniformização.

Há ainda que ter presente que os Estados aderentes, entre os quais está Portugal, estão vinculados pela designada obrigação de respeito pelo “*acquis communautaire*”,

Comissão e o Conselho Europeus. A Comissão propõe a nova legislação e o Parlamento e o Conselho adotam-na. Note-se no entanto, que estão previstos mecanismos próprios para a resolução de divergências entre as instituições no processo legislativo, e, em última análise, a atuação do Comité de Conciliação.

¹ TUE, art.º 19º.

² Tratado de Funcionamento da União Europeia, (TFUE), art.º 128º.

³ Como referem Pinheiro e Gorjão-Henriques em PINHEIRO, Paulo; GORJÃO-HENRIQUES, Miguel - **Direito do Medicamento**. Coimbra: Coimbra Editora, 2009, p.10: “Transpor não significa transcrever ou traduzir (...): transpor significa adaptar o sistema jurídico de cada Estado membro a um conjunto de princípios e regras estabelecidos numa determinada directiva comunitária”.

que abrange não só o Direito Originário ou Primário (Tratados europeus e princípios fundamentais) e o Direito Derivado (demais instrumentos normativos), como também a jurisprudência da União.

A construção da Europa do Medicamento e o desenvolvimento do estatuto jurídico do medicamento a nível europeu partilham da ideia geral de construção e integração europeias, com as necessárias adaptações decorrentes da ambiguidade do medicamento enquanto mercadoria e produto de saúde. Por um lado o medicamento representa, para a UE, uma mercadoria com elevado peso na balança económica da comunidade e portanto o objetivo comunitário passa, também nesta área, pelo estabelecimento do Mercado Único. Por outro lado, é um produto de saúde e um importante instrumento de defesa da Saúde Pública e de funcionamento dos mecanismos de segurança social e dos serviços de saúde, cujas administração e jurisprudência estão, à luz dos Tratados europeus, sob a responsabilidade individual dos Estados membros, mesmo depois da extensão das responsabilidades da UE no que respeita à defesa da Saúde Pública, feita pela primeira vez pela mão do Tratado da União Europeia¹ (TUE, 1992, art.º G, nº 38), também conhecido por Tratado de Maastricht. Assim, em questões basilares da política do medicamento, como são a fixação dos preços e o estabelecimento e inclusão nos regimes de comparticipação, a harmonização legislativa tem sido muito limitada² e incidiu, pelo menos para já, apenas na regulamentação da transparência dos procedimentos.

Isto acontece desde logo porque os Estados membros não estão dispostos a perder a autonomia de decisão e a ceder as suas competências individuais no estabelecimento de políticas nesta área. Ou seja, a dimensão social (comparticipação) e a dimensão económica (fixação de preços e margens de lucro) tem estado alheia à harmonização europeia, pois os Estados membros não querem tratar estas questões coletivamente. A UE aplica assim o Princípio de Subsidiariedade³ que deixa à competência individual dos Estados membros matérias como a definição e implementação da política de saúde e especificamente a fixação de preços de medicamentos e a sua inclusão nos sistemas de

¹ **Tratado da União Europeia**. Maastricht, 7 de fevereiro de 1992. JO nº C191, de 29 de julho de 1992, 1992.

² Feick atribui o sucesso da Europa do Medicamento precisamente ao facto de as questões políticas e económicas do medicamento não estarem sob a esfera de ação da comunidade. Cfr. FEICK, Jürgen - "Marketing authorization for pharmaceuticals in the European Union. How regulators in energy, financial services, pharmaceuticals and telecoms are coming together in european networks and agencies. " In European Policy Forum. **Joining-up Europe's Regulators**. London, 2008. p. 35-64.

³ TFUE, art.º 168º.

segurança social¹. Ou seja, apesar de a regulação do medicamento ser um processo altamente dinâmico e complexo, talvez das matérias mais reguladas pelos Estados desenvolvidos, e que vai desde a I&D à dispensa e utilização, passando pela produção e comercialização, a verdade é que apenas uma parte encontrou lugar na legislação europeia.

A Europa do Medicamento e o delineamento de uma política industrial europeia para o setor farmacêutico tiveram, portanto, de responder à difícil tarefa de encontrar um equilíbrio entre o direito individual dos Estados membros de decidir se e a que preço um medicamento vai ser compartilhado e o desejo de introduzir medicamentos em todos os mercados comunitários, promovendo assim a competitividade da Indústria Farmacêutica europeia e a disponibilização de medicamentos inovadores de manifesta qualidade, segurança e eficácia a todos os cidadãos europeus².

Consequência destas especificidades do setor farmacêutico, podemos afirmar que o Mercado Único e a livre circulação de medicamentos ao nível da UE ainda hoje não são uma realidade plena³, o que ficou confirmado com a recente polémica dos medicamentos para a Hepatite C. É importante referir que quando se fala de um Mercado Único de medicamentos na UE não significa que todos os medicamentos devam estar disponíveis em todos os mercados comunitários. Até porque cada um dos mercados tem as suas especificidades, tradições médicas e culturas de prescrição e utilização de medicamentos, que não justificam a comercialização de certo tipo de

¹ Cfr. MCKEE, Martin; MOSSIALOS, Elias - Health policy and European law: Closing the gaps. **Public Health**. 120 (2006), p.16-22. Neste artigo os autores explicam os paradoxos existentes na política de saúde comunitária e de que forma a UE tem lidado com o problema, à luz dos seus Tratados. Se por um lado os sistemas de saúde europeus são diversos e respeitam diferentes tradições e modelos, estando alheios à regulação normativa comunitária, a verdade é que a maior parte dos seus elementos constitutivos e muitos dos seus objetivos encontram lugar no direito comunitário. Ver também PEREIRA, André Gonçalo Dias - Um direito da saúde para a Europa? **Debater a Europa**. 2/3, janeiro/dezembro (2010), p.25-37; JARDIM, Sara Vera - Saúde Pública made in União Europeia. Base legal habilitadora e limites da competência europeia em matéria de Saúde Pública (artigo 152º do TCE). **Lex Medicinae. Revista Portuguesa de Direito da Saúde**. Ano 6: 11 (2009), p.67-94.

² GARDNER, John S. - The European Agency for the Evaluation of Medicines and European Regulation of Pharmaceuticals. **European Law Journal**. 2: 1, March (1996), p.48-82, p. 50.

³ Cfr. PERMANAND, Govin; ALTENSTETTER, Christa - "The politics of pharmaceuticals in the European Union" In Mossialos, Elias, [et al.]. **Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality**. Berkshire: Open University Press - McGraw-Hill Education, 2004. p. 38-54; VALVERDE, José Luís - "El estatuto jurídico del medicamento en la unión europea" In Ministerio de Sanidad y Consumo. **España y Europa, hacia un ideal sanitario común**. Madrid, 2002. p. 85-165; VALVERDE, José Luis - The European Union's policy on medicinal products. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 8 (2005,2006), p.103-113; VALVERDE, José Luis - Toward a global legal statute for medicinal products **Pharmaceuticals Policy and Law**. 9 (2007), p.273-315.

medicamentos em determinados mercados. A existência de um Mercado Único de medicamentos pressupõe sim, a eliminação de barreiras ao mercado intracomunitário, nomeadamente ao nível da fiscalidade e dos procedimentos técnico-científicos¹.

Para este trabalho consideramos a história da Europa do Medicamento dividida em três grandes fases². A 1ª fase corresponde ao período entre 1965 e 1993. Escolheu-se esta cronologia porque 1965 foi o ano de publicação da primeira diretiva relativa a especialidades farmacêuticas e 1993 o ano em que se começa a desenhar, na prática, uma nova estrutura de avaliação de medicamentos a nível europeu, ao mesmo tempo que se começam a levantar novos desafios. Esta 1ª fase caracterizou-se inicialmente pela harmonização técnica (procedimentos) e científica com o grande objetivo de estabelecer um Mercado Único de medicamentos, procedendo deste modo ao que Broscheid e Feick definem como europeização de nível nacional³, uma vez que no que respeita à tomada de decisão de comercialização de medicamentos o poder estava exclusivamente nas mãos dos Estados membros.

A 2ª fase corresponde ao período entre 1995 e 2000, em que se implementa e consolida um verdadeiro Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos. Esta fase caracterizou-se pela institucionalização europeia em matéria de avaliação de medicamentos, pela transferência do poder de decisão de um nível estritamente nacional para um nível supranacional, pela revisão do Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos e por uma maior preocupação para com a

¹ FEICK, Jürgen - "Marketing authorization for pharmaceuticals in the European Union. How regulators in energy, financial services, pharmaceuticals and telecoms are coming together in european networks and agencies. ", *op. cit.*, p.42.

² Aranda da Silva considera a Europa do Medicamento dividida em quatro fases, pois considera a preocupação das instituições europeias para com os medicamentos de alta tecnologia uma fase autónoma. Cfr. SILVA, J.A. Aranda da - **A Europa do Medicamento Ano 2000 O Futuro Já Começou**. Tribuna Médica Press, 2000. Permanand opta pelo mesmo número de fases, mas faz uma divisão diferente: "In reviewing The EU's history of pharmaceutical regulation, it is useful to divide it into four phases: i) the initial establishment of Community rules for medicines beginning with the first piece of legislation in 1965; ii) multiple state market authorization commencing in 1975; iii) the need to address increasing international competition and the 1986 Single European Act; and iv) a Community licensing agency since 1995.": PERMANAND, Govin - **EU Pharmaceutical Regulation: The Politics of Policy-Making**. Manchester: Manchester University Press, 2006, p. 48. Já Bauschke estabelece a mesma divisão que apresentamos neste trabalho. Cfr. BAUSCHKE, Rafael - A public health perspective on the effectiveness of European pharmaceutical regulation. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 13 (2011), p.91-114, p. 93-94.

³ BROSCHEID, Andreas; FEICK, Jürgen- **Towards a European FDA? The review of European pharmaceuticals authorization**. Prepared for delivery at the 2005 Meeting of the European Union Studies Association, March 31 - April 2, Austin, Tx., 2005, p.8.

defesa da Saúde Pública e dos interesses dos consumidores - europeização de nível europeu¹. Esta nova visão da Europa do Medicamento resultou necessariamente das políticas e das estratégias europeias em vigor nos anos 90.

Com a assinatura do Tratado de Maastricht² (TUE, 1992) e do Tratado de Amesterdão³ (TCE, 1997), a Europa deixa a dimensão exclusivamente económica para se preocupar com questões relacionadas com a cidadania, nomeadamente com a defesa da Saúde Pública, do ambiente e dos interesses dos consumidores. Isto apesar de, no que respeita à Saúde Pública, o fazer de forma muito limitada.

A 3ª fase começa a desenhar-se no início do século XXI e vai refletir por um lado a evolução técnico-científica na área da medicina e do medicamento em particular, mas também as políticas europeias em matéria de competitividade assente no conhecimento (Conselho de Lisboa 2002) e de defesa da Saúde Pública, cuja estruturação se tinha iniciado na década anterior. A política europeia de defesa da Saúde Pública e a tentativa de criar um direito da saúde europeu foram reforçadas pelo Tratado de Lisboa⁴ (TFUE, 2007)⁵.

No que ao medicamento diz respeito, este foi o primeiro Tratado europeu a estabelecer como política de defesa de Saúde Pública a adoção de “medidas que estabeleçam normas elevadas de qualidade e segurança dos medicamentos e dos dispositivos para uso médico.”⁶ Tudo isto, associado ao facto de o Tratado de Lisboa ter reconhecido a Carta dos Direitos Fundamentais da União Europeia, ter aderido à Convenção Europeia para a Proteção dos Direitos do Homem e das Liberdades Fundamentais e ter procurado essencialmente tornar a economia da UE mais competitiva do ponto de vista da inovação⁷, veio necessariamente a refletir-se na forma de olhar o medicamento e nas políticas empreendidas nesta área.

Esta fase, onde nos encontramos atualmente, caracteriza-se por uma nova dinâmica de avaliação de medicamentos, assente na diferenciação e especialização

¹ *Idem, ibidem.*, p.8.

² **Tratado da União Europeia**, *op.cit.*

³ **Tratado de Amesterdão que altera o Tratado da União Europeia, os Tratados que instituem as Comunidades Europeias e alguns actos relativos a esses Tratados**. Amesterdão, 2 de outubro de 1997. JO n° C340, de 10 de novembro de 1997.

⁴ **Tratado de Lisboa que altera o Tratado da União Europeia e o Tratado que institui a Comunidade Europeia**. Lisboa, 13 de dezembro de 2007. JO n° C306, de 17 de dezembro de 2007.

⁵ Cfr. PEREIRA, André Gonçalo Dias – Um direito da saúde para a europa?, *op. cit.*

⁶ TFUE, art.º 168º, nº4, alínea c).

⁷ TFUE, art.º 179º e ss.

regulamentares, mas também por uma maior preocupação com matérias como a inovação e a competitividade da Indústria Farmacêutica europeia, que nas últimas décadas vem perdendo terreno em relação à sua congénere norte americana. Se até aqui a avaliação de medicamentos a nível europeu se baseava na tríade qualidade, segurança e eficácia e incidia particularmente nos procedimentos de autorização de comercialização, a partir de aqui novos desafios se levantam e a Europa do Medicamento tem procurado ir mais além, centralizando a regulamentação de matérias como os Ensaio Clínicos e a vigilância de medicamentos pós-comercialização, Farmacovigilância¹, e incentivando a inovação farmacêutica na Europa, através da regulamentação dos medicamentos órfãos e dos medicamentos de terapia avançada, medidas que tem implementado também numa ótica de defesa da Saúde Pública.

A política industrial da UE relativamente à Indústria Farmacêutica² tem tido como grande objetivo promover a competitividade e a inovação farmacêuticas na Europa³. A regulação da autorização de comercialização de medicamentos tem por isso, neste âmbito, seguido dois grandes princípios. Por um lado pretende, ao efetivar a realização do mercado interno, proporcionar um mercado alargado com as vantagens daí decorrentes. Por outro lado, ao racionalizar os procedimentos de avaliação pretende reduzir os custos para as empresas, criando assim um ambiente favorável à I&D e à produção de medicamentos na Europa.

Nas palavras da Comissão Europeia⁴ e na nossa opinião, as políticas empreendidas nesta área não têm, no entanto, perdido de vista a promoção e a defesa da Saúde Pública:

“O objectivo de realização do mercado único dos medicamentos não se limita a proporcionar um entorno favorável à inovação farmacêutica e ao desenvolvimento industrial – está igualmente orientado para a escolha dos consumidores em matéria de

¹ A OMS, mais precisamente o *Uppsala Monitoring Centre* define Farmacovigilância como a “Ciência e actividades relacionadas com a detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos e de outros problemas relacionados com o uso de fármacos.”. Disponível em <http://www.who-umc.org/>.

² Cfr. Commission of the European Communities - COM (93) 718 final. Communication from the Commission to the Council and the European Parliament on the outlines of an industrial policy for the pharmaceutical sector in the European Community. ; Comissão Europeia - COM (98) 588 final. Comunicação da Comissão relativa ao mercado único dos medicamentos. Bruxelas 25 de Novembro 1998.

³ Em linha com a política definida no art.º 173º do TFUE.

⁴ Comissão Europeia - COM (98) 588 final, *op.cit.*

medicamentos com a qualidade, a segurança e a eficácia requeridas e a custo acessível. Tem de ficar claro que tal orientação estratégica deve levar à melhoria da prestação de cuidados de saúde para todos os cidadãos.”¹

No entanto, vários autores defendem que se assiste nas últimas décadas a uma clara tendência para uma maior proteção dos interesses económicos da Indústria Farmacêutica, em detrimento da defesa da Saúde Pública². Entendem estes autores que esta política protecionista está especialmente patente na evolução do procedimento de avaliação verdadeiramente comunitário, o Procedimento Centralizado. Apesar de não ser nosso objetivo estudar a influência da Indústria Farmacêutica e a captura do sistema por este grupo económico, a verdade é que não podemos deixar de referir que na nossa opinião, a integração europeia no que diz respeito à avaliação de medicamentos não tem posto em causa a defesa da Saúde Pública. Pelo contrário, esta tem sido uma preocupação crescente nas políticas europeias em geral e muito particularmente na política do medicamento. No nosso entender o grande objetivo fundador da Europa do Medicamento passou pelo estabelecimento do mercado interno, ou seja, um objetivo económico, mas não tem descurado a dimensão de Saúde Pública do medicamento, sobretudo nas últimas duas décadas.

Para esta análise, por uma questão de coerência metodológica e seguindo a mesma linha apresentada nos capítulos anteriores, centrámo-nos especificamente nos procedimentos de AIM de medicamentos de uso humano, deixando de lado a análise aprofundada de outras questões igualmente importantes e interdependentes, como sejam a regulamentação dos Ensaio Clínicos, do fabrico, da distribuição, da publicidade e informação de medicamentos e da Farmacovigilância, entre outras matérias. Referimo-nos a estas questões apenas pontualmente e contextualizando-as com as medidas

¹ *Idem, ibidem*, p.3.

² Cfr. ABRAHAM, John - The pharmaceutical industry as a political player. **The Lancet**. 360: Novembro, 9 (2002b), p.1498-1502; ABRAHAM, John - Partial Progress: Governing the Pharmaceutical Industry and the NHS, *Op.cit.*; DAVIS, Courtney; ABRAHAM, John - The political dynamics of citizenship, innovation, and regulation in pharmaceutical governance. **Innovation: The European Journal of Social Science Research**. 25: 4 (2012), p.478-496; KRAPOHL, Sebastian - Thalidomide, BSE and the single market: An historical-institutionalist approach to regulatory regimes in the European Union, *op.cit.*; KRAPOHL, Sebastian - Thalidomide, BSE and the single market: An historical-institutionalist approach to regulatory regimes in the European Union, *op.cit.*; LEWIS, Graham; ABRAHAM, John - The creation of neo-liberal corporate bias in transnational medicine control: The industrial shaping and interest dynamics of the European regulatory state. **European Journal of Political Research**. 39 (2001), p.53-80.

tomadas ao nível da regulamentação da autorização de comercialização de medicamentos.

O objetivo do estudo passou assim pela descrição e análise da evolução do estatuto jurídico do medicamento, com base nos procedimentos de AIM, procurando contextualizá-la com a política europeia em matéria de medicamentos e as suas linhas orientadoras. O presente trabalho procura demonstrar os vários interesses em jogo, sociais, económicos, políticos e regulamentares e contribuir para esclarecer que a Europa do Medicamento é regida por um conjunto de interesses que muitas vezes se contrapõem e que o seu sucesso resultou de um esforço conjunto (União e Estados membros), a prosseguir, para atingir o equilíbrio necessário (criação do Mercado Único *versus* defesa da Saúde Pública), numa área tão importante do ponto de vista social, económico e de saúde.

Na realidade, a evolução da regulação dos procedimentos de autorização de comercialização de medicamentos a nível europeu tem encontrado algumas barreiras, pois tem de responder a questões complexas do ponto de vista jurídico e defender interesses muito diversos e até mesmo opostos. Se por um lado deve impedir a comercialização de medicamentos de qualidade inferior, com efeitos adversos inaceitáveis para a patologia em questão e sem eficácia terapêutica demonstrada, por outro deve garantir a disponibilização no mercado de medicamentos inovadores, de eficácia terapêutica reconhecida, o mais rapidamente possível.

Por sua vez, a criação do Mercado Único de medicamentos deve ser vista sob dois pontos de vista diferentes, mas ambos importantes. Do ponto de vista da Indústria Farmacêutica o Mercado Único significa o acesso a um mercado alargado, representado pelos mercados dos vários Estados membros. Do ponto de vista dos consumidores significa igual acesso a todos os medicamentos disponibilizados na UE. Por todos estes motivos, a europeização dos procedimentos de autorização de medicamentos, apesar de ser um caso de sucesso¹, teve de atingir um equilíbrio nem sempre fácil e a sua história, como veremos neste capítulo, demonstra bem a dificuldade em alcançar os objetivos inicialmente traçados.

¹ Cfr. KRAPOHL, Sebastian - Credible Commitment in Non-Independent Regulatory Agencies: A Comparative Analysis of the European Agencies for Pharmaceuticals and Foodstuffs. *op.cit.*; KRAPOHL, Sebastian - Thalidomide, BSE and the single market: An historical-institutionalist approach to regulatory regimes in the European Union, *op. cit.*

5.1. A 1ª fase da Europa do Medicamento (1965 – 1990). Harmonização administrativa e técnico-científica

A história da regulação do medicamento a nível mundial, a criação de sistemas regulamentares e de normas de regulação de medicamentos, está fortemente associada a acidentes tóxicos provocados por medicamentos¹, mas também à necessidade de dar resposta ao avanço técnico científico e à industrialização do medicamento, corporizados na revolução terapêutica operada no pós-2ª Guerra Mundial².

Os sistemas regulamentares existentes em meados do século XX (Caps. 1 e 2) não estavam preparados para responder às exigências criadas pela produção do medicamento em larga escala. Esta fragilidade regulamentar ficou bem patente com o desastre da Talidomida (Cap.3.3.) que representa o início de uma nova era na história da regulação do medicamento a nível mundial, a era moderna de regulação do medicamento, que alguns autores definem como a segunda geração das leis do medicamento (ou leis pós-Talidomida)³. Até aqui as autoridades oficiais preocupavam-se essencialmente com a qualidade e em alguns casos com a segurança dos medicamentos. O elemento central de atenção do legislador para garantir a qualidade e a segurança dos medicamentos era o farmacêutico, via regulação do exercício profissional. Com o desastre da Talidomida, a tríade qualidade, segurança e eficácia passa a ditar as leis reguladoras do medicamento e a condicionar a entrada de novos medicamentos no mercado. O foco de atenção do legislador volta-se para a regulação da comercialização dos medicamentos, via regulamentação de AIM prévia à comercialização, e para o medicamento em si⁴.

Estava claro que os ensaios voluntários realizados pela Indústria Farmacêutica não eram suficientes, do ponto de vista de defesa da Saúde Pública, para responder à evolução técnico-científica levada a cabo na área dos medicamentos e que as avaliações oficiais pré-comercialização ou não existiam ou estavam deficientemente

¹ Cfr. GRIFFIN, John P. - "History of drug regulation in the UK". *op.cit.*; RAGO, Lembit; SANTOSO, Budiono - "Drug Regulation: History, Present and Future", *op.cit.*

² WEINSHILBOURN, Richard M. - The therapeutic revolution. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. 42: 5 (1987), p.481-484.

³SÁENZ, Francisco Miguel Bombillar- **Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la unión europea**, *op.cit.*

⁴ Note-se que em alguns países, como Portugal, França e EUA, já havia nesta altura sistemas regulamentares assentes na autorização pré-comercialização, como ficou demonstrado no Cap. 3.

implementadas. O conhecimento técnico-científico usado para disponibilizar novos medicamentos e novas soluções terapêuticas no mercado podia, e devia, ser usado para o estabelecimento de avaliações da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos¹.

Como vimos no Cap. 3.3., a resposta a este acidente foi quase imediata, com o endurecimento ou a elaboração pela primeira vez de sistemas reguladores e a criação das primeiras agências reguladoras do medicamento, responsáveis pela avaliação dos medicamentos do ponto de vista técnico científico, antes da sua comercialização. Nos países em que não existia qualquer tipo de regulação e a entrada de medicamentos no mercado dependia única e exclusivamente do seu registo prévio, começaram a surgir as primeiras normas de avaliação de medicamentos pré-comercialização e a entrada de um medicamento no mercado passa a depender da demonstração da qualidade, segurança e eficácia, oficialmente verificadas. Já no caso dos EUA, por exemplo, onde estava já implementado um sistema de avaliação de medicamentos e de autorizações de comercialização, houve um endurecimento das normas existentes, feito pelas emendas de *Kefauver-Harris* em 1962.

Refira-se a este propósito, pelo pioneirismo que representa, que Portugal tinha já em implementação um sistema de avaliação e autorização de comercialização de medicamentos, alicerçado no Decreto nº 41448, de 18 de dezembro de 1957 e na CTNM, como explicámos detalhadamente no Cap. 3. Por este motivo e pelo facto de o desastre da Talidomida não ter tido repercussões graves no nosso país, uma vez que era comercializado como MSRM, não houve alterações significativas ao sistema existente.

Se numa primeira fase os países responderam ao desastre da Talidomida a um nível nacional, até porque ainda não estava devidamente implementado o Mercado Único europeu, em 1965 a CEE responde a esta tragédia com a publicação da primeira diretiva sobre especialidades farmacêuticas (Diretiva 65/65/CEE, de 26 de janeiro relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas²), dando início ao quadro legislativo europeu em matéria de medicamentos, conhecido como Europa do Medicamento.

¹ FEICK, Jürgen- **Regulatory Europeanization, National Autonomy and Regulatory Effectiveness: Marketing Authorization for Pharmaceuticals**. Max-Planck-Institut für Gesellschaftsforschung. Discussion Paper 02/6, 2002.

² Conselho - Diretiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de janeiro de 1965, *op.cit.*

O principal objetivo desta diretiva era a execução do Mercado Único europeu em matéria de medicamentos, sem esquecer que toda a regulamentação do fabrico e distribuição de medicamentos devia ter como prioridade a proteção da Saúde Pública¹ e não prejudicar o desenvolvimento da Indústria Farmacêutica europeia, tal como resulta do preâmbulo da diretiva. Esta posição define claramente o caminho da Europa no que respeita à regulação do medicamento, assumindo desde o início uma dupla vertente: ciência e política.

Ao garantir a livre circulação de medicamentos entre os Estados membros, a racionalização do procedimento regulador e diminuindo os custos para a indústria através da harmonização, da coordenação e eventual centralização do sistema, seria possível criar um ambiente favorável ao desenvolvimento da Indústria Farmacêutica europeia, perante uma cada vez mais forte Indústria Farmacêutica norte americana e a emergente Indústria Farmacêutica Japonesa.

Para alcançar estes objetivos optou-se, numa primeira instância, por eliminar as disparidades existentes ao nível das legislações nacionais, via harmonização legislativa, e mais tarde pela implementação de procedimentos de autorização “pseudo-europeus”², que pressupunham o reconhecimento mútuo dos procedimentos e ensaios levados a cabo pelos requerentes de AIM. Pretendia-se deste modo, reduzir a duplicação de esforços e evitar avaliações repetidas por mais do que um Estado membro, o que foi muito contestado e recusado, na prática, pelas autoridades reguladoras nacionais.

A Diretiva 65/65/CEE estabelecia como principal elemento regulador as AIM nacionais³. De acordo com o art.º 3º desta diretiva, nenhuma especialidade farmacêutica

¹ No entanto, a posição da comunidade em relação à Saúde Pública era, nesta fase, uma posição defensiva e não tanto uma posição atuante. Como vimos anteriormente, a base jurídica específica em matéria de Saúde Pública e proteção dos consumidores só foi introduzida nos anos 90 pelo TUE (art.º129º TCE) e reforçada pelo Tratado de Amesterdão (art.º 152º e art.º 153º TCE). Este foi um passo decisivo para reconhecer a importância da saúde e dos consumidores nas políticas europeias.

² FEICK, Jürgen - "Marketing authorization for pharmaceuticals in the European Union. How regulators in energy, financial services, pharmaceuticals and telecoms are coming together in european networks and agencies. ", *op. cit.*, p. 44.

³ Para Valverde este foi o “elemento realmente negativo” desta Diretiva. Segundo este autor, a Diretiva 65/65/CEE só não foi uma grande Diretiva por não ter sido capaz de atravessar fronteiras e ter-se voltado essencialmente para os “patios interiores”. Cfr. VALVERDE, José Luís - "El estatuto jurídico del medicamento en la unión europea", *op. cit.*, p.12.

podia ser comercializada num Estado membro sem ter obtido uma autorização prévia de comercialização, concedida pela respetiva autoridade competente.

Para além de estabelecer normas relativas aos procedimentos administrativos a observar pelos requerentes de AIM, definia ainda três conceitos fundamentais para a criação e implementação de um sistema regulador do medicamento: medicamento, especialidade farmacêutica e substância, estabelecendo assim o âmbito de aplicação da diretiva (art.º 1º). Interessam para esta análise as definições de medicamento e especialidade farmacêutica:

“ 1. Especialidade farmacêutica

Todo o medicamento preparado antecipadamente, introduzido no mercado com denominação e acondicionamento especiais.

2. Medicamento

Toda a substância ou composição apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas relativas a doenças humanas ou animais.

A substância ou composição que possa ser administrada ao homem ou ao animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as funções orgânicas no homem ou no animal é igualmente considerada como medicamento.”¹

Relativamente ao pedido de AIM, veio esta diretiva estabelecer que deveria ser instruído com os seguintes documentos e informações:

1. Dados do responsável pela comercialização e/ou fabricante: nome ou razão social e domicílio da sede social;
2. Nome da especialidade: nome de fantasia ou denominação comum acompanhada da marca ou do nome do fabricante, ou denominação científica, acompanhada de marca ou nome do fabricante;

¹ Por sua vez, a Diretiva 89/341/CEE do Conselho de 3 de Maio de 1989 veio estabelecer que qualquer referência a “especialidades farmacêuticas” seria substituída por “medicamentos” e definiu **Fórmula magistral** como “todo o medicamento preparado numa farmácia de acordo com uma prescrição médica destinada a um doente específico” e **Fórmula oficial** como “todo o medicamento preparado numa farmácia segundo as indicações de uma Farmacopeia e destinado a ser entregue diretamente aos pacientes dessa farmácia”. Cfr. Conselho - Diretiva 89/341/CEE do Conselho, de 3 de maio de 1989, pela que se modificam as Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas sobre especialidades farmacêuticas. JO nº L142, de 25 de maio de 1989. p. 11-13.

3. Composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes da especialidade, com exclusão das fórmulas químicas brutas e com a Denominação Comum Internacional (DCI), recomendada pela OMS, caso exista;
4. Descrição sucinta do modo de preparação;
5. Indicações terapêuticas, contraindicações e efeitos secundários;
6. Posologia, forma farmacêutica, modo e via de administração;
7. Prazo de validade quando este seja inferior a três anos;
8. Métodos de controlo utilizados pelo fabricante:
 - Análise e dosagem dos componentes e do produto acabado;
 - Ensaio particulares (esterilidade, pesquisa de substâncias pirogênicas, pesquisa de metais pesados, ensaios de estabilidade, ensaios biológicos e de toxicidade).
9. Resultados dos ensaios: físico-químicos, biológicos ou microbiológicos, farmacológicos, toxicológicos e clínicos;
10. Uma ou mais amostras do modelo de venda da especialidade farmacêutica e da literatura, desde que esteja prevista a sua inclusão na embalagem;
11. Prova de que o fabricante está autorizado a fabricar especialidades farmacêuticas no seu país de origem;
12. Autorização de comercialização da especialidade farmacêutica num Estado membro ou país terceiro.

Os resultados dos ensaios farmacológicos, toxicológicos e clínicos podiam ser dispensados e substituídos pela correspondente documentação bibliográfica, desde que se tratasse¹:

- De uma especialidade já explorada que tenha sido experimentada suficientemente no homem para que os seus efeitos, incluindo os

¹ Em 1986 a Diretiva 87/21/CEE veio precisar melhor os casos em que não era necessário fornecer os resultados dos ensaios farmacológicos, toxicológicos ou clínicos. Cfr. Conselho - Diretiva 87/21/CEE do Conselho, de 22 de dezembro de 1986 que altera a Directiva 65/65/CEE relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas. JO nº L15 de 17 de janeiro de 1987. p. 36-37.

secundários, sejam já conhecidos e constem da documentação bibliográfica;

- De uma especialidade nova cuja composição em princípios ativos seja idêntica à de uma especialidade já conhecida e explorada;
- De uma especialidade nova contendo unicamente componentes conhecidos, já associados em proporção comparável em medicamentos suficientemente experimentados e já explorados.

Caso se tratasse de uma especialidade nova contendo componentes conhecidos mas que não tivessem ainda sido associados para fins terapêuticos, os ensaios relativos a esses componentes podiam ser substituídos pela apresentação da respetiva documentação bibliográfica.

Esta diretiva definia também os motivos que justificavam a recusa da autorização (art.º 5º), a sua suspensão ou revogação (art.º 11º) e as indicações mínimas a constar do rótulo das especialidades farmacêuticas (Capítulo IV).

As autoridades reguladoras nacionais deveriam proceder à avaliação do expediente e tomar a decisão, num prazo não superior a 120 dias. A autorização concedida seria válida por um período de cinco anos e renovável por iguais períodos.

5.1.1. Harmonização técnico-científica e criação do Procedimento CPMP (anos 70 do século XX)

Com a sucessiva ampliação da União, com o desenvolvimento técnico-científico e a revolução terapêutica operada nas primeiras décadas da segunda metade do século XX, rapidamente se percebeu que o modelo existente, criado pela Diretiva 65/65/CEE e baseado nas autorizações nacionais, não trazia vantagens económicas, nem estava a ser capaz de dar resposta ao objetivo de criação do Mercado Único de medicamentos.

Assim, em 1975 foram publicadas duas importantes diretivas, que se interligam e que pretendiam, por um lado aprofundar a harmonização técnico-científica iniciada pela Diretiva de 1965 e por outro assegurar a aplicação dos princípios por ela definidos. São

elas a Diretiva 75/318/CEE¹ do Conselho e a Diretiva 75/319/CEE² do Conselho, ambas de 20 de maio de 1975³.

A primeira era uma diretiva de carácter essencialmente técnico e de elevada importância no processo de harmonização comunitária. Para além de clarificar algumas questões estatuidas pela Diretiva 65/65/CEE, nomeadamente no que diz respeito à instrução dos pedidos de AIM, veio definir as normas e os protocolos de ensaios de medicamentos (analíticos, farmacotoxicológicos e clínicos) que deveriam constar do dossier de registo da especialidade farmacêutica. Ao harmonizar estas questões, pretendia-se que os Estados membros adotassem critérios de avaliação idênticos. Deste modo evitavam-se divergências na apreciação da mesma especialidade farmacêutica, o que facilitava o comércio intracomunitário, independentemente da nacionalidade dos peritos e do Estado membro onde fossem realizados os ensaios.

A Diretiva 75/319/CEE centrou-se especialmente na responsabilidade dos Estados membros em matéria de instrução dos processos, na responsabilidade dos titulares da autorização⁴ e na exigência da “pessoa qualificada”, peritos com competências nas diferentes áreas científicas do medicamento e que seriam responsáveis pelas respetivas partes do dossier de submissão. A documentação apresentada pelos requerentes às autoridades competentes, ao abrigo das Diretivas 65/65/CEE e 75/318/CEE, passa, assim, a ser da responsabilidade de peritos com qualificação técnico-científica demonstrada e apropriada à função que desempenham no seio das empresas farmacêuticas.

¹ Conselho - Directiva 75/318/CEE do Conselho de 20 de maio de 1975 relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas. JO nº L147 de 09 de junho de 1975. p. 80-91.

² Conselho - Directiva 75/319/CEE do Conselho, de 20 de maio de 1975 relativa á aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas. JO nº L147 de 09 de junho de 1975. p. 92-101.

³ Na mesma data foi publicada a Decisão 75/320 do Conselho que criou, junto da Comissão Europeia, um Comité Farmacêutico que funcionava como um órgão consultivo de apoio à Comissão em qualquer questão relacionada com o setor. Cfr. Conselho - Decisão 75/320/CEE do Conselho, de 20 de maio de 1975 que institui um Comité Farmacêutico.

⁴ Esta corresponde também à primeira normativa relacionada com o fabrico de medicamentos, ao introduzir a autorização de fabrico, obrigatória para os produtores de medicamentos. Mais tarde, com a publicação da Diretiva 89/341/CEE, os produtores de medicamentos são obrigados a cumprir as Boas Práticas de Fabrico (BPF) instituídas por esta diretiva.

Esta diretiva veio ainda completar determinadas disposições estabelecidas pela Diretiva 65/65/CEE e, por forma a facilitar a concessão de autorizações de comercialização em vários estados membros, para a mesma especialidade farmacêutica, criou o Comité de Especialidades Farmacêuticas (CPMP)¹, que começou a funcionar em 1977. Este comité era constituído por representantes dos Estados membros e da Comissão Europeia e era da sua competência emitir pareceres relativos à conformidade da especialidade farmacêutica com as instruções da Diretiva 65/65/CEE, ao abrigo do Procedimento CPMP que mais tarde, em 1983, veio dar lugar ao Procedimento Multiestados (Diretiva 83/570/CEE do Conselho, de 26 de outubro²). O CPMP desempenhava ainda uma importante função de aconselhamento científico, quer aos Estados membros, quer aos requerentes.

Ainda assim, refira-se que o Procedimento CPMP, baseado nos pareceres do comité funcionava como uma orientação aos Estados membros. Apesar de representar a primeira tentativa europeia de criar um mecanismo de avaliação supranacional, a verdade é que os pareceres do CPMP eram pareceres consultivos. Ou seja, o poder de decisão estava nas mãos dos Estados membros que decidiam autónoma e independentemente, razão muitas vezes apontada como a principal causa do seu fracasso e inoperância.

O Procedimento CPMP (ver esquema ilustrativo em Anexo II), baseado na consulta ao comité, tinha lugar sempre que o titular de uma AIM num Estado membro solicitava o seu reconhecimento a, pelo menos, outros cinco Estados membros, atuando o CPMP como intermediário do processo. O Estado membro que concedia a autorização inicial (Estado membro de referência – EMR³), enviava o processo ao CPMP, que por sua vez o distribuía aos Estados membros onde o requerente pretendia ver o seu

¹ O primeiro Presidente do CPMP foi Léon Robert, representante do Luxemburgo. Cfr. Commission of the European Communities - COM (79) 59 final. First Commission report to the Council on the functioning of the Committee for Proprietary Medicinal Products and its impact on the development of intra-Community trade. Neste documento podemos também encontrar, no Anexo I, o regulamento interno do CPMP.

² Conselho - Diretiva 83/570/CEE do Conselho, de 26 de outubro de 1983 de modificação das Diretivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas sobre especialidades farmacêuticas. JO nº L332, de 28 de novembro de 1983. p. 205-214.

³ Esta designação só foi adotada mais tarde. No entanto, para uma melhor compreensão da evolução dos procedimentos e do papel desempenhado por cada um dos atores envolvidos no processo, adotaremos sempre as mesmas designações, que correspondem às designações atuais. O mesmo acontece para os Estados membros em que o requerente pretendia ver o seu medicamento comercializado, designados por Estados membros envolvidos (EME).

medicamento comercializado (Estados membros envolvidos - EME¹)². Depois de acusarem a receção do pedido ao CPMP, os Estados membros tinham 120 dias para avaliar a AIM original e emitir a sua opinião. Podiam reconhecer a autorização concedida pelo Estado membro original, ou levantar objeções à mesma, as quais deviam ser devidamente justificadas ao CPMP. Em caso de decisões divergentes entre os Estados-membros e não reconhecimento da autorização inicial, o CPMP elaborava o seu parecer avaliando a conformidade da especialidade farmacêutica com as especificações da Diretiva 65/65/CEE, no prazo de 60 dias. Depois de receberem o parecer do CPMP, os Estados membros tinham 30 dias para comunicar a decisão acerca do deferimento ou não da autorização nacional.

O problema é que, como referido anteriormente, o parecer do CPMP não tinha força vinculativa. Era um parecer consultivo, o que resultava das próprias competências administrativas deste órgão técnico-científico, pelo que as decisões continuavam a ser feitas ao nível dos Estados membros e não no seio da comunidade.

Na tabela seguinte mostra-se a evolução do Procedimento CPMP em função do número de pareceres do CPMP, entre o ano de 1979 e 1987.

¹ Cfr. n.r. anterior.

² Este procedimento foi alterado no início dos anos 80 (1981). O CPMP concordou em que fosse o requerente a enviar uma cópia aos Estados Membros onde pretendesse ver reconhecida a AIM original e ao secretariado do CPMP. Esta foi a forma encontrada para responder aos atrasos no envio dos dossiers aos Estados membros envolvidos no procedimento. Cfr. Commission of the European Communities - COM (81) 363 final. Third Commission report to the Council on the functioning of the Committee for Proprietary Medicinal Products.

Tabela 1: Evolução do Procedimento CPMP (1979 – 1987)

ANO	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987
Parecer CPMP	2	2	12	8	9	4	2	2	*
Autorizações concedidas**	5	6	10	29	59	30	13	15	8
Autorizações recusadas**	0	4	5	11	11	14	6	9	3

*No ano 1987 não houve nenhum parecer do CPMP ao abrigo deste procedimento pois já estava em vigor o Procedimento Multiestados.

**Só foram contabilizados os processos em que houve uma decisão definitiva por parte dos Estados membros. As avaliações que não culminaram em decisões ao nível nacional não foram consideradas.

Fonte: Relatórios da Comissão Europeia sobre o funcionamento do Comité de Especialidades Farmacêuticas (1979 – 1988).

Da análise dos relatórios da Comissão Europeia sobre o funcionamento do Comité de Especialidades Farmacêuticas entre 1979 e 1988¹, conclui-se que todos os processos levados a cabo via Procedimento CPMP neste período deram lugar à atuação do CPMP.

Entre 1979 e 1986 foram feitos 41 pedidos de reconhecimento de AIM nacionais, via Procedimento CPMP, correspondentes a 253 pedidos de autorização nacional e que deram lugar a 41 pareceres do Comité. Ou seja, não houve um único pedido em que tenha havido unanimidade e concordância entre os todos os Estados membros, no reconhecimento da AIM existente. Todos os procedimentos resultaram em objeções de, pelo menos, um Estado membro e consequentemente na intervenção do CPMP.

Este facto revela claramente o não funcionamento do procedimento e a relutância dos Estados membros em reconhecerem as avaliações feitas por outros. Esta realidade não é alheia ao contexto técnico-científico em matéria de medicamentos. Na fase pós-Talidomida os Estados preferiam adotar uma posição defensiva e cautelosa, ao invés de terem de lidar com um problema de Saúde Pública provocado por um medicamento que

¹ COM (79) 79 final. *op.cit.*; Commission of the European Communities - COM (80) 149 final. Second Commission report to the Council on the functioning of the Committee for Proprietary Medicinal Products and its impact on the development of intra-Community trade (1979). ; COM (81) 363 final, *op.cit.*; Commission of the European Communities - COM (82) 787 final. Fourth Commission report to the Council on the functioning of the Committee for Proprietary Medicinal Products; Commission of the European Communities - COM (88) 143 final. Report from the Commission on the activities of the Committee for Proprietary Medicinal Products.

tivessem autorizado e cuja responsabilidade moral nunca seria de âmbito comunitário, mas sim nacional.

Os motivos invocados para o não reconhecimento das avaliações feitas por outros Estados membros eram muito diversos. Requeriam sempre mais informação do que a disponibilizada no dossier inicial, que tinha servido de base à AIM existente, pondo assim em causa a avaliação e a autorização levadas a cabo pelo EMR. Em praticamente todos os processos se levantavam questões/objeções à documentação analítica apenas ao processo, pedindo explicações adicionais quanto às impurezas resultantes do método de síntese do princípio ativo, à natureza da embalagem primária, aos ensaios realizados durante o processo de fabrico e outros detalhes relacionados com os testes de estabilidade, entre outros. Isto acontecia porque, muitas vezes os dossiers não respeitavam as determinações feitas pelas Diretivas 75/318/CEE e 75/319/CEE, nomeadamente quanto à submissão de relatórios de peritos relativos às partes analítica, farmacotoxicológica e clínica¹. Até porque muitos dos *dossiers* eram anteriores à publicação das referidas diretivas.

Outras objeções eram mais sérias e reclamavam pela execução de testes adicionais, alguns dos quais poderiam levar anos a executar. Estas questões por norma levantavam-se quando a autorização original tinha sido dada vários anos antes do pedido de reconhecimento mútuo. Por estes motivos, o Comité aconselhava os requerentes a atualizar os dossiers, em linha com os conhecimentos técnico-científicos mais recentes.

Depois de um começo difícil, a verdade é que o procedimento foi criando raízes, atingindo o seu máximo entre 1981 e 1983, após o que voltou a decrescer. Este decréscimo pode justificar-se pela publicação da Diretiva 83/570/CEE e implementação do Procedimento Multiestados. Esta via de submissão de pedidos de AIM era mais vantajosa para a Indústria Farmacêutica e por este motivo os requerentes deixaram de utilizar o anterior procedimento, preferindo esperar pela implementação do Multiestados.

Para o período analisado (1979-1988), o Reino Unido foi o país mais vezes utilizado como EMR, com 16 dos 41 pedidos, seguido da França e da Dinamarca com 7, Alemanha e Bélgica com 5 e por último a Irlanda com 1. Por sua vez, o Luxemburgo foi

¹ Cfr. COM (82) 787 final, *op. cit.*

o país que mais vezes recebeu pedidos de reconhecimento de AIM concedidas por outros Estados membros, o que se pode justificar pela reduzida dimensão do mercado, com 37 dos 41 pedidos feitos, seguido da Noruega com 35, da Bélgica com 33, Itália e Dinamarca com 28, Alemanha com 25, Irlanda com 24, Reino Unido com 18, França com 15 e Grécia com 12¹. Os 253 pedidos de reconhecimento resultaram em 175 autorizações e 63 recusas definitivas².

A Diretiva 75/319/CEE não procurava proceder a uma harmonização de procedimentos, mas antes estabelecer um mecanismo de avaliação facilitado, alicerçado no reconhecimento mútuo das avaliações entre os Estados membros, que podia ser acionado sempre que o requerente quisesse comercializar o medicamento em cinco ou mais Estados membros.

A Comissão acreditava que a harmonização podia ser alcançada através do diálogo e da experiência adquirida no seio do CPMP³ e que o Mercado Único de medicamentos podia ser uma realidade através do reconhecimento mútuo das decisões entre os Estados membros.

Esta mesma diretiva previa no art.º 12º um procedimento semelhante de resolução de divergências entre os Estados membros em relação à autorização, suspensão ou retirada do mercado de uma especialidade farmacêutica, mesmo que não tivesse sido submetida a avaliação via Procedimento CPMP. Pretendia-se deste modo que todas as discussões relativas a medicamentos passassem pelo Comité, favorecendo assim a tomada de decisões a nível comunitário e estimulando o conhecimento técnico-científico em matéria de medicamentos, que depois era levado para as autoridades reguladoras nacionais. Seguindo a mesma linha orientadora, o art.º 33º instituiu que todas as medidas tomadas a nível nacional e que estivessem relacionadas com a autorização de comercialização, deviam ser levadas ao conhecimento do Comité.

Para isso criou-se um modelo de notificação ao Comité (Anexo III), que passou a ser usado por todas as autoridades reguladoras dos Estados membros a partir de Julho de 1980, ao mesmo tempo que se criou uma rede de correspondentes nacionais, com quem o comité comunicaria sempre que houvesse uma questão relacionada com medicamentos, especialmente em casos de emergência. Com esta ferramenta, o Comité

¹ Cfr. COM (88) 143 final, *op.cit.*

² Os outros 15 pedidos estavam, à data de elaboração do relatório de 1988, a aguardar resposta dos requerentes às objeções e pedidos de informação adicional colocados pelos Estados membros.

³ BAUSCHKE, Rafael- **The Effectiveness of European Regulatory Governance: The Case of Pharmaceutical Regulation**, *op.cit.*, p. 118.

conseguia criar uma rede de informação sobre medicamentos entre os Estados membros, uma espécie de base de dados que tratava matérias como a introdução de novos medicamentos no mercado, recusas de AIM, suspensões de comercialização e retiradas do mercado.

No entanto, mais uma vez, a estratégia implementada fracassou. Os estados membros continuavam a mostrar relutância em perder autonomia na avaliação de medicamentos e não havia um reconhecimento mútuo das autorizações entre eles, posição reforçada pelo carácter não vinculativo dos pareceres do CPMP:

“Esto há sido una constante en la historia del Derecho farmacéutico europeo. La estrategia de la armonización y el mutuo reconocimiento fracasó: “the member state’s agencies did not recognise each other’s authorisations or the scientific opinions of the expert committee, but preferred to evaluate the respective products on their own””¹

Do outro lado, a própria Indústria Farmacêutica não se mostrava interessada em recorrer a este procedimento, pois não o considerava útil para atingir os seus objetivos que passavam, nomeadamente, pela implementação de um mercado de medicamentos de dimensão comunitária. Na opinião da indústria a resolução do problema passava pela instituição de um procedimento assente num “verdadeiro sistema de reconhecimento mútuo das autorizações nacionais pelos Estados membros”².

Assim, nos anos 80 são publicadas várias diretivas com o objetivo de melhorar os procedimentos estabelecidos pelas diretivas anteriores e que ao mesmo tempo vão refletir o desenvolvimento técnico-científico em matéria de medicamentos.

¹KRAPOHL, Sebastian – Risk regulation in the Single Market. The Governance of Pharmaceuticals and Foodstuffs in the European Union *cit. por* SÁENZ, Francisco Miguel Bombillar – Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la unión europea, *op. cit.*, p. 116.

² Já para as associações europeias representativas dos interesses dos consumidores, a solução passava por um sistema de autorizações comunitárias da responsabilidade de um “*bureau*” europeu. Cfr. CAVACO, António C. C. - **A Construção da Europa do Medicamento. Um desafio do Mercado Único**. Porto: Ordem dos Farmacêuticos, 1992, p. 132.

5.1.2. O Procedimento Multiestados e a criação de um modelo europeu de RCM (anos 80 do século XX)

Em estreita ligação com a Diretiva 75/319/CEE encontra-se a Diretiva 83/570/CEE do Conselho, de 26 de outubro de 1983¹ que vem dar início a uma nova fase no que diz respeito ao reconhecimento das avaliações entre os Estados membros.

Esta diretiva foi de extrema importância no processo de construção da Europa do Medicamento. Desde logo por aprofundar várias disposições estabelecidas pelas diretivas anteriores, com vista à harmonização administrativa e técnico-científica, mas sobretudo por adaptar a legislação existente ao progresso técnico-científico em matéria de avaliação de medicamentos, garantindo a qualidade, segurança e eficácia dos mesmos, ainda que o tenha feito dum ponto de vista preventivo, em vez de interventivo. Para além de estabelecer um modelo europeu do Resumo das Características do Medicamento (RCM), especificando as informações de natureza farmacêutica e clínica a que devia obedecer (art.º 1º), veio introduzir novas especificações na documentação a anexar ao pedido de AIM, nomeadamente no que respeita aos ensaios físico-químicos, biológicos ou microbiológicos, cuja apresentação passa a obedecer à seguinte estrutura:

Parte I. Ensaio físico-químico, biológico ou microbiológico da especialidade farmacêutica

- A. Composição qualitativa e quantitativa dos componentes;
- B. Descrição do modo de preparação;
- C. Controlo das matérias-primas, inscritas ou não numa Farmacopeia e características físico-químicas suscetíveis de modificar a biodisponibilidade;
- D. Controlo dos produtos intermédios;
- E. Controlos do produto acabado, nomeadamente as características gerais das diversas formas farmacêuticas, identificação e dosagem dos princípios ativos e excipientes, bem como ensaios de inocuidade;
- F. Ensaio de estabilidade.

¹ Diretiva 83/570/CEE do Conselho. *op.cit*

Parte II. Ensaios toxicológicos e farmacológicos

Capítulo I – Condução dos Ensaios (toxicidade, toxicidade fetal, exame da função reprodutora, poder mutagénico, poder cancerígeno, farmacodinamia e farmacocinética);

Capítulo II – Apresentação das informações e documentos

Parte III. Ensaios clínicos

Capítulo I – Condução dos ensaios;

Capítulo II – Apresentação das informações e documentos de farmacologia clínica (farmacologia humana e biodisponibilidade), clínica e outras considerações de ordem geral;

Capítulo III – Instrução do pedido de autorização de colocação no mercado

Relativamente ao Procedimento CPMP, cuja designação foi alterada para Procedimento Multiestados, a experiência revelava a inoperância do sistema de reconhecimento entre os Estados membros, como analisámos na Tabela 1. O fracasso do procedimento manifestava-se pela falta de cumprimento dos prazos pelas autoridades nacionais, pelo não reconhecimento das avaliações feitas por outros Estados membros, mas também pela falta de interesse da indústria em recorrer a este procedimento, provocada, muito provavelmente pelo facto de ser necessário submeter o pedido em pelo menos seis Estados membros¹.

No entender da Comissão Europeia, a reforma do procedimento devia assentar primeiro que tudo na harmonização técnico-científica. Isto é, desde que um medicamento fosse autorizado e comercializado de acordo com as normas europeias em matéria de medicamentos, harmonizadas entre os Estados membros, devia ser admitido nos mercados dos demais Estados membros, salvo exceções que deveriam ser analisadas pelo CPMP.

¹ GARDNER, John S. - The European Agency for the Evaluation of Medicines and European Regulation of Pharmaceuticals, *op. cit.*

Por forma a melhorar o procedimento e após proposta da Comissão, foi aprovada a referida Diretiva 83/570/CEE, que introduziu importantes alterações ao procedimento:

- O limite mínimo de Estados membros envolvidos passou a ser de dois, em vez de cinco;
- O pedido passa a ser feito diretamente pelo requerente aos Estados membros envolvidos;
- O CPMP deixa de coordenar o processo inicial. Esta responsabilidade transita para o titular de AIM e a função de coordenação do CPMP só tem lugar depois de os Estados membros envolvidos receberem o pedido;
- O titular de AIM comunica a sua intenção diretamente ao CPMP;
- Os Estados membros envolvidos, à hora de decidir sobre o pedido de AIM, têm de ter em consideração a AIM inicial;
- É dada possibilidade de defesa ao titular de AIM, em caso de recusa de AIM.

O ‘novo’ Procedimento Multiestados (Anexo IV) tinha lugar sempre que o titular de uma AIM válida num Estado membro pretendesse ver essa autorização reconhecida em pelo menos outros dois Estados membros.

Para isso o interessado submetia nos EME um dossier de AIM atualizado de acordo com as diretivas europeias em vigor, ao mesmo tempo que comunicava o início do procedimento ao CPMP e ao EMR. Pretendia-se assim, que os EME tivessem em consideração a autorização inicial e a reconhecessem como válida.

O CPMP notificava, então, todos os Estados membros, fazendo referência ao nome do produto, ao país que tinha concedido a autorização original e à lista de países envolvidos no processo. Todos os relatórios de avaliação do medicamento elaborados pelo EMR eram enviados ao CPMP e às autoridades competentes dos EME. Depois de todos os Estados membros acusarem a recepção de pedido válido, tinha início o período de avaliação do processo.

Os EME tinham 120 dias para reconhecer a autorização inicial ou levantar objeções devidamente justificadas. Sempre que se levantassem objeções ao reconhecimento da AIM original, o CPMP era chamado a intervir, elaborando um

parecer consultivo, não vinculativo, com base nos motivos de recusa da autorização, no prazo de 60 dias¹.

Após recepção do parecer do CPMP, os EME tinham 60 dias para emitir a decisão final, de forma independente e autónoma. A decisão era então comunicada ao CPMP e ao requerente.

À semelhança do que acontecia anteriormente, o CPMP intervinha também nos casos em que os Estados membros não concordassem em matérias relacionadas com a suspensão ou retirada de medicamentos do mercado, mesmo que não tivessem sido autorizados via Procedimento Multiestados.

Pela análise dos relatórios da Comissão sobre o funcionamento do CPMP, entre 1991 e 1993², concluímos que os dados estatísticos relativamente aos pareceres do CPMP, às autorizações reconhecidas e à recusa de reconhecimento, não correspondem à análise dos dados feita posteriormente pela mesma instituição. Por esse motivo, optámos por não apresentar os dados disponibilizados pela Comissão nesses relatórios, sob a forma de tabela, como fizemos para o Procedimento CPMP, mas antes basear-nos na análise feita pela própria Comissão.

Da análise do relatório de 1991 conclui-se que, à semelhança do que tinha acontecido para o Procedimento CPMP, todos os pedidos efetuados deram lugar à intervenção do CPMP. Até Outubro de 1990 foram feitos 142 pedidos, 122 dos quais deram início ao procedimento em si. Destes, 100%, ou seja, 122 pedidos deram lugar à intervenção do CPMP, justificada pelas objeções levantadas por um ou mais Estados membros. Dos 92 pareceres emitidos pelo CPMP até Outubro 1990, 83 foram positivos, ainda que nem todos tenham sido aprovados por unanimidade.

Como podemos concluir por estes dados, o Procedimento Multiestados mostrou ser muito mais atraente para a indústria farmacêutica do que o anterior procedimento, com 142 pedidos em cerca de 3 anos, contra 41 pedidos via Procedimento CPMP em 8 anos.

¹ Este prazo podia ser prolongado se o titular de AIM desejasse responder, por escrito ou via audição no CPMP às objeções dos Estados membros.

² Commission of the European Communities - COM (91) 39 final. Report from the Commission to the Council on the activities of the Committee for Proprietary Medicinal Products; Commission of the European Communities - SEC (93) 771. Report on the Operation of the Committee for Proprietary Medicinal Products in 1991 and 1992.

À semelhança do que acontecia para o Procedimento CPMP, o Reino Unido e a França foram os dois países que mais vezes funcionaram como EMR. Isto é, eram os eleitos dos requerentes para obtenção de AIM nacional que depois servia de base ao reconhecimento mútuo.

Isto pode refletir o reconhecimento da competência técnico-científica das respetivas autoridades reguladoras ao nível da avaliação propriamente dita, mas, do ponto de vista da Indústria Farmacêutica, reflete muito provavelmente a rapidez de avaliação e o cumprimento dos prazos definidos pelas respetivas legislações nacionais¹.

No que respeita ao levantamento de objeções, é de referir que o Luxemburgo foi o país que menos objeções levantou, tendo reconhecido todas as autorizações originais, com exceção das que originaram pareceres negativos por parte do CPMP. No outro extremo estava a Itália que levantou objeções em 93% dos pedidos e a Noruega em 92% dos pedidos².

Apesar de se notar um esforço dos Estados membros no reconhecimento mútuo das avaliações, com menor número de recusas do que no Procedimento CPMP³, a verdade é que o principal obstáculo à implementação de procedimentos ditos comunitários mantinha-se, com o levantamento de objeções para todos os pedidos, o que pode ser visto como uma forma de proteção dos mercados internos dos Estados membros. As razões apontadas eram diversas e iam desde a soberania dos Estados membros até ao incumprimento de determinados requisitos administrativos, passando pela falta de uma base legal de âmbito nacional, que remetesse a responsabilidade para o Estado membro original.

¹ Esta especificidade do procedimento, que se mantém nos dias de hoje, acabou por levar a uma concorrência interagências. Quanto menor o tempo de aprovação de um novo medicamento, maior a probabilidade de a agência ser escolhida com EMR, o que do ponto de vista económico interessa muito às agências, pois grande parte do seu financiamento tem origem precisamente nas taxas pagas pela Indústria Farmacêutica. Cfr. ABRAHAM, John; LEWIS, Graham - Harmonising and competing for medicines regulation: how healthy are the European Union's systems of drug approval?, *op.cit.*, p. 1659.

² Por este motivo, o CPMP adotou em 1989 um conjunto de ações que pretendiam promover a resolução das objeções levantadas e melhorar o procedimento em si: 1) A partir de Fevereiro de 1988 os requerentes tinham de responder por escrito às objeções levantadas e tinham de fazer chegar essa informação ao CPMP até 30 dias antes de o processo ser avaliado pelo CPMP; 2) A partir de Maio de 1988 o CPMP definiu a realização de uma reunião entre os relatores dos EME, prévia à reunião formal do CPMP. Nesta reunião os EME avaliavam as objeções levantadas e as respostas dadas pelo requerente; 3) A partir de Maio de 1989 o CPMP definiu que todos os pareceres positivos seriam acompanhados do RCM elaborado de acordo com as diretivas europeias em matéria de medicamentos; 4) Em Novembro de 1989 foi clarificado o papel do relator do Procedimento Multiestados.

³ Commission of the European Communities - SEC (93) 771, *op. cit.*

Da análise do relatório da Comissão de 1993¹ conclui-se que o CPMP emitiu, até ao final de 1992, 184 pareceres dos quais 171 foram favoráveis e os restantes 13 desfavoráveis. Só no período entre 1991 e 1992 foram feitos 126 pedidos, dos quais 119 deram início ao procedimento em si, o que demonstra o crescimento exponencial do interesse da Indústria Farmacêutica pelo Procedimento Multiestados quando comparado com o Procedimento CPMP.

No entanto, apesar dos melhoramentos feitos e do maior interesse da indústria por este procedimento, a verdade é que também esta tentativa de estimular o reconhecimento das avaliações fracassou. Não bastava que a Indústria Farmacêutica tivesse interesse no procedimento, era também necessário que os Estados membros reconhecessem as avaliações entre eles. O problema começava logo no carácter não vinculativo dos pareceres do CPMP, deixando o poder de decisão sob a responsabilidade e autonomia dos Estados membros.

5.1.3. A necessidade de efetivar a criação do Mercado Único e a implementação do Procedimento de Concertação (anos 80 do século XX)

É neste contexto que se chega ao final dos anos 80 que têm como pano de fundo a decisão do Conselho de pôr em prática e efetivar o Mercado Único europeu e cujo plano de ação foi corporizado no Ato Único Europeu² (AUE , 1986) e no Livro Branco, que definia um conjunto de medidas que era necessário tomar para que se conseguisse alcançar o Mercado Único em 1992.

É também nesta década que vários países aderem à CEE, nomeadamente Portugal e Espanha. O alargamento da comunidade levantava novos desafios, o que se repercutiu necessariamente na política do medicamento a nível europeu. Todas estas questões, associadas à relativa inoperância do Procedimento Multiestados, começavam por esta altura a reforçar a necessidade de proceder a uma profunda reforma do sistema existente.

A primeira medida tomada como resposta à necessidade de concluir a realização do mercado interno, também no que respeita às especialidades farmacêuticas, foi feita

¹ *Idem, ibidem.*

² **Acto Único Europeu.** JO nº L169, de 29 de junho de 1987.

pela Diretiva 87/22/CEE do Conselho, de 22 de dezembro de 1987¹ que deu um passo em frente em direção aos procedimentos comunitários de avaliação de medicamentos². De acordo com esta diretiva, as autoridades nacionais tinham obrigatoriamente de recorrer ao CPMP nos casos em que estivesse em causa a avaliação de medicamentos de alta tecnologia, em especial os biotecnológicos. Esta posição da Comunidade faz sentido se atendermos ao facto de que estes medicamentos resultam de longos e dispendiosos programas de I&D, pelo que a sua disponibilização no mercado só faz sentido para a indústria dentro de uma perspetiva de mercado alargado. Para além disso, sendo esta uma matéria nova do ponto de vista técnico-científico, as agências reguladoras nacionais podiam não dispor das mais recentes infraestruturas técnicas, científicas e humanas necessárias à avaliação deste tipo de medicamentos.

Neste contexto e em linha com a política traçada pelo AUE de efetivar a criação de um Mercado Único europeu até 1992, foi criado um mecanismo comunitário de concertação – Procedimento de Concertação (Anexo V) – que precedia as avaliações nacionais de medicamentos de alta tecnologia, em especial os biotecnológicos e que mais tarde, ainda no final dos anos 80 do século XX, foi alargado aos medicamentos imunológicos, derivados do plasma e sangue humanos e aos radiofármacos. Isto porque, no entender da Comissão Europeia, só seria possível favorecer a investigação, produção e distribuição destes medicamentos numa perspetiva de mercado alargado.

O Procedimento Multiestados e o Procedimento de Concertação, apesar de não poderem ser considerados verdadeiramente europeus, pelo facto de o poder de decisão não estar centralizado a nível europeu, foram muito importantes do ponto de vista técnico-científico. Sendo o CPMP constituído por representantes dos Estados membros, que reuniam periodicamente em Bruxelas para discutir as questões técnico-científicas

¹Conselho - Diretiva 87/22/CEE do Conselho, de 22 de dezembro de 1986 relativa à aproximação das medidas nacionais respeitantes à colocação no mercado dos medicamentos de alta tecnologia, nomeadamente dos resultantes da biotecnologia. JO nºL15, de 17 de janeiro de 1987. p. 38-41.

² É ainda de referir a publicação da Conselho - Diretiva 87/19/CEE do Conselho, de 22 de dezembro de 1986 que modifica a Diretiva 75/318/CEE relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros sobre normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas. JO nº L15 de 17 de janeiro de 1987. p. 31-33. Esta diretiva criou um *Comité para a Adaptação ao Progresso Técnico das Diretivas Relacionadas com a Supressão dos Obstáculos Técnicos às Trocas Intracomunitárias no Setor das Especialidades Farmacêuticas*, que funcionava como um elo de ligação entre a Comissão e os Estados membros com o objetivo de estabelecer um procedimento rápido de adaptação ao progresso técnico das exigências em matéria de ensaios de medicamentos estipuladas pela Diretiva 75/318/CEE, modificada pela Diretiva 83/570/CEE. Para além disso estabeleceu as primeiras normas relativas às Boas Práticas de Laboratório.

resultantes da avaliação de medicamentos, foi criando um ambiente favorável para que os critérios de avaliação nacionais se aproximassem cada vez mais dos critérios de avaliação comunitários, com claro benefício para as autoridades reguladoras nacionais individualmente, mas também para o sistema comunitário como um todo¹.

A criação e implementação do Procedimento de Concertação visou três objetivos fundamentais:

- Aprofundar os mecanismos de avaliação comunitários, ao criar um procedimento comunitário obrigatório para determinados medicamentos;
- Garantir o mais elevado grau de defesa da Saúde Pública, pois o conhecimento técnico-científico existente ao nível das agências reguladoras nacionais podia não ser consentâneo com as exigências de avaliação da qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos;
- Favorecer e proteger a Indústria Farmacêutica, ao estabelecer para este tipo de medicamentos um mercado verdadeiramente comunitário e uma proteção de mercado de 10 anos.

Para além disso, a criação de um novo procedimento comunitário, acaba por demonstrar a inoperância e insuficiente resposta dada pelo Procedimento Multiestados, em vigor desde os anos 70 do século XX. Ao contrário do que acontecia neste tipo de procedimento, no Procedimento de Concertação, o parecer do CPMP precedia as decisões nacionais e obrigava os Estados-membros a desenvolver ações de concertação no seio do Comité. Com a criação deste procedimento, as questões relativas à qualidade, segurança e eficácia passam a ser discutidas a um nível supranacional. Esta nova dinâmica favorecia a capacidade técnico-científica das agências reguladoras nacionais, permitindo fundamentar a tomada de decisão a nível nacional, ainda que as decisões do Comité continuassem a não ser vinculantes para os Estados membros.

O Procedimento de Concertação tinha lugar quando um Estado membro recebia um pedido de AIM para um medicamento abrangido pelo anexo da Diretiva 87/22/CEE

¹ SILVA, J.A. Aranda da - **A Europa do Medicamento Ano 2000 O Futuro Já Começou**, *op. cit.*

(partes A e B¹). Nesta situação, o referido Estado membro solicitava o parecer do CPMP e atuava como relator do processo, fornecendo todas as informações úteis para a avaliação do medicamento. Paralelamente o requerente tinha de enviar um exemplar do processo ao CPMP e aos EME, incluindo o RCM e os relatórios dos peritos (analítico, farmacotoxicológico e clínico). Todos os relatórios de avaliação tinham de ser transmitidos ao Comité pelas autoridades dos Estados membros e pelo requerente. Depois de rececionado o pedido, o CPMP tinha 90 dias para elaborar o seu parecer. Recebido o parecer, os Estado membros tinham 30 dias para se pronunciarem sobre o seguimento a dar ao parecer do Comité.

O facto de o CPMP emitir os seus pareceres antes de os Estados membros apresentarem as suas objeções, acabava por facilitar e condicionar as decisões que estes pudessem adotar, evitando assim possíveis divergências. Ainda assim, é bom notar que os pareceres do CPMP continuavam a não ter força vinculativa, pelo que as autoridades reguladoras nacionais decidiam independente e autonomamente. A opinião favorável do comité facilitava a autorização, mas não era garante de tal.

“Apesar dos procedimentos não resultarem em decisões obrigatórias para os Estados Membros, o processo de discussão e procura de consensos entre os avaliadores foi ao longo do tempo produzindo resultados que se traduziam em decisões comuns a nível de cada Estado membro.”²

¹ **Parte A. Medicamentos resultantes dos seguintes processos biotecnológicos:**

- tecnologia de DNA recombinante;
- expressão controlada de genes que codificam para proteínas biologicamente activas em procariotas e eucariotas, incluindo células de mamíferos transformadas;
- métodos à base de hibridomas e de anticorpos monoclonais.

Parte B. Outros medicamentos de alta tecnologia:

- outros processos biotecnológicos que, na opinião da autoridade competente, constituem uma inovação importante;
- medicamentos cuja forma de administração original constitua, na opinião da autoridade competente, uma inovação importante;
- medicamentos contendo uma nova substância ou uma indicação inteiramente nova que, na opinião da autoridade competente, apresente grande interesse no plano terapêutico;
- medicamentos novos à base de radioisótopos que, na opinião da autoridade competente, apresentem grande interesse no plano terapêutico;
- medicamentos novos à base de radioisótopos que, na opinião da autoridade competente, constituam um avanço técnico importante, tais como a electroforese bidimensional em microgravidade.

² SILVA, J.A. Aranda da - **A Europa do Medicamento Ano 2000 O Futuro Já Começou**, *op. cit.*, p.16.

Dada a complexidade dos processos levados a cabo por este procedimento, foi criado um grupo de trabalho em 1986, *Biotechnology/Pharmacy*, com o objetivo de assessorar os relatores durante a avaliação científica do processo.

Ao contrário do que acontecia para o Procedimento Multiestados, no Procedimento de Concertação não havia uma autorização nacional que servisse de base ao procedimento. Isto fazia com que a avaliação do processo fosse realizada ao mesmo tempo por todos os Estados membros envolvidos no processo e liderada por um relator, escolhido pelo requerente, podendo mesmo selecionar mais do que um Estado membro para desempenhar esta função.

Outra diferença para o Procedimento Multiestados era que neste procedimento o requerente não tinha de submeter o pedido num número mínimo de Estados membros. Podia fazer o pedido num único Estado membro, mas todos os membros do CPMP tinham de receber pelo menos a parte I do dossier. Apesar desta premissa, a verdade é que por norma as empresas farmacêuticas optavam por submeter o pedido em todos os então 12 Estados membros. Ao contrário do que acontecia para o Procedimento Multiestados, em que havia uma clara preferência da Indústria Farmacêutica pelo Reino Unido e França, aqui a distribuição de relatores era mais uniforme.

Da análise dos relatórios da Comissão¹, entre 1 de Julho de 1987, quando a diretiva entrou em vigor, e 1990, foram feitos 30 pedidos de AIM que correspondem a 337 pedidos de autorização nacional. Dos 30 pedidos via Procedimento de Concertação, 24 correspondiam a medicamentos pertencentes às categorias definidas no Anexo A da Diretiva 87/22 e 6 às do Anexo B da mesma Diretiva. Até Outubro de 1990, período considerado para a elaboração do relatório da Comissão de 1991, o CPMP emitiu 11 pareceres ao abrigo deste procedimento². Refira-se também, que todos os pareceres foram positivos. Se isto podia refletir o desenvolvimento técnico-científico da Indústria Farmacêutica europeia e o seu investimento em I&D, capaz de disponibilizar novos medicamentos resultantes dos mais elevados conhecimentos técnico-científicos, a verdade é que este facto é justificado pela retirada dos pedidos pelos requerentes sempre que previam que o CPMP ia emitir um parecer negativo.

¹ COM (88) 143 final, *op.cit.*; COM (91)39 final, *op. cit.*

² Refira-se que um dos pareceres foi levado a cabo antes da implementação formal da diretiva como forma de testar o procedimento.

Se por um lado podemos partilhar da opinião da Comissão que considerava que esta posição refletia a responsabilidade da Indústria Farmacêutica em não comercializar medicamentos que não cumprissem os mais elevados padrões de qualidade, segurança e eficácia, na realidade também impedia que se discutissem, ao nível dos Estados membros, as razões que tinham levado ao parecer negativo do CPMP, com claro prejuízo para o conhecimento técnico-científico ao nível das agências reguladoras nacionais.

Os 11 pareceres emitidos pelo CPMP, correspondiam a 121 pedidos de autorização nacional. Destes, foram dadas, no período considerado, 79 AIM.

Da análise do relatório da Comissão de 1993¹ e que tem em consideração o período entre 1991 e 1992, concluímos que neste período deu-se início a 19 processos. Por comparação com o Procedimento Multiestados, o Procedimento de Concertação obteve melhores resultados, o que pode dever-se a essencialmente dois motivos. Por um lado, dado tratarem-se de medicamentos inovadores não existiam relatórios de avaliação anteriores, o que acabava por facilitar o consenso entre os estados membros. Por outro lado, o facto de o parecer do CPMP ser dado antes da avaliação nacional influenciava a tomada de decisão final ao nível dos Estados membros².

Como forma de adaptar a legislação existente em matéria de avaliação e controlo de medicamentos ao progresso técnico-científico, foi publicada a Diretiva 91/507/CEE, de 19 de julho de 1991³ que veio alterar o anexo da Diretiva 75/318/CEE, alterando consequentemente, a estrutura a que devia obedecer a apresentação dos dossiers de AIM:

¹ SEC (93) 771, *op. cit.*

² Broscheid, Andreas; Feick, Jürgen- **Towards a European FDA? The review of European pharmaceuticals authorization**, *op. cit.*, p.10.

³ Comissão Europeia - Diretiva 91/507/CEE da Comissão, de 19 de julho de 1991 que altera o anexo da Diretiva 75/318/CEE do Conselho, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos. JO n°L 270, de 26 de setembro de 1991. p. 32-52.

Parte I. Resumo do Processo

- A. Dados administrativos
- B. Resumo das Características do Medicamento
- C. Relatórios dos peritos;

Parte II. Ensaio químicos, farmacêuticos e biológicos dos medicamentos

- A. Composição qualitativa e quantitativa dos componentes
- B. Descrição e modo de preparação
- C. Controlo das matérias-primas
- D. Ensaio de produtos intermédios
- E. Ensaio do produto final
- F. Ensaio de estabilidade.

Parte III. Ensaio toxicológicos e farmacológicos

- A. Toxicidade
- B. Estudo da função reprodutora
- C. Toxicidade embrionária/fetal e perinatal
- D. Potencial mutagénico
- E. Potencial cancerígeno
- F. Farmacodinamia
- G. Farmacocinética
- H. Tolerância total

Parte IV. Documentação clínica

- A. Requisitos de carácter geral
- B. Execução dos ensaios
- C. Apresentação dos resultados
- D. Farmacologia clínica
- E. Biodisponibilidade/bio equivalência
- F. Eficácia e segurança clínicas
- G. Pedidos de autorização de comercialização em condições excepcionais
- H. Experiência pós comercialização

Os pedidos de AIM elaborados de acordo com este modelo ficaram conhecidos pelo formato NTA (*Notice to Applicants*). Estas normas são publicadas pela Comissão Europeia, em estreita colaboração com as autoridades nacionais com o objetivo de compilar e harmonizar os requisitos a cumprir pelos dossiers de AIM e fazem parte da publicação *The rules governing medicinal products in the European Union*¹. Esta compilação de informação relativa não só à legislação comunitária em matéria de avaliação de medicamentos, mas também à instrução dos processos surge pela primeira vez em 1978² num formato bem mais simples do que o atual. O formato atual, em volumes, foi publicado pela primeira vez em 1989³ sob a denominação *Rules Governing Medicinal Products in the European Community*.

Com as necessárias adaptações, resultantes da evolução regulamentar, legislativa e administrativa, podem ser encontradas atualmente na publicação da Comissão com o mesmo nome, constituída por vários volumes. Os volumes 1 e 5 incluem a legislação comunitária em matéria de medicamentos de uso humano e veterinário, respetivamente. Os restantes volumes contêm as diretrizes/notas explicativas emanadas pela Comissão e pelos comités científicos que constituem a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e versam vários assuntos afetos à regulamentação do circuito do medicamento na Europa, desde a I&D até à distribuição de medicamentos, passando pelo fabrico e autorização de comercialização. O Vol.2, *Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use*, inclui um conjunto de diretrizes relacionadas com os procedimentos regulamentares de registo de medicamentos.

É também nesta fase que se começam a discutir, ao nível da comunidade, as questões relativas à harmonização dos preços e comparticipações. Como já referimos, a existência de diferentes tradições políticas, sociais e económicas, cuja influência foi determinante no estabelecimento dos sistemas de saúde e de segurança social, e a relutância dos Estados membros em perder autonomia nesta área nunca permitiram o estabelecimento de uma norma comum. Ainda assim, e por influência da Indústria Farmacêutica europeia, a Comunidade adotou a chamada Diretiva de Transparência,

¹ Disponível em http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm.

² European Commission - **The rules governing medicaments in the European Community**. 1978.

³ Ver Comissão Europeia - COM (91) 39 Final, *op. cit.*

Diretiva 89/105/CEE, de 21 de dezembro de 1988¹ que veio harmonizar e tornar mais claros os procedimentos a ter em conta na formação de preços e na inclusão de medicamentos nas listas de participação.

Assim, no final da 1ª fase da Europa do Medicamento estávamos perante a existência de dois procedimentos de avaliação de medicamentos ditos comunitários: o Procedimento Multiestados, válido quando o requerente solicitava o reconhecimento de uma AIM, concedida por um Estado membro, a pelo menos outros dois Estados membros e o Procedimento de Concertação, obrigatório para os medicamentos de alta tecnologia. Ambos os procedimentos tinham por base os pareceres do CPMP, ainda que a decisão última fosse da responsabilidade e autonomia das autoridades reguladoras nacionais, uma vez que os pareceres do CPMP eram pareceres consultivos e não vinculativos.

Esta dinâmica de avaliação permitia que os peritos nacionais discutissem entre si as questões técnico-científicas que resultavam das avaliações conjuntas, com o consequente enriquecimento que depois era levado para as agências reguladoras nacionais e aplicado não só aos procedimentos ditos comunitários, mas também aos procedimentos de avaliação nacionais.

¹Conselho - Directiva 89/105/CEE do Conselho, de 21 de dezembro de 1988 relativa à transparência das medidas que regulamentam a formação do preço das especialidades farmacêuticas para uso humano e a sua inclusão nos sistemas nacionais de seguro de saúde. JO N° L40, de 11 de fevereiro de 1989. p. 8-11.

Tabela 2: Principais atos normativos publicados no período 1965 – 1990.

PRINCIPAIS ATOS PUBLICADOS NO PERÍODO 1965 – 1990	
Diretiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de janeiro de 1965	Aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas.
Diretiva 75/318/CEE do Conselho, de 20 de maio de 1975	Aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas.
Diretiva 75/319/CEE do Conselho, de 20 de maio de 1975	Aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas.
Decisão 75/320/CEE, de 20 de maio de 1975	Institui um Comité Farmacêutico.
Diretiva 78/420/CEE do Conselho, de 2 de maio de 1978	Modificação da Diretiva 75/319/CEE relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas sobre especialidades farmacêuticas.
Diretiva 83/570/CEE do Conselho, de 26 de outubro de 1983	Modificação das Diretivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas sobre especialidades farmacêuticas.
Diretiva 87/19/CEE do Conselho, de 22 de dezembro de 1986	Modifica a Diretiva 75/318/CEE relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros sobre normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas.
Diretiva 87/21/CEE do Conselho, de 22 de dezembro de 1986	Altera a Diretiva 65/65/CEE relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas.
Diretiva 87/22/CEE do Conselho, de 22 de dezembro de 1986	Aproximação das medidas nacionais respeitantes à colocação no mercado dos medicamentos de alta tecnologia, nomeadamente dos resultantes da biotecnologia.
Diretiva 89/341/CEE do Conselho, de 3 de maio de 1989	Modifica as Diretivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas sobre especialidades farmacêuticas.
Diretiva 89/342/CEE, de 3 de maio de 1989	Alarga o âmbito de aplicação das Diretivas 65/65/CEE e 75/319/CEE e que estabelecem disposições complementares para os medicamentos imunológicos que consistam em vacinas, toxinas ou soros e alérgenos.
Diretiva 89/343/CEE de 3 de maio de 1989	Amplia o âmbito de aplicação das Diretivas 65/65/CEE e 75/319/CEE e prevê disposições complementares para os medicamentos radio-farmacêuticos.
Diretiva 89/381/CEE do Conselho, de 14 de junho de 1989	Alarga o âmbito de aplicação das Diretivas 65/65/CEE e 75/319/CEE relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas e que prevê disposições especiais para os medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos.
Diretiva 92/25/CEE do Conselho de 31 de março de 1992	Relativa à distribuição por grosso dos medicamentos para uso humano.
Diretiva 92/26/CEE do Conselho de 31 de março de 1992	Relativa à classificação dos medicamentos para uso humano.
Diretiva 92/27/CEE do Conselho de 31 de março de 1992	Relativa à rotulagem e bula dos medicamentos para uso humano.
Diretiva 92/28/CEE do Conselho de 31 de março de 1992	Relativa à publicidade dos medicamentos para uso humano.

5.2. A 2ª Fase da Europa do Medicamento (1990 – 2000). Institucionalização do Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos

Apesar dos passos dados na 1ª fase em direção à harmonização técnica e científica, a verdade é que não existia um verdadeiro reconhecimento das avaliações entre os Estados membros, o que comprometia o estabelecimento do Mercado Único de medicamentos, o grande objetivo de criação e estabelecimento da Europa do Medicamento.

No final dos anos 80 e nos anos 90 do século XX assistimos a várias alterações políticas ao nível da Comunidade. O AUE publicado em 1986 e que entrou em funcionamento em 1987, consubstanciou uma profunda revisão dos Tratados Europeus com o grande objetivo de efetivação do Mercado Único de mercadorias. Já os Tratados de Maastricht (1992) e de Amesterdão (1997) representam o abandono da política europeia do domínio estritamente económico, para se lançar também no domínio social.

Em linha com as políticas comunitárias traçadas no final dos anos 80 e início dos anos 90, mais precisamente a efetivação do Mercado Único, objetivo central do AUE, durante a Presidência Portuguesa do Conselho Europeu de 1992 foram aprovadas uma série de diretivas designadas no seu conjunto por “uso racional do medicamento” e que estabeleceram normas comunitárias quanto classificação¹, rotulagem e folheto informativo², publicidade³ e distribuição de medicamentos⁴ e que espelham, pela primeira vez, a preocupação da comunidade para com a defesa dos interesses dos consumidores, nomeadamente no que respeita à informação⁵.

¹ Conselho - Diretiva 92/26/CEE do Conselho de 31 de março de 1992 relativa à classificação dos medicamentos para uso humano. JO nº L113 de 30 de abril de 1992. p. 5-7.

² Conselho - Diretiva 92/27/CEE do Conselho de 31 de março de 1992 relativa à rotulagem e bula dos medicamentos para uso humano. JO nº L113 de 30 de abril de 1992. p. 8-12.

³ Conselho - Diretiva 92/28/CEE do Conselho de 31 de março de 1992 relativa à publicidade dos medicamentos para uso humano. JO nº L113 de 30 de abril de 1992. p. 13-18.

⁴ Conselho - Directiva 92/25/CEE do Conselho de 31 de março de 1992 relativa à distribuição por grosso dos medicamentos para uso humano. JO nº L113 de 30 de abril de 1992. p. 1-4.

⁵ Refira-se também nesta altura a publicação da Diretiva comunitária sobre medicamentos homeopáticos. Ainda que não seja do âmbito deste trabalho analisar a questão jurídica e regulamentar destes medicamentos, não se deve descurar a importância da sua regulamentação. Desde logo pelo elevado consumo que apresentam nalguns países comunitários, mas também pela necessidade de se estabelecerem normas quanto a estes medicamentos, desde uma perspectiva de mercado global. Cfr. Conselho - Directiva 92/73/CEE do Conselho, de 22 de setembro de 1992 que alarga o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE, relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e

A Presidência Portuguesa do Conselho Europeu de 1992 representa, na realidade, um marco decisivo na história da Europa do Medicamento. Para além das diretivas relacionadas com o “uso racional do medicamento”, é durante a Presidência Portuguesa que se alcança finalmente o consenso quanto à estrutura do “novo” Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos.

Perante a inoperância dos Procedimentos de Concertação e Multiestados, criados durante a 1ª fase, com o estabelecimento de um prazo limite de execução do Mercado Único europeu para 1992 e atendendo à necessidade de defender a posição da Indústria Farmacêutica dentro de uma perspetiva de desenvolvimento terapêutico e económico, estava claro que era necessário proceder a uma revisão do sistema existente e que essa revisão teria de passar por um reforço da dimensão comunitária em detrimento da avaliação nacional.

Apesar das novas políticas comunitárias de defesa dos interesses dos consumidores em geral e dos doentes em particular, a verdade é que os grandes atores do processo de europeização do medicamento nesta fase foram a Indústria Farmacêutica e as agências reguladoras nacionais¹. O objetivo de criação e implementação de um verdadeiro Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos continuava a ser liderado por interesses económicos e não pela defesa da Saúde Pública, situação que só vai mudar no início do século XXI, como veremos no ponto 5.3.

Assim, em 1988 a Comissão Europeia iniciou um extenso processo de consulta aos vários interessados do setor, nomeadamente aos Estados membros, às associações representantes da Indústria Farmacêutica europeia, aos organismos representativos dos consumidores e às associações profissionais, que culmina com a publicação da comunicação da Comissão intitulada *Futuro sistema para a livre circulação de medicamentos na Comunidade Europeia*². As propostas apresentadas pela Comissão

administrativas respeitantes aos medicamentos e que estabelecem disposições complementares para os medicamentos homeopáticos. JO nº L297 de 13 de outubro de 1992. p. 8-11.

¹ Cfr. ABRAHAM, John; LEWIS, Graham - Harmonising and competing for medicines regulation: how healthy are the European Union's systems of drug approval?, *op.cit.*, p. 1656.

² Comissão Europeia - COM (90) 283 final. Futuro Sistema de Livre Circulação de Medicamentos na Comunidade Europeia. Proposta de Diretiva (CEE) do Conselho que altera as Diretivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE respeitantes a especialidades farmacêuticas. Proposta de Diretiva (CEE) do Conselho que revoga a Diretiva 87/22/CEE relativa à aproximação das medidas nacionais relativas à colocação no mercado dos medicamentos de alta tecnologia, nomeadamente dos resultantes da biotecnologia. Proposta de Regulamento (CEE) do Conselho que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e institui uma Agência

passavam pela criação de uma agência europeia de avaliação de medicamentos, pela criação de um procedimento de avaliação centralizado e pelo reforço das competências comunitárias no que respeita ao reconhecimento das autorizações de comercialização de medicamentos entre os Estados membros.

O modelo de agência inicialmente discutido baseava-se num modelo centralizado, ao estilo *Federal Food and Drug Administration* (FDA)¹, o que levou desde logo à oposição de vários Estados membros que não queriam perder autonomia e poder na avaliação de medicamentos. Após várias reuniões, discussões, emendas² e sugestões, foi durante a Presidência Portuguesa, numa reunião no Centro Cultural de Belém, que os Estados membros chegaram finalmente a acordo sobre o modelo de funcionamento da Agência. Ficou decidido que a sua estrutura se iria basear num modelo descentralizado, assente em três grandes pilares: as agências reguladoras nacionais³, a Comissão Europeia e a própria Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA).

As discussões geradas à volta da criação da Agência não foram só no que respeita ao seu modelo de funcionamento, estrutura organizativa, funções, competências e poderes. Também a sua localização gerou alguma discussão. Vários Estados membros

Europeia de Avaliação dos Medicamentos. Proposta de Diretiva (CEE) do Conselho que altera as Diretivas 81/851/CEE e 81/852/CEE respeitantes aos medicamentos veterinários. JO n° C330, de 31 de dezembro de 1990.

¹ Silva, J.A. Aranda da - **A Europa do Medicamento Ano 2000 O Futuro Já Começou**, *op.cit.*

² Uma das emendas feitas foi a alteração da base jurídica da proposta. A 1ª proposta de Regulamento da Comissão (1990) baseava-se no art.º 100º do AUE. José-Luis Valverde, como relator do Parlamento Europeu, propôs a sua alteração para o art.º 235º, que assinalava que o Conselho Europeu podia, por unanimidade, aprovar uma norma desde que a considerasse necessária e coerente com os objetivos do Tratado. A segunda emenda apresentada foi a alteração do instrumento jurídico. Em vez de Diretiva propôs-se a apresentação sob a forma de Regulamento, que na opinião do proponente, José-Luis Valverde, é o instrumento jurídico 100% comunitário. Para um estudo mais aprofundado sobre o processo legislativo acerca desta matéria Cfr. Valverde, José Luis- "El estatuto jurídico del medicamento en la unión europea" In **España y Europa, hacia un ideal sanitario común**, *op.cit.*; VALVERDE, José Luis - El debate legislativo sobre la creación de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos. **Cuadernos de Derecho Europeo Farmacéutico**. I: 1 (1995), p.139-190.

³ Krapohl afirma que um modelo baseado em agências reguladoras nacionais contribuiu eficazmente para a implementação do mercado único. Em KRAPOHL, Sebastian – Thalidomide, BSE and the single market: An historical-institutionalist approach to regulatory regimes in the European Union, *op.cit.*, o autor defende que um dos motivos de sucesso da Europa do medicamento, quando comparado com a regulação europeia em matéria de alimentos, foi precisamente a arquitetura em rede alicerçada nas agências reguladoras nacionais: "...the existence of national regulatory authorities has had a significant influence on the establishment and regulation of a single market. National regulatory authorities can act as stakeholders, which may be an obstacle against a single market, but once a single market is set up, they also ensure a high commitment to health and consumer protection.", p.27.

concorreram para alocar a agência, entre eles, Portugal¹. No entanto, numa reunião entre os Chefes de Estado e de Governo, em outubro de 1993, decidiu-se que esta agência iria ficar sediada em Londres² e que Lisboa seria a cidade europeia sede do Observatório Europeu das Drogas e da Toxicodependência (OEDT, EMCDDA da sigla inglesa)³.

Estavam assim lançadas as bases do Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos, que, no que respeita aos medicamentos de uso humano⁴, foi corporizado nos seguintes atos legislativos:

- Diretiva 93/39/CEE, de 14 de junho de 1993 que altera as Diretivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE⁵;
- Diretiva 93/41/CEE, de 14 de junho de 1993 que revoga a Diretiva 87/22/CEE, relativa à aproximação das medidas nacionais respeitantes à colocação no mercado dos medicamentos de alta tecnologia, nomeadamente dos resultantes da biotecnologia⁶;
- Regulamento (CEE) n° 2309/93 do Conselho de 22 de julho de 1993 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização

¹ Na altura em que se escrevem estas palavras e na sequência da saída do Reino Unido da União Europeia (Brexit), Portugal volta a concorrer a sede da Agência Europeia do Medicamento. Detalhes da candidatura disponíveis em www.emainporto.eu.

² HORTON, Richard - London bids for European drug agency. **The Lancet**. 341: 8855 (1993), p.1275. Horton refere que esta escolha se baseou na importância da indústria farmacêutica do Reino Unido, na aposta feita em I&D, na eficiência demonstrada pela *Medicines Control Agency* (1989) e na rede de comunicações que Londres disponibiliza.

³ Criado por Regulamento (CE) n° 302/93. Ver <http://www.emcdda.europa.eu/>.

⁴ Ainda que fuja ao âmbito deste trabalho, não devemos deixar de referir a publicação da Conselho - Diretiva 93/40/CEE do Conselho de 14 de junho de 1993 que altera as Directivas 81/851/CEE e 81/852/CEE relativas à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes aos medicamentos veterinários. JO n° L 214 de 24 de agosto de 1993. p. 31-39. Esta diretiva veio adaptar a estrutura do novo sistema aos medicamentos veterinários.

⁵ Conselho Europeu - Directiva 93/39/CEE do Conselho de 14 de junho de 1993 que altera as Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE respeitantes às especialidades farmacêuticas. JO n° L214, de 24 de agosto de 1993. p. 22-30.

⁶ Conselho - Diretiva 93/41/CEE do Conselho de 14 de junho de 1993 que revoga a Diretiva 87/22/CEE, relativa à aproximação das medidas nacionais respeitantes à colocação no mercado dos medicamentos de alta tecnologia, nomeadamente dos resultantes da biotecnologia. JO n° L214, de 24 de agosto de 1993. p. 40.

de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos¹.

A EMEA estaria alicerçada nas agências reguladoras nacionais e incluiria as estruturas comunitárias técnico-científicas criadas nas décadas anteriores, ou seja, o CPMP e o correspondente para os medicamentos veterinários (Comité de Medicamentos Veterinários - CVMP)², reforçadas por uma estrutura administrativa própria.

Esta nova arquitetura administrativa levantou algumas dúvidas quanto à sua capacidade para garantir a segurança e a qualidade dos medicamentos. Isto porque, na opinião de alguns autores, iria conduzir à “*marketização*” das agências reguladoras. Isto é, as agências reguladoras nacionais, altamente dependentes do financiamento feito pelas taxas pagas pela Indústria Farmacêutica, iriam competir entre si, por melhores tempos de aprovação, o que por sua vez podia pôr em causa a qualidade das avaliações³.

Quanto aos procedimentos de AIM, passariam a estar disponíveis três vias de submissão dos pedidos. Se o requerente quisesse comercializar um medicamento em apenas um Estado membro, submetia o dossier de aprovação à respetiva autoridade competente, de acordo com as especificações constantes das Diretivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE (Procedimento Nacional). Se pelo contrário pretendesse comercializar o medicamento em mais do que um Estado membro, podia recorrer a um dos dois procedimentos recém-criados. Ao Procedimento Centralizado, desde que o medicamento cumprisse os requisitos estabelecidos no anexo ao Regulamento (CEE) nº 2309/93. Ao Procedimento de Reconhecimento Mútuo, para os restantes medicamentos, um procedimento descentralizado, baseado nas AIM nacionais e que previa o reconhecimento entre os Estados membros das autorizações existentes.

O novo sistema veio ainda dar novas competências e responsabilidades científicas ao CPMP. O CPMP criado pela Diretiva 75/319/CEE era um órgão técnico-científico sem grandes poderes na avaliação de medicamentos, funcionando sobretudo como um

¹ Conselho - Regulamento (CEE) Nº 2309/93 do Conselho de 22 de julho de 1993 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos.

² Criado pela Diretiva 81/851/CEE do Conselho.

³ Cfr. ABRAHAM, John; LEWIS, Graham – Harmonising and competing for medicines regulation: how healthy are the European Union’s systems of drug approval?, *op.cit.*, p.1665.

organismo consultivo de arbitragem. Com o novo sistema, o CPMP passa a ser um dos Comitês Científicos da EMEA, juntamente com o CVMP, e passa a ter um papel decisivo na avaliação de medicamentos através do procedimento centralizado, para além do tradicional papel de arbitragem em situações de divergência entre os Estados membros no decorrer do Procedimento de Reconhecimento Mútuo. É por este motivo que alguns autores se referem a esta estrutura como o “novo” CPMP¹. Pretendia-se que o “novo” CPMP funcionasse como um Comité de elevada experiência técnico-científica, mais do que como um organismo de representação dos interesses dos Estados membros e que fosse capaz de garantir a independência necessária às avaliações levadas a cabo no seio dos procedimentos comunitários.

O grande objetivo desta reforma legislativa era a consolidação, ou melhor, a implementação do Mercado Único no setor farmacêutico. Nas palavras da Comissão Europeia², “The future marketing authorization system should give firms access to the large internal market they need to recoup their research and development costs.”, o que demonstra claramente quais eram, nesta altura, as grandes prioridades da Comissão no que respeita à regulação do mercado farmacêutico na Europa, visão que só vai ser alterada no final dos anos 90 e ser posta em prática já no século XXI.

5.2.1. A Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA) e o Procedimento Centralizado

A EMA nasceu assim a partir das estruturas existentes (agências reguladoras nacionais e Comitês Científicos) ainda que com as necessárias adaptações decorrentes do facto de se tratar de uma agência reguladora comunitária. As competências e funções da EMA, estatuídas no Regulamento (CEE) nº 2309/93, reclamavam pela implementação de uma estrutura administrativa própria, capaz de responder ao modelo de funcionamento da Agência. Um modelo em rede, baseado na capacidade técnico-científica das agências reguladoras nacionais e nos seus recursos humanos, mas também das Universidades, Centros de Investigação, etc.

¹ SHAH, Rashmi R.; RAYMOND, Agnès Saint - "Regulation of human medicinal products in the European Union." In Griffin, John P. **The Textbook of Pharmaceutical Medicine**. 6th edition. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009. p. 444-499, p. 449.

² COM (93) 718 final, *op.cit.*, p.12.

O grande desafio que se levantava passava assim por coordenar este sistema e dar-lhe estrutura administrativa e organizacional. Ao contrário da FDA que funciona de forma independente, a EMEA tem um papel de coordenação, porque o processo em si, a sua avaliação, está nas mãos das agências reguladoras nacionais e a decisão final, no que aos procedimentos comunitários diz respeito, está nas mãos da Comissão Europeia. Este facto deve-se a constrangimentos políticos, institucionais e à própria arquitetura administrativa da Europa¹.

O Regulamento (CEE) n.º 2309/93 previa no art.º 1.º a criação da EMEA e a implementação de procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário. Perante esta perspetiva, rapidamente os Estados membros reagiram recordando que não estavam dispostos a perder a sua autonomia no que respeita a determinados aspetos da política do medicamento. Motivo pelo qual, o mesmo art.º ressalva que:

“As disposições previstas no presente regulamento não afectam as competências das autoridades dos Estados-membros em matéria de fixação dos preços dos medicamentos ou da sua inclusão no âmbito de aplicação dos sistemas nacionais de saúde atendendo a condicionalismos de natureza sanitária, económica e social. Os Estados-membros podem designadamente escolher, no âmbito da autorização de introdução no mercado, as indicações terapêuticas e a extensão dos tratamentos que serão cobertos pelos respectivos organismos de segurança social.”

De acordo com Valverde, relator do Parlamento Europeu no processo de discussão da legislação, esta afirmação representa a perda de uma grande oportunidade para o estabelecimento de um verdadeiro mercado único de medicamentos:

“Se perdía una oportunidad, se seguían arrastrando problemas y, con el tiempo, se agravaría la crisis de la falta de la libre circulación de medicamentos, con el odioso sistema de las importaciones paralelas.”²

¹ Cfr. GEHRING, Thomas; KRAPOHL, Sebastian- **Single Market Regulation Between Technocratic Independence and Political Control: The European Agency For The Evaluation of Medicinal Products and The Authorisation of Pharmaceuticals**, *op.cit.*, p.10; PERMANAND, Govin; VOS, Ellen- **Between Health and the Market: The Roles of the European Medicines Agency and European Food Safety Authority**. Maastricht Faculty of Law Working Paper 2008/4, 2008, p.4; PERMANAND, Govin; VOS, Ellen - "EU regulatory agencies and health protection" In Mossialos, Elias, *[et al.]*. **Health Systems Governance in Europe** Cambridge University Press, 2010.

² VALVERDE, José Luis - "El estatuto jurídico del medicamento en la unión europea", *op.cit.*, p.41.

Optava-se assim por um sistema de avaliação de medicamentos de índole supranacional, deixando contudo à responsabilidade dos Estados membros as dimensões social (comparticipação) e económica (fixação de preços) do medicamento. Esta restrição, que se mantém até aos nossos dias, tem sido muitas vezes apontada como um dos grandes entraves ao estabelecimento do Mercado Único europeu em matéria de medicamentos.

Por forma a cumprir com as suas funções, isto é, a coordenação dos recursos técnico-científicos das autoridades reguladoras nacionais, a estrutura da agência incluía, para além do CPMP e do CVMP, um Diretor Executivo, um Conselho de Administração e um Secretariado que era responsável pela coordenação técnica e administrativa dos dois Comités.

O CPMP e o CVMP eram constituídos por dois representantes de cada Estado membro e eram responsáveis pela elaboração dos pareceres científicos da Agência. Neste sentido, podiam criar grupos de trabalho e de aconselhamento em áreas científicas específicas¹, sempre que a avaliação de um medicamento assim o impusesse.

O Diretor Executivo era nomeado pelo Conselho de Administração, sob proposta da Comissão Europeia, e era responsável pela gestão administrativa da Agência. O Conselho de Administração era composto por dois representantes de cada Estado-membro, dois representantes da Comissão e dois representantes designados pelo Parlamento Europeu. O financiamento da Agência era feito diretamente pela Comissão e pelas taxas pagas pelas empresas para obtenção e manutenção das AIM comunitárias.

O Procedimento Centralizado (Anexo VI), criado a partir do Procedimento de Concertação, estabeleceu-se como obrigatório para os medicamentos obtidos a partir de

¹ Note-se que a maior parte dos grupos de trabalho foi criada antes de 1995. Aquando da criação do CPMP, em 1975, foram desde logo criados três grupos de trabalho que auxiliavam o trabalho do comité. O grupo de trabalho *Safety of Drugs*, liderado por J.P. Griffin, o grupo de trabalho *Efficacy of Drugs*, liderado por M.N.G. Dukes e o grupo de trabalho *Medicinal Products of Plant Origin*, liderado por B. Schnieders. Entre outras competências, estes grupos de trabalho eram responsáveis pela elaboração de orientações (*guidelines*) da sua área científica específica e que se destinavam a auxiliar os requerentes de AIM aquando da submissão dos pedidos de autorização de comercialização. Para além disso, eram muito importantes pois facilitavam a avaliação dos processos e permitiam facilmente acompanhar o desenvolvimento técnico-científico em matéria de medicamentos, evitando a burocratização característica do procedimento legislativo. Em 1985 foi criado o grupo de trabalho *Quality of Drugs* e em 1989 os grupos de trabalho *Pharmacovigilance* e *Operations*. Este último era responsável, nomeadamente pela elaboração e atualização da *Notice to Applicants*.

processos biotecnológicos (Parte A do Anexo ao Regulamento) e opcional para outros medicamentos inovadores (Parte B do mesmo anexo)¹, nomeadamente os que contivessem novas substâncias químicas². A diferença em relação ao Procedimento de Concertação era que a decisão final cabia agora à Comissão Europeia e não às autoridades reguladoras nacionais. Ainda assim, os Estados membros continuavam a influenciar o processo dada a sua representação ao nível do CPMP e do Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano da Comissão Europeia e também por atuarem como relatores do processo de avaliação. Isto é, apesar de a decisão final estar nas mãos da Comissão Europeia, a avaliação em si continuava a ser influenciada pelos Estados membros no seio das agências reguladoras nacionais.

O pedido de AIM era enviado diretamente à EMEA, com base nos requisitos estabelecidos pelas Diretivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE, sendo a Agência responsável por o fazer chegar ao CPMP. Recebido o processo, o CPMP tinha 210 dias para elaborar o respetivo parecer técnico-científico. Para avaliar o processo, o CPMP nomeava um relator e um correlator do processo, tendo em conta as preferências do requerente³. Os relatores eram membros do CPMP e levavam a cabo a avaliação junto da respetiva agência reguladora nacional. Recebidos e analisados os relatórios de

¹ **Parte A. Medicamentos obtidos por um dos seguintes processos biotecnológicos:**

- tecnologia do ADN recombinante;
- expressão controlada dos genes que codificam proteínas biologicamente activas em procariotas e eucariotas, incluindo células transformadas de mamíferos;
- métodos com hibridomas e anticorpos monoclonais.

Parte B.

Medicamentos obtidos por outros processos biotecnológicos que, no parecer da agência, constituam inovações significativas.

Medicamentos com um novo modo de administração que, no parecer da agência, constitua uma inovação significativa.

Medicamentos com uma indicação inteiramente nova que, no parecer da agência, constitua uma inovação significativa do ponto de vista terapêutico.

² No sistema europeu, ao contrário do sistema norte-americano, não há, ainda hoje, um mecanismo formal que permita distinguir entre medicamentos inovadores do ponto de vista técnico (uma nova entidade química, por exemplo) e produtos que representem uma inovação terapêutica. Cfr. DAVIS, Courtney; ABRAHAM, John – The political dynamics of citizenship, innovation, and regulation in pharmaceutical governance, *op.cit.*, p.482.

³ Esta questão foi apontada muitas vezes como um conflito de interesses do novo sistema de avaliação. Esta situação fazia com que determinados Estados membros fossem preteridos a favor de outros na avaliação de medicamentos como Estados membros de referência, acabando por desvirtualizar os objetivos iniciais da Comissão. Por outro lado levanta a questão dos grandes objetivos que nortearam a criação e implementação do sistema europeu de avaliação de medicamento. Se a defesa da Saúde Pública ou se a criação do Mercado Único e a defesa dos interesses da Indústria Farmacêutica.

avaliação, o CPMP elaborava o parecer definitivo e a Agência enviava-o, num prazo não superior a 30 dias, à Comissão que tinha a última palavra na concessão da autorização. Quando o parecer era positivo, juntavam-se os seguintes documentos: projeto de RCM, explicação detalhada das condições ou restrições de utilização, projetos de rótulo e literatura e o relatório de avaliação.

Estava assim finalizada a primeira fase do Procedimento Centralizado (fase científica). A fase seguinte (fase política) dava-se ao nível da Comissão Europeia, mais precisamente na Unidade de Produtos Farmacêuticos e Cosméticos da Direção Geral de Empresas e Indústria da Comissão Europeia (DGIII)¹, que era auxiliada pelo Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano, criado em 1975². Depois de receber o parecer definitivo da EMEA, a Comissão preparava o projeto de decisão num prazo de 30 dias.

A concessão de AIM via Procedimento Centralizado era válida em toda a comunidade, do mesmo modo que a recusa implicava a proibição de comercializar o medicamento em todos os Estados membros. Os medicamentos autorizados via Procedimento Centralizado tinham um período de proteção de 10 anos, medida que

¹ Note-se que a área dos medicamentos passou para a Direção Geral de Saúde e Consumidores em 2009. A inclusão da tutela dos produtos farmacêuticos na DGIII da Comissão Europeia sempre foi muito contestada por algumas correntes de opiniões. Esta questão punha em causa a posição da Comissão que sempre defendeu que a criação e evolução do estatuto jurídico do medicamento tinham por objetivo primordial a defesa da Saúde Pública. O facto de esta matéria estar sob a tutela da DG Empresas e Indústria mostrava que os interesses políticos e industriais dominavam a regulação do medicamento, muito mais do que o seu impacto na Saúde Pública e na proteção dos consumidores. A este propósito veja-se, por exemplo, BASSI, Luca Li; BERTELE, Vittorio; GARATTINI, Silvio - European regulatory policies on medicines and public health needs. **European Journal of Public Health**. 13 (2003), p.246 – 251; GARATTINI, Silvio; BERTELE, Vittorio - Adjusting Europe's drug regulation to public health needs **The Lancet**. 358: 9275 (2001), p.64-67; LEWIS, Graham; ABRAHAM, John – The creation of neo-liberal corporate bias in transnational medicine control: The industrial shaping and interest dynamics of the European regulatory state, *op.cit.*; SÁENZ, Francisco Miguel Bombillar – Intervención administrativa y regimen juridico del medicamento en la union europea, *op. cit.* Este último autor defende, na sua Tese de Doutoramento, que foram os interesses da indústria os que mais pesaram na regulação do mercado farmacêutico na Europa. Na sua opinião, o objetivo primordial sempre foi a criação e consolidação do mercado único e não a promoção e a proteção da Saúde Pública, o que se justifica até pela posição do Parlamento Europeu em todo o percurso evolutivo. Segundo ele, o Parlamento Europeu, que defende os interesses dos cidadãos europeus, esteve sempre um pouco à margem de todo o processo, agora menos graças ao procedimento de codecisão, mas ainda assim sem comparação com os papeis de destaque que ocuparam sempre a Comissão e o Conselho. Já na nossa opinião isto é verdade para as 1ª e 2ª fases da Europa do Medicamento, mas tem vindo a modificar-se nos últimos quinze anos, como vamos procurar demonstrar no Capítulo 5.3.

² Sendo a EMEA uma agência reguladora comunitária, não tem competências nem autonomia, à luz dos Tratados Europeus, para emitir autorizações de comercialização de medicamentos. No entanto, na prática, é a EMEA que lidera o processo de decisão de concessão de AIM, pois os pareceres da EMEA são acatados pela Comissão, atuando portanto em moldes semelhantes aos de uma agência independente

pretendia funcionar como um incentivo à inovação farmacêutica na Europa. Pela primeira vez na história da Europa do Medicamento a decisão era tomada ao nível da Comissão, com base nos pareceres científicos do CPMP e era vinculante para todos os Estados membros.

Na Tabela 3 apresenta-se a evolução do Procedimento Centralizado entre 1995 e 2003, período maioritariamente correspondente à 2ª fase de construção da Europa do Medicamento.

Tabela 3: Evolução do Procedimento Centralizado (1995 – 2001).

ANO	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
PEDIDOS*	30	25	60	55	51	54	58	31	39
PARECERES CPMP	8	28	24	37	30	42	33	39	26
POSITIVAS*	8	28	24	34	26	42	32	39	24
NEGATIVAS	0	0	0	3	4	0	1	0	2
RETIRADA DO PEDIDO	1	3	7	20	8	11	11	13	4

*Incluem os pedidos relativos ao Anexo A e ao Anexo B.

**Incluem o somatório das decisões positivas alcançadas por unanimidade e por maioria. Não se considerou o tipo de decisão.

Fonte: Adaptado de BAUSCHKE, Rafael- **The Effectiveness of European Regulatory Governance: The Case of Pharmaceutical Regulation**. Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2010. Tese de Doutoramento.

Como podemos concluir, o número de pedidos via Procedimento Centralizado aumentou consideravelmente após a criação da EMEA e do “novo” Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos. Este aumento reflete não só a atividade da Indústria Farmacêutica e do sistema em si, mas também o facto de o Procedimento Centralizado se ter alargado sucessivamente a mais medicamentos.

Se analisarmos separadamente os dados relativos aos medicamentos pertencentes às categorias do Anexo A e Anexo B¹, concluímos que houve maior número de pedidos de AIM para os medicamentos pertencentes ao Anexo B, o que prova desde logo a aceitação do procedimento, uma vez que para esta categoria de medicamentos os requerentes podiam ter optado por outro procedimento de autorização. As flutuações verificadas podem resultar de fenómenos inerentes à I&D. O processo de descoberta de novas moléculas e medicamentos não é constante o que se reflete direta e nomeadamente neste procedimento de avaliação.

5.2.2 O Procedimento de Reconhecimento Mútuo

A par com a criação da EMEA e do Procedimento Centralizado, feitas pelo Regulamento (CEE) nº 2309/93, foi publicada a Diretiva 93/39/CEE que veio criar o Procedimento Descentralizado ou de Reconhecimento Mútuo, como um sucessor do Procedimento Multiestados. Este novo procedimento era obrigatório para todos os medicamentos introduzidos em mais do que um Estado-membro e para os quais não fosse obrigatório o Procedimento Centralizado.

À semelhança do Procedimento Multiestados, o Procedimento de Reconhecimento Mútuo pressupunha a existência de uma AIM nacional concedida por um determinado Estado membro que funcionava, ao longo de todo o processo de avaliação, como EMR.

A diferença entre o Procedimento Multiestados (1983) e o de Reconhecimento Mútuo (1995) era que o parecer do CPMP, elaborado sempre que houvesse divergências entre os Estados membros, conduzia agora a uma decisão vinculante para os EME, apesar de as autorizações continuarem a ser dadas a nível nacional. Para além disso, com a reforma legislativa feita pela Diretiva 93/39/CEE, a recusa de reconhecimento da AIM atribuída por outro Estado membro passa a ter de ser fundamentada no “risco para a Saúde Pública”. Isto apesar de a Comissão Europeia não ter clarificado devidamente esta questão, o que só veio a fazer já depois da reforma de 2004².

¹ FEICK, Jurgen – **Regulatory Europeanization, National Autonomy and Regulatory Effectiveness: Marketing Authorization for Pharmaceuticals**, *op.cit.*

² **Guideline on the definition of a potential serious risk to public health in the context of Article 29(1) and (2) of Directive 2001/83/EC**. JO n°C133 de 08 de junho de 2006.

O Procedimento de Reconhecimento Mútuo (Anexo VII) tinha lugar sempre que o titular de AIM num determinado Estado membro (EMR) quisesse ver o medicamento aprovado noutro(s) Estado(s) membro(s) (EME). O EMR fazia chegar o relatório de avaliação atualizado e restante documentação (RCM, rótulo, literatura, etc.) aos EME que, à semelhança do que acontecia para o Procedimento Multiestados, podiam indeferir o reconhecimento da autorização inicial. Neste caso, os EME trocavam entre si os respetivos relatórios de avaliação do medicamento, como forma de alcançar o consenso. Se mesmo assim não se chegasse a uma decisão uniforme, consensual, o processo era remetido para o CPMP, dando início ao procedimento de arbitragem. O parecer do CPMP iria fundamentar a decisão da Comissão Europeia, vinculante para todos os EME.

No entanto, a Diretiva 93/39/CEE previa um mecanismo para evitar o procedimento de arbitragem. Sempre que o titular de AIM retirasse o pedido dos Estados membros que não reconhecessem a autorização inicial, o procedimento de arbitragem no seio do CPMP era interrompido. Este mecanismo trazia vantagens para a Indústria Farmacêutica, mas fazia com que várias questões técnico-científicas, que baseavam as decisões dos Estados membros contrários ao reconhecimento da autorização inicial, não fossem discutidas no CPMP, com claro prejuízo não só para a implementação do Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos, mas também para o desenvolvimento do conhecimento científico e, em última análise, para a Saúde Pública.

O CPMP era ainda responsável pela resolução de divergências entre os Estados membros no que respeita à suspensão ou retirada de medicamentos do mercado. Também nestes casos, quando o consenso entre os Estados membros não era alcançado, o CPMP funcionava como um organismo de arbitragem e o seu parecer fundamentava a decisão da Comissão, vinculante para todos os Estados membros.

Na Tabela 4 mostra-se a evolução do Procedimento de Reconhecimento Mútuo entre 1995 e 2003.

Tabela 4: Evolução do Procedimento de Reconhecimento Mútuo (1995 – 2003).

ANO	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
PEDIDOS	30	141	190	183	275	373	484	587	620
AUTORIZAÇÕES CONCEDIDAS	10	84	147	179	210	309	443	420	529
ARBITRAGEM	n.d.	2	1	1	2	2	1	2	5

n.d. – dados não disponíveis

Fonte: Adaptado de Bauschke, Rafael- **The Effectiveness of European Regulatory Governance: The Case of Pharmaceutical Regulation**. Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2010.

Da análise da Tabela 4, concluímos que este procedimento era, tendo em conta o número de pedidos, o mais importante dos dois procedimentos comunitários. O número de pedidos aumentou substancialmente durante o período analisado. Se compararmos estes dados com os dados disponíveis para o Procedimento Multiestados, concluímos que as modificações e melhorias introduzidas pela criação do Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos (1995) se traduziram, na prática, numa melhoria global do procedimento, contribuindo para uma melhor aceitação por parte da Indústria Farmacêutica.

Se atendêssemos exclusivamente ao número de arbitragens levadas a cabo pelo CPMP, podíamos ser levados a concluir que este procedimento alcançou finalmente os objetivos a que a Comissão se tinha proposto desde os anos 70, com um reconhecimento mútuo das avaliações entre os Estados membros, uma vez que o CPMP realizou poucos procedimentos de arbitragem. Porém, estes dados não espelham a realidade do procedimento. Como foi referido anteriormente, estava previsto um mecanismo de interrupção do procedimento de arbitragem que tinha lugar sempre que o titular de AIM retirava o pedido do(s) EME contrário(s) ao reconhecimento da autorização inicial. Para a Indústria Farmacêutica era mais vantajoso não comercializar o medicamento em um ou mais potenciais mercados do que perder tempo de comercialização nos mercados favoráveis à sua introdução, uma vez que só podia comercializar o medicamento nesses mercados depois de finalizado o procedimento de arbitragem. Para além disso, ainda corria o risco de o parecer do CPMP ser desfavorável à introdução do medicamento no mercado, decisão que tinha de ser acatada por todos os Estados membros onde tinha registado o pedido.

O elevado número de processos finalizados com a retirada do pedido de AIM de pelo menos um Estado membro¹ (47% para 1998, 28% para 1999 e 30,5% para 2000) denunciam ainda alguma relutância por parte dos Estados membros em reconhecerem as autorizações concedidas por outros Estados membros, alegando “risco para a Saúde Pública”.

Outra importante regulamentação feita por este pacote de medidas legislativas e regulamentares foi a que se refere à Farmacovigilância. A legislação existente até aqui não era nem muito clara nem muito exigente no que respeita aos sistemas de Farmacovigilância e à monitorização dos medicamentos pós-comercialização. Esta situação também mudou com a criação da EMEA e com os requisitos de Farmacovigilância plasmados na Diretiva 93/39/CEE e no Regulamento (CEE) nº 2309/93. Os produtores de medicamentos passaram a ser obrigados a dispor de uma pessoa qualificada responsável pela Farmacovigilância, pela atualização regular da informação relativa a produtos já comercializados e pela partilha dessa informação com as autoridades competentes. Por sua vez, os Estados membros foram convidados a criar Sistemas Nacionais de Farmacovigilância e a partilhar essa informação com a Agência². A recolha e análise dos dados de Farmacovigilância e reações adversas mantiveram-se a um nível nacional, mas promoveu-se a coordenação e estabeleceram-se mecanismos capazes de implementar e fomentar a troca de informação entre as várias partes envolvidas, através da criação do *Pharmacovigilance Working Party*.

Também a regulamentação do fabrico sofreu algumas alterações durante esta fase, não só pela publicação da Diretiva 91/356/CEE da Comissão, de 13 de junho de 1993, que veio introduzir modificações importantes nas Boas Práticas de Fabrico (BPF), mas por todas as diretrizes e orientações emanadas pelo CPMP³.

¹ FEICK, Jurgen – **Regulatory Europeanization, National Autonomy and Regulatory Effectiveness: Marketing Authorization for Pharmaceuticals**, *op.cit.*, p.24.

² Ainda durante esta fase foi publicado o Regulamento (CE) nº 540/95 da Comissão de 10 de março de 1995 que veio especificar melhor os requisitos de Farmacovigilância. Cfr. Comissão Europeia - Regulamento (CE) nº 540/95 da Comissão, de 10 de março de 1995, que institui medidas quanto à notificação de possíveis reações adversas inesperadas e sem gravidade a medicamentos para uso humano ou veterinário autorizados em conformidade com o disposto no Regulamento (CEE) nº 2309/93 do Conselho que ocorram na Comunidade ou em países terceiros. JO nº L055 de 11 de março de 1995. p. 5-6.

³ Esta Diretiva foi mais tarde alterada pela Diretiva 2003/94/CE da Comissão, de 8 de outubro de 2003. Cfr. Comissão Europeia - Diretiva 2003/94/CE da Comissão de 8 de outubro de 2003 que estabelece

Já as normas e os requisitos a cumprir em caso de alterações de AIM foram estabelecidos desde logo em 1995 com a publicação do Regulamento (CE) 541/95 da Comissão¹ e do Regulamento (CE) nº 542/95 da Comissão², ambos de 10 de maio de 1995. O primeiro referia-se às alterações de AIM concedidas por uma autoridade competente de um Estado membro, ao passo que o segundo referia-se às alterações de AIM concedidas pela comunidade via Procedimento Centralizado³.

princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano. JO nº L262 de 14 de outubro de 2003. p. 22-26. Esta última definiu as normas de BPF com uma atenção especial para os medicamentos experimentais e surge na sequência da regulamentação das Boas Práticas Clínicas (BPC) feita em 2001 pela Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril de 2001. Cfr. Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril de 2001 relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-membros respeitantes à aplicação das boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. JO nºL121 de 01 de maio de 2001. p. 34-44., recentemente revogada pelo Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (UE) nº 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE JO nºL158 de 27 de maio de 2014. p. 1-76.

¹ Comissão Europeia - Regulamento (CE) nº 541/95 da Comissão, de 10 de março de 1995, relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos concedidas pelas autoridades competentes dos Estados-membros. JO nº L055 de 11 de março de 1995. p. 7-14.

² Comissão Europeia - Regulamento (CE) nº 542/95 da Comissão, de 10 de março de 1995, relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos abrangidas pelo Regulamento (CEE) nº 2309/93 do Conselho. JO nº L055 de 11 de março de 1995. p. 15-21.

³ Estas disposições foram mais tarde alteradas pelo Regulamento (CE) nº 1084/2003, Comissão Europeia - Regulamento (CE) nº 1084/2003 da Comissão de 3 de junho de 2003 relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários concedidas pelas autoridades competentes dos Estados-Membros. JO nºL159 de 27 de junho de 2003. p. 1-23 e pelo Comissão Europeia - Regulamento (CE) Nº 1085/2003 da Comissão de 3 de junho de 2003 relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários no âmbito do Regulamento (CEE) nº 2309/93 do Conselho. JO nºL159 de 27 de junho de 2003. p. 24-45. Atualmente obedecem às premissas estabelecidas pelo Comissão Europeia - Regulamento (UE) nº 712/2012 da Comissão de 3 de agosto de 2012 que altera o Regulamento (CE) nº 1234/2008 relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários. JO nº L209 de 4 de agosto de 2012. p. 4-14 e demais legislação aplicável.

Tabela 5: Principais atos normativos publicados no período 1990 – 1999.

PRINCIPAIS ATOS PUBLICADOS NO PERÍODO 1990 – 1999	
Diretiva 92/25/CEE do Conselho de 31 de março de 1992	Relativa à distribuição por grosso dos medicamentos para uso humano.
Diretiva 92/26/CEE do Conselho de 31 de março de 1992	Relativa à classificação dos medicamentos para uso humano.
Diretiva 92/27/CEE do Conselho de 31 de março de 1992	Relativa à rotulagem e bula dos medicamentos para uso humano.
Diretiva 92/28/CEE do Conselho de 31 de março de 1992	Relativa à publicidade dos medicamentos para uso humano.
Diretiva 92/73/CEE do Conselho, de 22 de setembro de 1992	Alarga o âmbito de aplicação das Diretivas 65/65/CEE e 75/319/CEE, relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes aos medicamentos, e que estabelecem disposições complementares para os medicamentos homeopáticos.
Diretiva 93/39/CEE do Conselho de 14 de junho de 1993	Altera as Diretivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE respeitantes às especialidades farmacêuticas.
Diretiva 93/41/CEE do Conselho de 14 de junho de 1993	Revoga a Diretiva 87/22/CEE, relativa à aproximação das medidas nacionais respeitantes à colocação no mercado dos medicamentos de alta tecnologia, nomeadamente dos resultantes da biotecnologia.
Regulamento (CEE) Nº 2309/93 do Conselho de 22 de julho de 1993	Estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos.
Regulamento (CE) nº 540/95 da Comissão, de 10 de março de 1995	Institui medidas quanto à notificação de possíveis reações adversas inesperadas e sem gravidade a medicamentos para uso humano ou veterinário autorizados em conformidade com o disposto no Regulamento (CEE) nº 2309/93 do Conselho que ocorram na Comunidade ou em países terceiros.
Regulamento (CE) nº 541/95 da Comissão, de 10 de março de 1995	Relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos concedidas pelas autoridades competentes dos Estados-membros.
Regulamento (CE) nº 542/95 da Comissão, de 10 de março de 1995	Relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos abrangidas pelo Regulamento (CEE) nº 2309/93 do Conselho.
Regulamento (CE) Nº 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de dezembro de 1999	Relativo aos medicamentos órfãos.
Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001	Estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.
Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril de 2001	Relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-membros respeitantes à aplicação das boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano.
Diretiva 2003/63/CE da Comissão de 25 de junho de 2003	Altera a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.
Diretiva 2003/94/CE da Comissão de 8 de outubro de 2003	Estabelece princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano.

5.3. A 3ª fase da Europa do Medicamento (2000 – 2015). A reforma do sistema como resposta aos novos desafios em matéria de política europeia

Apesar de ter inovado no que diz respeito aos procedimentos administrativos de avaliação de medicamentos, a verdade é que o sistema introduzido em 1995 não trouxe alterações significativas do ponto de vista das exigências a cumprir pelos medicamentos. Apesar de estarmos perante um setor em permanente mudança dado o seu elevado carácter técnico-científico, os critérios objetivos de avaliação de medicamentos continuavam a obedecer aos preceitos estabelecidos pelas Diretivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE e suas modificações.

A 3ª fase de regulação do medicamento na Europa vai ficar definitivamente marcada pelas novas políticas europeias em matéria de política industrial e de defesa da Saúde Pública. Se até aqui a Europa do Medicamento se preocupou essencialmente com a criação de condições favoráveis ao estabelecimento do Mercado Único de medicamentos, nos últimos quinze anos tem procurado especializar-se e diferenciar-se, no sentido de criar as condições favoráveis ao desenvolvimento de uma Indústria Farmacêutica europeia competitiva e inovadora, capaz de disponibilizar medicamentos seguros e eficazes a todos os cidadãos europeus, o mais rapidamente possível.

Responder a este duplo desafio (competitividade e inovação *vs* Saúde Pública), que traduz uma nova visão europeia sobre o medicamento, tem sido o grande objetivo da Europa do Medicamento nesta fase e reflete-se nos atos legislativos publicados nos últimos quinze anos.

Destacamos apenas alguns, pela importância que tiveram e têm para a Europa do Medicamento. Em 1999 foi publicado o Regulamento (CE) nº 141/2000¹ que introduziu no estatuto jurídico europeu o conceito de medicamento órfão² e criou, no seio da então designada EMEA, o Comité de Medicamentos Órfãos (COMP, sigla inglesa). Em 2001 refira-se a publicação da Diretiva 2001/20/CE, de 4 de abril³ relativa à aplicação da

¹ Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (CE) Nº 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de dezembro de 1999 relativo aos medicamentos órfãos. JO nº L18 de 22 de janeiro de 2000. p. 1-8.

² Os medicamentos órfãos destinam-se ao diagnóstico, prevenção e/ou tratamento de doenças graves ou cronicamente debilitantes que afetam não mais de 5 em cada 10 000 pessoas na União Europeia, ou que, por razões económicas, não seriam suscetíveis de ser desenvolvidos sem incentivos.

³ Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril de 2001, *op.cit.*

Boas Práticas Clínicas (BPC) na condução de Ensaio Clínicos de medicamentos para uso humano. Apesar de a autorização de Ensaio Clínicos ser dada a um nível nacional, a agora designada EMA¹, em estreita colaboração com o *Clinical Trials Facilitation Group (CTFG, HMA)*, tem procurado garantir a aplicação das BPC em todos os Ensaio Clínicos realizados na Europa e promover o desenvolvimento e a coordenação da *EudraCT*, uma plataforma eletrónica para o registo dos dados dos Ensaio Clínicos².

Também em 2001 foi publicado o Código Comunitário relativo aos Medicamentos de Uso Humano, Diretiva 2001/83/CE de 6 de novembro de 2001³. Pela sua natureza jurídica, esta diretiva não procedeu a alterações às diretivas existentes em matéria de medicamentos de uso humano. Dada a dispersão existente na matéria, com mais de três décadas de legislação farmacêutica, o seu propósito foi reunir num único texto legal as várias normas em vigor no que respeita à autorização, produção, comercialização, distribuição e utilização de medicamentos, restringindo o âmbito de aplicação aos medicamentos preparados industrialmente, excluindo assim da sua aplicação, os medicamentos magistrais e officinais. O objetivo era simplificar o sistema e torná-lo mais “*user friendly*”⁴. Posteriormente e até aos dias de hoje, várias normas vieram complementar e/ou alterar o Código Comunitário em determinadas matérias específicas.

Em 2006 destaca-se a regulamentação dos medicamentos pediátricos feita pelo Regulamento (CE) n° 1901/2006⁵ e pelo Regulamento (CE) n° 1902/2006⁶. Estas

¹ Designação adotada após a reforma de 2004.

² Até 2018 a Diretiva 2001/20/CE será substituída pelo Regulamento (UE) n° 536/2014 (diretamente aplicável a todos os Estados membros) que vem reforçar a dimensão europeia na condução e monitorização de Ensaio Clínicos. Cfr. Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (UE) n° 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014, *op.cit.*

³ Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001 que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. JO n° L311 de 28 de novembro de 2001. p. 67-128.

⁴ DEBOYSER, Patrick - **Política Europeia do Medicamento**. 1as Jornadas do INFARMED. As políticas nacionais face à internacionalização. Lisboa: INFARMED, 1997.

⁵ Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (CE) n° 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n° 1768/92, a Diretiva 2001/20/CE, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n° 726/2004. JO n°L378 de 27 de dezembro de 2006. p. 1-19.

⁶ Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (CE) N° 1902/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de dezembro de 2006 que altera o Regulamento (CE) n° 1901/2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico. JO n°L 378 de 27 de dezembro de 2006. p. 20-21.

normativas alteraram profundamente o estatuto jurídico dos medicamentos pediátricos na Europa¹, tendo o último regulamento criado, no seio da agora EMA, o Comité Pediátrico (PDCO, sigla inglesa). Em 2007 foi publicado o Regulamento (CE) n° 1394/2007², que criou o Comité de Medicamentos de Terapia Avançada (CAT, sigla inglesa) e em 2009 a Diretiva 2009/120/CE, de 14 de setembro³ que alterou o Código Comunitário de Medicamentos de Uso Humano no que diz respeito aos medicamentos de terapia avançada⁴.

O ano de 2011 ficou marcado pela publicação da Diretiva 2011/62/UE, de 8 de junho⁵ que corporiza a luta contra a falsificação de medicamentos, procurando prevenir e evitar a entrada de medicamentos falsificados na cadeia de distribuição legal do medicamento a nível europeu.

No que diz respeito à Farmacovigilância, as últimas décadas ficaram marcadas pela publicação de vasta matéria jurídica e pela transformação do *Pharmacovigilance Working Party* em Comité de Farmacovigilância e Avaliação do Risco (PRAC, sigla inglesa), procurando aprofundar os mecanismos de vigilância de medicamentos pós-comercialização. Com efeito, nos últimos quinze anos assistiu-se a um reforço significativo do Direito da União em matéria de Farmacovigilância dos medicamentos,

¹ A regulação dos medicamentos pediátricos na Europa foi alvo de uma análise aprofundada em 2013, que identificou algumas áreas passíveis de melhoramentos, nomeadamente ao nível dos Ensaios Clínicos em crianças e no baixo número de pedidos de AIM para medicamentos pediátricos. Cfr. Comissão Europeia - COM (2013) 443 final. Better Medicines for Children. From concept to reality. Progress report on the paediatric regulation (EC) n° 1901/2006.

² Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (CE) N° 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho de 13 de novembro de 2007 relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n° 726/2004. JO n° L324 de 10 de dezembro de 2007. p. 121-137.

³ Comissão Europeia - Directiva 2009/120/CE da Comissão, de 14 de setembro de 2009, que altera a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano no que diz respeito aos medicamentos de terapia avançada. JO n° L242 de 15 de setembro de 2009. p. 3-12.

⁴ São considerados medicamentos de terapia avançada, os medicamentos de uso humano que são baseados em genes ou células.

⁵ Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2011/62/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 8 de junho de 2011 que altera a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, para impedir a introdução na cadeia de abastecimento legal, de medicamentos falsificados. JO n° L174, de 1 de julho de 2011. p. 74-87.

que atualmente assenta na Diretiva 2012/26/UE, de 25 de outubro¹ e no Regulamento (UE) n° 1027/2012² e que passou pela implementação e desenvolvimento do *Eudravigilance* (base de dados europeia para o registo e monitorização da suspeita de reações adversas a medicamentos), pela maior responsabilização e implicação no sistema dos titulares de AIM e das agências reguladoras nacionais e pela simplificação e harmonização regulamentares, com vista ao melhoramento do sistema europeu no quadro da globalização do risco. Pretende-se assim detetar, avaliar e prevenir a ocorrência de reações adversas, permitindo deste modo uma resposta rápida em casos de urgência, protegendo a saúde dos pacientes.

Durante a 3ª fase da Europa do Medicamento têm-se levantado inúmeros desafios em matéria de regulação de medicamentos, nomeadamente a crescente globalização do setor, o desenvolvimento técnico-científico e a necessidade de promover a inovação farmacêutica na Europa.

A resposta a estes desafios tem sido dada no contexto das alterações à política comunitária em matéria de Saúde Pública, decorrentes do Tratado de Maastricht (1992), com a evolução do Tratado de Amesterdão (1997) e mais recentemente do Tratado de Lisboa (TUE/TFUE, 2007), mas também teve em conta o objetivo estratégico da União, definido no Conselho Europeu de Lisboa 2002: “construir a economia baseada no conhecimento mais dinâmica e competitiva do mundo, capaz de garantir um crescimento económico sustentável, com mais e melhores empregos, e com maior coesão social.”.

Estes objetivos revelam-se ainda mais necessários pela constatação do atraso da Indústria Farmacêutica europeia relativamente à sua congénere norte-americana na “capacidade de gerar, organizar e apoiar processos inovadores que se tornaram cada vez mais dispendiosos e complexos do ponto de vista da sua organização”³.

¹ Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2012/26/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2012 que altera a Diretiva 2001/83/CE no que diz respeito à farmacovigilância. JO n°L299 de 27 de outubro de 2012. p. 1-4.

² Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (UE) n° 1027/2012 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2012 que altera o Regulamento (CE) n° 726/2004 no que diz respeito à farmacovigilância. JO n°L316 de 14 de novembro de 2012. p. 38-40.

³ Comissão das Comunidades Europeias - COM (2003) 383 final. Comunicação da Comissão ao Conselho, ao Parlamento Europeu, ao Comité Económico e Social e ao Comité das Regiões. Uma indústria Farmacêutica mais forte de base europeia em benefício dos pacientes - um convite à acção, p.3.

Na realidade, o reconhecimento oficial da perda de competitividade da Indústria Farmacêutica europeia remonta a 1993: “Para lutar contra a perda de competitividade da Indústria Farmacêutica europeia é necessário desenhar uma política industrial europeia para o setor farmacêutico”¹. Na resposta a esta comunicação, tanto o Parlamento Europeu como o Conselho definiram como prioritárias as seguintes abordagens ao problema: concluir o mercado interno de medicamentos; fornecer um ambiente estável e previsível que contribua para a proteção da saúde dos pacientes e o acesso rápido a novos medicamentos; fomentar a Indústria Farmacêutica na Europa.

Entre 1993 e 1998 assistimos à realização de várias medidas que procuraram pôr em prática os objetivos comunitários. Implementou-se um verdadeiro Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos, que contribuiu também para promover o conhecimento técnico-científico no seio do CPMP; procurou-se incentivar a inovação farmacêutica na Europa, via implementação do Procedimento Centralizado; procurou-se facilitar o acesso a mercados terceiros com a conclusão da 1ª fase ICH (ver capítulo 5.5.) e com a assinatura de acordos de reconhecimento com o Canadá e os EUA, entre outras medidas analisadas no capítulo anterior.

No entanto, não foram suficientes para contrariar o declínio da Indústria Farmacêutica europeia, que só em 1994 registou uma perda de 2,6% do emprego total na Europa (cerca de 13500 postos de trabalho). Entre 1995 e 1997 notavam-se algumas melhorias, mas que ficavam aquém do crescimento dos EUA e que não tinham conseguido recuperar a valores de 1994². Estava claro para a União que eram necessárias novas medidas.

É neste contexto que a Comissão Europeia publica a COM (98) 588 relativa ao Mercado Único de medicamentos: “A realização do Mercado Interno é a mais importante das medidas necessárias para aumentar o atractivo da Europa como destino de investimento em investigação e desenvolvimento (I&D).”³.

Apesar de defender que a competitividade da Indústria Farmacêutica devia assentar na implementação definitiva do Mercado Único de medicamentos, não deixa de refletir as políticas europeias em matéria de Saúde Pública, introduzidas no direito europeu na década de 90 do século XX:

¹ Commission of the European Communities - COM (93) 718 final, *op.cit.*

² Comissão Europeia - COM (98) 588 final, *op.cit.*

³ *Idem, ibidem*, p.2.

“O objectivo de realização do mercado único dos medicamentos não se limita a proporcionar um entorno favorável à inovação farmacêutica e ao desenvolvimento industrial – está igualmente orientado para a escolha dos consumidores em matéria de medicamentos com a qualidade, a segurança e a eficácia requeridas e a custo acessível. Tem de ficar claro que tal orientação estratégica deve levar à melhoria da prestação de cuidados de saúde para todos os cidadãos. Eis aqui um ponto a não perder de vista em momento algum, aquando da concepção, da recomendação e da aplicação de políticas para este domínio. Há que delinear um equilíbrio difícil entre objectivos potencialmente contraditórios.

A problemática relativa aos medicamentos deve também ser encarada no contexto mais amplo da saúde pública (...). Na abordagem de alguns aspectos específicos do funcionamento do mercado único dos fármacos, importa, pois, encarar a presente comunicação no contexto do trabalho mais lato que a Comissão está a levar a efeito neste domínio [Saúde Pública]”¹

Esta é a grande diferença em relação à 1ª e 2ª fases da Europa do Medicamento. Desde o início do século XXI nota-se uma preocupação crescente com a defesa da Saúde Pública em todas as medidas tomadas pela União em matéria de medicamentos e em todo o trabalho desenvolvido pela EMA, preocupação que vai assumindo cada vez maior protagonismo à medida que vão sendo reforçadas as competências comunitárias neste domínio, nomeadamente pelo Tratado de Lisboa (TUE/TFUE, 2007).

Não nos parecerá exagerado afirmar que se até aqui o objetivo primordial passou por fomentar o desenvolvimento da Indústria Farmacêutica europeia, sem esquecer a proteção da Saúde Pública, na 3ª fase o objetivo vai sendo cada vez mais proteger a Saúde Pública, promovendo a disponibilização de medicamentos seguros, eficazes, de elevada qualidade e inovadores, o mais rapidamente possível, especialmente em situações de emergência (epidemias e pandemias), sem esquecer a necessidade de fomentar a inovação e competitividade da Indústria Farmacêutica. Neste contexto, na 3ª fase a EMA vai-se assumindo cada vez mais como uma agência de Saúde Pública, ajudada também pelo reforço de competências da Agência, feito pela mão da reforma de 2004².

¹ *Idem, ibidem*, p.3.

² Veja-se a este propósito, European Medicines Agency - **Celebrating 20 years 1995 - 2015**. 2015.

A defesa da saúde humana e a preocupação para com a defesa da Saúde Pública foram introduzidas na política europeia em 1992 pelo Título II (“Disposições que alteram o Tratado que institui a Comunidade Económica Europeia tendo em vista a instituição da Comunidade Europeia”), art.º G, nº 38 do Tratado da União Europeia (TUE, 1992)¹. O então adicionado “Título X – A Saúde Pública” do TCE, mais especificamente o art.º 129º estabelecia expressamente que a Comunidade devia contribuir para assegurar um elevado nível de proteção da saúde humana, incentivando a cooperação entre os Estados membros e apoiando a sua ação. Atuaria no domínio da Saúde Pública, respeitando o Princípio de Subsidiariedade, o que significa que deixa à competência exclusiva dos Estados membros a definição e implementação das políticas necessárias para atingir os objetivos traçados².

A proteção dos consumidores e a defesa dos seus interesses foi introduzida pelo mesmo Tratado que dedicou a esta questão o “Título XI – A Defesa dos Consumidores”. O objetivo passava por promover, não só a saúde dos consumidores, mas também a segurança e os interesses económicos e jurídicos, realizando também neste âmbito uma ação de apoio às políticas desenvolvidas pelos Estados membros (art.º 129º-A).

Todas estas políticas foram mais tarde desenvolvidas no Tratado de Amesterdão³ (art.º 2º, nº 26), passando o art.º 129º a ter a seguinte redação: “1. Na definição e execução de todas as políticas e acções da Comunidade será assegurado um elevado nível de protecção da saúde.”, reforçando a política europeia em matéria de Saúde Pública, mas mantendo-se fiel ao Princípio de Subsidiariedade: “5. A acção da Comunidade no domínio da saúde pública respeitará plenamente as competências dos Estados-membros em matéria de organização e prestação de serviços de saúde e de cuidados médicos. (...)” (TCE, art.º 152º⁴).

¹ Esta matéria surge no Tratado de Maastricht (TUE) na sequência da crise reguladora provocada pela contaminação de sangue por VIH.

² Os Tratados fundadores da atual União Europeia não tinham nenhuma normativa específica em matéria de proteção da Saúde Pública. Sempre que a Comunidade o fazia, não o fazia como objetivo autónomo. Cfr. JARDIM, Sara Vera - Saúde Pública made in União Europeia. Base legal habilitadora e limites da competência europeia em matéria de Saúde Pública (artigo 152º do TCE), *op. cit.*

³ Esta matéria surge no Tratado de Amesterdão (TCE) na sequência da crise reguladora provocada pela “crise *Bovine Spongiform Encephalopathy – BSE*”.

⁴ Atual art.º 168º TFUE.

A defesa dos consumidores, plasmada no anterior art.º 129º-A, saiu também reforçada no Tratado de Amesterdão, denotando-se uma particular preocupação para com a informação e educação (TCE, art.º 153º).

Como consequência das políticas traçadas, a comunidade deixa a dimensão estritamente económica para se lançar na dimensão social e de saúde, ainda que com as limitações decorrentes das competências traçadas pelos Tratados Europeus e que não permitiam, nomeadamente, a definição de uma política de saúde europeia. Todas estas questões viram-se, necessariamente refletidas na política europeia do medicamento, sobretudo a partir do início do século XXI.

Muito embora a Comunidade Europeia já se tivesse preocupado com várias questões de Saúde Pública, nomeadamente ao regulamentar a promoção e informação de medicamentos, ao favorecer a introdução de medicamentos no mercado, para o tratamento, entre outras, de doenças raras, cancro ou Vírus da Imunodeficiência Adquirida (VIH), ao regulamentar a monitorização de reações adversas e na luta contra a toxicodpendência, a verdade é que o fazia de forma isolada, isto é, não o fazia como objetivo autónomo¹. A primeira ação coordenada de dimensão europeia em matéria de Saúde Pública ocorreu apenas em 2002, com a aprovação, pelo Parlamento Europeu e Conselho, de um programa de ação comunitária no domínio da Saúde Pública (2003-2008)², facto que justifica, por si só, a posição da Comunidade no que respeita à política do medicamento traçada até aqui.

Em linha com o novo desafio europeu de implementar uma visão de defesa da Saúde Pública em todas as políticas empreendidas pela Comunidade³, o *High Level Committee on Health*⁴ criou, no ano de 2000, o Grupo de Trabalho *Pharmaceuticals and Public Health*, com o pressuposto de que a política europeia do medicamento do ponto de vista da Saúde Pública deve ter como principal objetivo disponibilizar medicamentos eficazes, de elevada qualidade e seguros, especialmente os mais recentes e inovadores, a todos os que deles necessitem, independentemente dos seus rendimentos

¹ JARDIM, Sara Vera - Saúde Pública made in União Europeia. Base legal habilitadora e limites da competência europeia em matéria de Saúde Pública (artigo 152º do TCE), *op.cit.*, p.69.

² Parlamento Europeu e Conselho - Decisão nº 1786/2002/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 23 de setembro de 2002 que aprova um programa de acção comunitária no domínio da saúde pública (2003-2008). JO nº L271 de 9 de outubro de 2002. p. 1-11.

³ Aplicação do Princípio de Proteção Horizontal que resultava especificamente do nº1 do art.º 152º do TCE.

⁴ Comité que auxilia a Comissão Europeia em matérias relacionadas com a política de saúde.

e estatuto social, o mais rapidamente possível. Isto levantava inúmeros desafios à Europa do Medicamento, nomeadamente ao nível da gestão dos serviços de saúde, matéria que os Estados membros sempre quiseram manter à margem da europeização.

O grupo de trabalho, constituído por representantes dos vários Estados membros, da EMA e da Comissão Europeia, definiu, com base no *acquis* comunitário em matéria de medicamentos, algumas medidas específicas a serem tomadas pela Comunidade, a fim de melhorar a cooperação com os Estados membros e desenvolver uma política europeia concertada de Saúde Pública e industrial¹.

De acordo com este relatório, a inovação farmacêutica na Europa é vital não só do ponto de vista da proteção da Saúde Pública, mas também do ponto de vista da política industrial, dualidade de interesses nem sempre assumidos pela Comissão. E é precisamente esta dualidade de interesses que vai orientar toda a política europeia do medicamento até aos dias de hoje.

Numa ótica de defesa da inovação farmacêutica na Europa, é publicado, em Novembro de 2000, o relatório *Global Competitiveness in Pharmaceuticals, a European Perspective* onde mais uma vez se assume que “As a whole, Europe is lagging behind in its ability to generate, organize, and sustain innovation processes that are increasingly expensive and organisationally complex.”².

Todas estas questões eram motivo de preocupação para a Comissão Europeia, motivo pelo qual cria o Grupo G10 de Medicamentos, com o objetivo de analisar se o sistema regulador existente (política farmacêutica, política de saúde e política industrial) conseguia responder ao duplo desafio de encorajar a inovação e a competitividade do setor, ao mesmo tempo que assegurava o maior grau de defesa da Saúde Pública.

O Grupo G10 de Medicamentos³ recomendou especial atenção para com a questão dos preços e participações, nomeadamente no que aos prazos e transparência de

¹ **Pharmaceuticals and Public Health in the EU: Proposals to the high level Committee on Health for policies and actions in the framework of the Treaty of Amsterdam.** Report of the Working Group on “Pharmaceuticals and Public Health” of the High Level Committee on Health, 2000.

² GAMBARDELLA, Alfonso; ORSENIGO, Luigi; PAMMOLLI, Fabio- **Global competitiveness in Pharmaceuticals, a European Perspective.** Report prepared for the Enterprise Directorate-General. , 2000, p.4.

³ European Commission - **G10 Medicines Report. High Level Group On Innovation and Provision of Medicines.** 2002. O Grupo G10 de medicamentos é constituído, entre outros, pelos Comissários de Saúde e Empresa e pelos Ministros da Saúde e Indústria dos vários Estados membros.

procedimentos diz respeito. Apesar de não ser tema deste trabalho, é importante refletir sobre esta questão, uma vez que diferentes sistemas de avaliação de tecnologias de saúde provocam desigualdades no acesso aos medicamentos entre os Estados membros e funcionam como um importante constrangimento ao desenvolvimento da tão desejada competitividade e inovação farmacêuticas na Europa.

O Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos baseia-se, como temos vindo a demonstrar ao longo deste capítulo, na tríade qualidade, segurança e eficácia. A esta dinâmica os Estados membros têm adicionado provas de eficácia relativa, clínica e económica, para assegurar o uso eficiente dos recursos cada vez mais escassos. Apesar de esta ser, à luz dos Tratados europeus uma competência individual dos Estados membros, o Grupo G10 já em 2002 alertava para a necessidade de se melhorarem os mecanismos de avaliação de tecnologias de saúde quer ao nível individual dos Estados membros, quer ao nível da UE, incluindo a avaliação da eficácia relativa, clínica e económica e a partilha de informação entre os Estados membros, ainda que esta continuasse a ser uma competência exclusiva dos Estados membros¹.

O Grupo G10 de Medicamentos estabeleceu 14 recomendações que serviram de base à Comunicação da Comissão - *Uma indústria Farmacêutica mais forte de base europeia em benefício dos pacientes*², que reflete que o objetivo da Comissão deve focar-se no desenvolvimento da Indústria Farmacêutica europeia que contribui para o desenvolvimento económico e social e para a defesa da Saúde Pública.

¹ Do ponto de vista da Comissão Europeia, a eficácia relativa, quando aplicada às tecnologias de cuidados de saúde, como é o caso dos medicamentos, tem duas componentes: “o valor terapêutico acrescentado (VTA) de um medicamento (a sua eficácia clínica comparada com outros tratamentos) e a relação custo – eficácia que se baseia no VTA e introduz considerações de custo na análise comparativa”. Cfr. Comissão das Comunidades Europeias - COM (2003) 383 final, *op.cit.*, p.11-12. A questão da eficácia relativa a nível europeu é muito complexa. É que partindo do pressuposto da não existência de um Mercado Único de medicamentos, baseada particularmente na fragmentação dos mercados provocada por diferentes sistemas de fixação de preços e de gestão de serviços de saúde e de segurança social, torna-se muito difícil conceder o poder de decisão a um nível europeu. A UE pode clarificar e introduzir transparência no processo de avaliação da eficácia relativa, mas não pode fazer muito mais do que isto porque à luz dos Tratados europeus, esta é uma competência exclusiva dos Estados membros. Isto é, a Europa tem aqui de respeitar o Princípio da Subsidiariedade. Nem as instituições comunitárias, muito menos a EMA, têm competências para impor que a avaliação da eficácia relativa seja um parâmetro que influencie a autorização de medicamentos na Europa. Quanto muito a EMA pode funcionar como um polo de informação e fomentar a troca de informação entre os Estados membros, o que faz através da *EUnetHTA*, para evitar a duplicação de esforços no que respeita à fixação de preços e à avaliação de tecnologias de saúde, trabalho que em Portugal é levado a cabo pelo SiNATS – Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde, afeto ao Infarmed.

² Comissão das Comunidades Europeias - COM (2003) 383 final, *op.cit.*

Todas estas considerações foram, naturalmente, tidas em conta durante o processo de revisão legislativa levado a cabo entre 2000 e 2004.

5.3.1. Revisão e reforma do Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos (2000 – 2004)

De acordo com o art.º 71º do Regulamento (CE) nº 2309/93, “... no prazo de seis anos após a entrada em vigor do presente regulamento, a Comissão publicará um relatório geral sobre a experiência adquirida com a aplicação dos procedimentos previstos no presente regulamento, no capítulo III da Directiva 75/319/CEE e no capítulo IV da Directiva 81/851/CEE.”, com vista à introdução de melhorias no sistema.

Para além de prevista pela legislação comunitária, esta revisão impunha-se não só como uma necessidade para responder aos novos desafios europeus e à perda de competitividade da Indústria Farmacêutica europeia, mas também porque em 2004, dez novos Estados membros iriam aderir à União Europeia. A estrutura do Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos, altamente dependente e integrada com as agências reguladoras nacionais, tinha de se adaptar a este alargamento, sob pena de não cumprir com os objetivos traçados. Se o alargamento se tivesse dado antes da revisão legislativa, teria sido muito mais complicado discutir e implementar as alterações necessárias. A verdade é que exatamente um mês antes da adesão de novos Estados membros, foi publicada a reforma de 2004.

A elaboração do relatório de avaliação do sistema foi atribuída ao Consórcio *CMS Cameron McKenna & Andersen Consulting* em 1999. Trata-se de um extenso relatório que faz importantes considerações e avaliações acerca do sistema regulamentar do medicamento a nível europeu, desde os procedimentos de avaliação de medicamentos até aos sistemas de Farmacovigilância, passando por questões relacionadas com a informação e publicidade de medicamentos, classificação de medicamentos, fabrico, distribuição por grosso, medicamentos genéricos, acesso ao mercado, transparência dos procedimentos, entre outras.

As recomendações feitas por este relatório para a reforma da legislação farmacêutica europeia foram definitivamente apresentadas em outubro 2000¹.

Se inicialmente a revisão previa avaliar a operacionalidade dos sistemas de autorização de medicamentos introduzidos pela reforma de 1995, as novas políticas europeias em matéria de competitividade e inovação farmacêuticas e proteção da Saúde Pública, a par com o desenvolvimento técnico-científico e as posições do Parlamento Europeu e do Conselho, impuseram a necessidade de se proceder a uma revisão legislativa profunda, tal como resulta da Comunicação da Comissão de 2001:

“During the preparation of this report it appeared necessary to extend the evaluation and the reflections on necessary legislative amendments not only to the authorisation procedures, as envisaged in Article 71 of Regulation 2309/93, but also to other aspects of the pharmaceutical legislation. The main reasons to consider other aspects of the pharmaceutical legislation are based on the development of science and technology, certain positions taken by the European Parliament (reports) and/or by the Council (conclusions or resolutions), and more generally the evolution of the European society. The scope of the report has consequently been extended to the whole regulatory system established by the pharmaceutical legislation.”²

O grupo de consultores elaborou o seu relatório com base em questionários enviados aos utilizadores dos Procedimentos Centralizado e de Reconhecimento Mútuo (titulares de AIM), às associações de doentes e consumidores, às associações profissionais (médicos, farmacêuticos e médicos veterinários), às associações de comércio e a Ministros da Saúde e em entrevistas realizadas às autoridades reguladoras nacionais e comunitárias (EMEA, CPMP, CVMP, etc.), entre fevereiro e agosto de 2000.

Como referido no texto do próprio relatório, não foi fácil definir uma posição comum e consensual aos vários intervenientes. Isto é natural se pensarmos que falamos

¹ European Commission – Directorate-General Enterprise Pharmaceuticals and Cosmetics - **Evaluation of the operation of Community procedures for the authorisation of medicinal products**. . Evaluation carried out on behalf of the European Commission by CMS Cameron McKenna and Andersen Consulting. London: 2001.

² Comissão Europeia - COM (2001) 606 final, 23rd October 2001. Report from the Commission on the experience acquired as a result of the operation of the procedures for granting marketing authorisations for medicinal products laid down in Regulation (EEC) N° 2309/93, in chapter III of directive 75/319/EEC and chapter IV of directive 81/851/EEC. Report on the basis of Article 71 of Regulation (EEC) No 2309/93, p.5.

de várias atividades envolvidas na avaliação de medicamentos, muitas delas com interesses contraditórios. Ainda assim, foi possível traçar algumas conclusões gerais.

Atendendo aos objetivos propostos aquando da reforma de 1995, concretamente completar o mercado único de medicamentos, sem esquecer a proteção da Saúde Pública, foi feito o seguinte ponto de situação:

- Relativamente ao mercado único de medicamentos, a contribuição dos dois procedimentos foi diferente. O Procedimento Centralizado contribuiu eficazmente para o estabelecimento do Mercado Único de medicamentos. Por contrário, o Procedimento de Reconhecimento Mútuo não alcançou os objetivos inicialmente definidos. O reconhecimento das avaliações realizadas por outros Estados membros só foi feito até certo ponto. Ou seja, continuava a não haver um verdadeiro reconhecimento mútuo das avaliações e autorizações. Muitos Estados membros repetiam as avaliações que era suposto aceitarem/reconhecerem, alegando demasiadas vezes “risco para a saúde pública” como justificação do não reconhecimento das avaliações levadas a cabo por outro Estado membro, facto agravado pela falta de definição clara de “risco para a Saúde Pública”. A Indústria Farmacêutica criticou particularmente os prazos de arbitragem ao nível do CPMP e o facto de este mecanismo impedir a comercialização dos medicamentos nos Estados membros aptos a reconhecerem a autorização original antes de terminado o procedimento de arbitragem. Do outro lado, houve bastantes críticas ao facto de os requerentes de AIM poderem evitar o procedimento de arbitragem ao retirarem o pedido dos Estados membros renitentes a reconhecerem a autorização original.
- Ambos os procedimentos contribuíram para assegurar um elevado nível de proteção da Saúde Pública e, particularmente para os medicamentos de uso humano, para aumentar a acessibilidade dos doentes a medicamentos inovadores¹. Reconheceu-se uma satisfação geral com relação ao Procedimento

¹ Ainda assim, note-se que o Procedimento Centralizado apesar de dar lugar a autorizações de comercialização válidas em toda a Comunidade Europeia, não implica a disponibilização simultânea dos medicamentos em todo o espaço europeu. Isto tem essencialmente duas causas. Por um lado deve-se à pluralidade dos mercados europeus, o que faz com que a Indústria Farmacêutica tenha mais interesse em

Centralizado, com várias empresas farmacêuticas a manifestarem o desejo de que fosse alargado a mais classes de medicamentos. Esta posição demonstra a confiança dos utilizadores no sistema e as vantagens da sua utilização.

- Foram feitas várias críticas aos prazos de avaliação. O relatório concluiu acerca do descontentamento geral no que respeita aos prazos que medeiam entre a submissão do dossier de AIM e a autorização de um novo medicamento. Com relação ao Procedimento Centralizado, manifestou-se um descontentamento geral, Indústria Farmacêutica e autoridades reguladoras nacionais, com relação à fase política do procedimento, isto é, a tomada de decisão por parte da Comissão. Este procedimento atrasava os processos de avaliação em cerca de 70 dias sem se encontrar justificação para tal, visto que no período analisado a Comissão tinha acatado todos os pareceres da EMEA.
- As várias entidades consultadas manifestaram preocupação para com a disponibilização dos medicamentos no mercado. Isto porque havia muitas situações em que o medicamento era autorizado, mas não era disponibilizado, ou era retirado do mercado depois de estar comercializado durante algum tempo.
- As renovações de AIM eram vistas pelos titulares de AIM como um desperdício financeiro e humano. Cada vez mais funcionavam como um procedimento administrativo e cada vez menos como uma reavaliação científica.
- Tanto os titulares de AIM, como as agências reguladoras nacionais e os atores do sistema na generalidade, manifestaram a necessidade de se incutir maior transparência nos procedimentos de autorização.
- Foram levantadas algumas críticas no que diz respeito aos medicamentos genéricos. Quer no que respeita ao procedimento de autorização, que tinha de ser o mesmo que tinha sido feito pelo medicamento de referência, quer no que

comercializar determinados medicamentos em determinados mercados. Por outro lado deve-se à fragmentação do mercado farmacêutico europeu, provocada pela existência de diferentes sistemas de avaliação de tecnologias de saúde, com diferentes pressupostos, objetivos e capacidades orçamentais.

respeita ao período de proteção de dados, ambos considerados entraves ao desenvolvimento do mercado de medicamentos genéricos. Do outro lado, as empresas de medicamentos inovadores, bem como algumas agências nacionais, reclamaram por uma clarificação e uniformização dos períodos de proteção de dados e da natureza dos dados protegidos em relação aos dois procedimentos e pela necessidade de estender esses períodos para investigação de novas indicações terapêuticas, como forma de promover o acesso a medicamentos inovadores e a I&D na Indústria Farmacêutica europeia.

- No que respeita à estrutura em si, levantaram-se algumas críticas, sobretudo da Comissão e da indústria, que reclamavam por uma menor representatividade dos Estados membros e um reforço da posição das partes interessadas ao nível do Conselho de Administração e dos comités científicos da EMEA. Para além disso alegou-se que a constituição dos comités científicos deveria privilegiar a vertente técnico-científica ao invés da representação igualitária dos Estados membros.

De um modo geral, todas as partes interessadas se mostravam satisfeitas com o sistema implementado nos anos 90. Apesar de algumas críticas com relação a determinadas especificidades, a opinião geral era positiva. Ambos os procedimentos eram vistos como complementares e como beneficiadores dos objetivos da União.

Todas as partes consultadas defendiam que os procedimentos comunitários de avaliação de medicamentos deviam continuar a funcionar de forma paralela. O Procedimento Centralizado aparecia como potenciador e facilitador da inovação farmacêutica e do estabelecimento do Mercado Único. O Procedimento de Reconhecimento Mútuo, apesar das críticas levantadas, pela sua flexibilidade acabava por responder melhor às necessidades das pequenas e médias empresas farmacêuticas. Isto é, acabava por favorecer o desenvolvimento local e regional no que respeita à Indústria Farmacêutica.

Depois de extensas reuniões e discussões entre as partes interessadas (autoridades reguladoras nacionais, via *Heads of Medicines Agencies* – HMA, EMEA e *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* – EFPIA) a Comissão

Europeia apresentou uma proposta de reforma da legislação farmacêutica europeia em 26 de novembro de 2001¹, sob a forma de três propostas legislativas, um regulamento e duas diretivas (uma das quais sobre medicamentos de uso veterinário), que pretendiam responder a três principais objetivos: assegurar a contínua proteção da Saúde Pública, fomentar o Mercado Único e a competitividade e inovação da Indústria Farmacêutica europeia e preparar o alargamento da União.

Após mais de dois anos de reuniões, discussões e emendas entre Comissão Europeia, Parlamento Europeu e Conselho, características do procedimento legislativo², atingiu-se finalmente o consenso a 31 de março de 2004 e foram publicados os quatro instrumentos legislativos que corporizam a reforma ambicionada:

- Regulamento (CE) n° 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 que estabelece os procedimentos comunitários de autorização e supervisão de medicamentos de uso humano e veterinário e institui a Agência Europeia de Medicamentos³.
- Diretiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 que altera a Diretiva 2001/27/CE que estabelece um Código Comunitário relativo aos Medicamentos para Uso Humano⁴.
- Diretiva 2004/28/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 que altera a Diretiva 2001/82/CE que estabelece um Código Comunitário relativo aos Medicamentos para Uso Veterinário⁵.

¹ Commission of the European Communities - COM (2001) 404 final, 26th November 2001.

² Para ver esta questão em maior detalhe Cfr. BROSCHEID, Andreas; FEICK, Jürgen- **Towards a European FDA? The review of European pharmaceuticals authorization**, *op.cit.*, p.15 e ss.

³Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (CE) n° 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos. JO n° L136, de 30 de abril de 2004. p. 1-51.

⁴ Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 que altera a Directiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. JO n°L136 de 30 de abril de 2004. p. 34-57.

⁵ Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2004/28/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 que altera a Diretiva 2001/82/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários. JO n°L136 de 30 de abril de 2004. p. 58-84.

- Diretiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 que altera, em relação aos medicamentos tradicionais à base de plantas, a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um Código Comunitário relativo aos Medicamentos para Uso Humano¹.

5.3.1.1. Considerações gerais acerca da reforma de 2004

As alterações introduzidas distribuíram-se por três grandes áreas²: estrutura da Agência; procedimentos de avaliação e sistemas de Farmacovigilância; transparência e informação. Mais concretamente, a Diretiva 2004/27/CE procurou criar os mecanismos necessários para responder às políticas europeias em matéria de defesa da Saúde Pública e de melhoria da competitividade e inovação farmacêuticas na Europa. Para isso procurou promover uma maior vigilância dos medicamentos pós-comercialização, procedeu a uma simplificação e racionalização do sistema, tornando-o mais eficiente e transparente e procurou assegurar que o Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos era capaz de responder ao alargamento da União, nomeadamente ao diminuir a representatividade dos Estados membros ao nível dos comités científicos da Agência³.

Interessam para esta análise essencialmente o Regulamento (CE) nº 726/2004 e a Diretiva 2004/27/CE.

As alterações à Agência começaram desde logo por ser alterações simbólicas, nomeadamente do nome das instituições. A EMEA passou a designar-se Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o CPMP passou a designar-se Comité de

¹ Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 que altera, em relação aos medicamentos tradicionais à base de plantas, a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. JO nºL 136 de 30 de abril de 2004. p. 85-90.

² IVO, Rui Santos - Revisão do sistema europeu de medicamentos. Reforçar os Mecanismos de Protecção da Saúde Pública. **Boletim do CIM - Centro de informação do medicamento. Ordem dos Farmacêuticos**. In Revista da Ordem dos Farmacêuticos, Ano XI, nº 61: (2004), p.1-2.

³ Durante o processo de revisão legislativa, a Comissão e a Indústria Farmacêutica queriam diminuir a representatividade dos Estados membros e aumentar a importância dos atores do circuito. Para além disso, queriam que os membros dos comités científicos fossem escolhidos consoante a sua experiência e especialização, tendo menos em consideração a igualdade de representação das autoridades nacionais. A Comissão, na sua proposta de 2001, no nº 6 do ponto C da COM (2001) 404 final, chega a propor que a Indústria Farmacêutica passe a estar representada no Conselho de Administração da EMA. No entanto, esta proposta não foi aceite pelo Parlamento Europeu.

Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Para além deste comité científico e do correspondente para os medicamentos veterinários, CVMP, foram incluídos na estrutura da Agência, o COMP, o Comité de Medicamentos Tradicionais à Base de Plantas (HMPC) e foi prevista a inclusão do PDCO¹.

Relativamente à estrutura propriamente dita, as alterações passaram essencialmente pela composição dos quadros administrativos e científicos da Agência. Por uma questão de funcionamento do CHMP e tendo em conta o alargamento da União a dez novos Estados membros, o Comité, em vez dos anteriores dois representantes, passou a ser constituído por um representante de cada Estado membro e por cinco membros adicionais, selecionados com base nas suas competências científicas específicas. Note-se que afetos ao CHMP podiam ser criados grupos de trabalho dedicados a determinadas áreas científicas específicas e grupos de aconselhamento científico, os quais seriam constituídos por peritos nacionais de elevado reconhecimento e qualificação na respetiva área.

Estas medidas demonstram, no nosso entender, um reforço da componente técnico-científica em detrimento do poder dos Estados membros. Isto é, mais do que a representatividade dos Estados membros, importa a componente técnico científica da Agência.

No que respeita ao Conselho de Administração da Agência, este passou a incluir um representante de cada Estado membro, 2 representantes da Comissão Europeia e 2 representantes do Parlamento Europeu, para além de dois representantes de associações de doentes, um representante das associações de médicos e um representante das associações de médicos veterinários, modelo que traduz uma notável inovação de integração europeia nas matérias abrangidas.

Quanto à proteção e exclusividade de dados procedeu-se a uma importante harmonização, pela introdução da chamada cláusula Bolar (8+2+1), medida considerada de sucesso em termos de europeização² e que veio responder aos desejos da Indústria Farmacêutica inovadora. Os dados requeridos para a submissão de um pedido de autorização passam a estar protegidos durante 8 anos. Passado este período, os produtores de medicamentos genéricos estão autorizados a preparar e submeter os seus

¹ Mais tarde foram incluídos na estrutura administrativa da Agência o CAT (2007) e o PRAC (2012).

² BROSCHEID, Andreas; FEICK, Jürgen- **Towards a European FDA? The review of European pharmaceuticals authorization**, *op.cit.*, p.20.

dossiers, ainda que a comercialização efetiva do medicamento genérico só possa ser feita ao fim de 10 anos. Isto significa portanto, uma proteção de dados de 8 anos e uma proteção de mercado de 10 anos. Nas situações em que o detentor de AIM do medicamento original consiga demonstrar uma nova indicação terapêutica com benefícios terapêuticos significativos quando comparado com as terapêuticas existentes, durante os primeiros 8 anos, o período de proteção de mercado é prolongado por mais um ano. Refira-se a este propósito que a reforma legislativa de 2004 introduziu pela primeira vez no ordenamento jurídico comunitário a definição de medicamento genérico¹ e de medicamento de referência europeu, disposição que acabou por satisfazer a indústria de medicamentos genéricos e os Estados membros que pretendem promover a utilização de medicamentos genéricos como instrumento de contenção de custos.

A transparência de procedimentos também saiu reforçada pela reforma de 2004 que veio obrigar à publicação dos relatórios de avaliação (EPAR- Relatórios Públicos de Avaliação Europeus) para ambos os procedimentos. A política de informação e transparência, que já tinha começado a estabelecer-se no final dos anos 80 do século XX, foi sendo reforçada ao longo dos vários diplomas publicados, prevendo-se a publicação dos vários atos, medidas e decisões, nomeadamente quanto à autorização de medicamentos, retirada de medicamentos do mercado, indeferimento de pedidos de AIM, etc., incentivando-se o uso de linguagem simples e perceptível pelo público em geral. Ao mesmo tempo, a EMA passou a tornar pública toda a sua documentação, incluindo regulamentos internos e procedimentos.

No que diz respeito às renovações de AIM, o anterior sistema exigia uma nova submissão do pedido a cada 5 anos, o que estava claro que era mais uma medida administrativa, do que uma medida de proteção da Saúde Pública, dado que não existia, na prática uma reavaliação científica dos *dossiers* de AIM. Assim, esta reforma veio estabelecer o princípio da validade ilimitada após a primeira renovação, ao fim de cinco

¹ Cfr. GROSSETÊTE, Françoise - The European Parliament's contribution to the revision of pharmaceutical legislation and unresolved questions. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 6 (2005), p.29-32. A definição europeia de medicamento genérico permite que um medicamento de referência num Estado membro possa servir de referência à introdução dum medicamento genérico num país onde o medicamento de referência não esteja comercializado.

anos¹. Ao mesmo tempo, introduziu a *sunset clause* que prevê a caducidade de AIM sempre que o medicamento não seja comercializado durante três anos consecutivos. Isto é válido para um medicamento nunca comercializado na União Europeia ou para os medicamentos que tenham sido comercializados durante determinado período e que sejam retirados do mercado pelas empresas farmacêuticas.

Ainda no que respeita aos processos de AIM instituiu que a relação benefício/risco desfavorável passa a ser motivo suficiente para recusa, suspensão ou retirada do mercado.

O Regulamento (CE) 726/2004 veio ainda proceder à regulamentação da utilização de medicamentos não autorizados na comunidade, “uso compassivo”², que pretende dar resposta às necessidades dos doentes que não têm opções terapêuticas efetivas. Trata-se de uma utilização prévia à concessão de AIM, pelo que deve obedecer a requisitos de segurança bem definidos³. Em novembro de 2004 a Comissão faz uma proposta de Regulamento sobre o “uso condicional” (AIM concedida sob condições bem específicas, reavaliadas anualmente), que foi formalmente implementado em Abril de 2006 pelo Regulamento (UE) n° 507/2006⁴, de acordo com o qual as empresas podem requerer autorizações condicionadas para medicamentos para situações clínicas bem estabelecidas⁵.

5.3.1.2. O Procedimento Centralizado

No que ao Procedimento Centralizado (Anexo VIII) diz respeito, o resultado da reforma foi, acolhendo as propostas da Indústria Farmacêutica e das agências reguladoras nacionais, uma extensão substancial do âmbito de aplicação do procedimento.

¹ Na primeira renovação a relação benefício/risco é reavaliada e a renovação só é deferida nos casos em que esta relação se mantém positiva.

² NTA Vol.2A, Cap. 1, ponto 3.1.1.

³ O estabelecimento do “uso compassivo” resultou da pressão exercida pela *Medicines in Europe Forum – MiEF* – durante a revisão legislativa do início do século XXI. Cfr. DAVIS, Courtney; ABRAHAM, John - The political dynamics of citizenship, innovation, and regulation in pharmaceutical governance, *op.cit*, p.487.

⁴ Comissão Europeia - Regulamento (CE) n° 507/2006 da Comissão de 29 de março de 2006 relativo à autorização condicional de introdução no mercado de medicamentos para uso humano abrangidos pelo âmbito de aplicação do Regulamento (CE) n° 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho. JO n° L92 de 30 de março de 2006. p. 6-9.

⁵ NTA, Vol. 2A, Cap.1, ponto 3.1.1.

Assim, ao abrigo do art.º 3º do Regulamento (CE) nº 726/2004, estão obrigados a autorização comunitária, os seguintes medicamentos:

1. Medicamentos desenvolvidos a partir dos seguintes processos biotecnológicos:
 - Tecnologia de DNA recombinante;
 - Expressão controlada da codificação de genes para proteínas biologicamente ativas em procariotas e eucariotas incluindo células mamíferas transformadas;
 - Métodos de hibridoma e de anticorpos monoclonais.

1.1. Medicamentos de Terapia Avançada tal como definidos pelo Regulamento (CE) nº 1394/2007.

2. Medicamentos que contenham uma substância ativa nova, que não tenha sido autorizada na comunidade e cuja indicação terapêutica seja o tratamento de uma das seguintes patologias: VIH, neoplasias, doenças neuro-degenerativas, diabetes, doenças autoimunes e outras disfunções imunitárias e doenças virais.
3. Medicamentos órfãos.

Para além destes medicamentos, que têm obrigatoriamente de ser autorizados via Procedimento Centralizado, podem optar por esta via de autorização de comercialização, os seguintes medicamentos¹:

1. Medicamentos que contenham substâncias ativas novas, que nunca tenham sido autorizadas na União;
2. Medicamentos que representem uma inovação significativa do ponto de vista terapêutico, científico ou técnico, ou cuja autorização

¹ Art.º 3º, nº2, Regulamento (CE) nº 726/2004.

comunitária represente uma mais-valia para a saúde humana na Europa¹;

3. Medicamentos genéricos cujo medicamento de referência tenha sido autorizado via Procedimento Centralizado².

A instrução do processo de AIM é levada a cabo pela EMA, mais precisamente pelo respetivo comité científico. No caso dos medicamentos de uso humano, pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). À semelhança do que acontecia para o anterior Procedimento Centralizado, o CHMP elege um relator e, se necessário, um correlator³, que vão ser responsáveis pela coordenação do processo de avaliação. A grande diferença neste ponto é que, com a reforma de 2004, o CHMP deixa de atender à preferência dos requerentes na hora de eleger os relatores do processo⁴.

À receção de um pedido válido⁵, ajustado aos parâmetros ICH (UE –CTD)⁶, tem início o período de contagem do tempo de avaliação. Os relatores preparam os seus relatórios de avaliação preliminares ao dia 80 e fazem-nos chegar à EMA, ao CHMP e aos restantes Estados membros. Por sua vez, a EMA faz chegar esta informação ao

¹ Nestes casos o requerente deve solicitar junto da EMA a elegibilidade do medicamento para efeitos de aplicação do Procedimento Centralizado. Cfr. NTA, Vol. 2A, Cap.1.

² Note-se que, para favorecer o mercado de medicamentos genéricos na Europa, o art.º 3º, nº 3 do Regulamento (CE) nº 726/2004 previu situações em que os medicamentos genéricos de medicamentos autorizados ao abrigo do Procedimento Centralizado podem ser autorizados a nível nacional. Ou seja, deixa de existir a obrigatoriedade de os medicamentos genéricos de medicamentos aprovados via Procedimento Centralizado, seguirem a mesma via de autorização de comercialização.

³ O papel do correlator é elaborar um relatório independente do relatório do relator ou elaborar as críticas ao relatório do relator. Os relatores elege a sua equipa de avaliação com base na lista de peritos da EMA.

⁴ Em relação ao processo de escolha dos relatores e à *peer review* efetuada ao nível deste procedimento regulamentar, reveladora de transparência, mas funcionando também como um método de validação científica, Cfr. SHAH, Rashmi R.; RAYMOND, Agnès Saint - "Regulation of human medicinal products in the European Union. ", *op.cit.*, p. 467.

⁵ Os requerentes podem solicitar aconselhamento técnico-científico à EMA durante a fase de desenvolvimento dos seus medicamentos. A este propósito Cfr. European Medicines Agency - **European Medicines Agency Guidance for applicants seeking scientific advice and protocol assistance**. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedure_l_guideline/2009/10/WC500004089.pdf, 2014. A Agência disponibiliza ainda aconselhamento regulamentar aos requerentes de AIM – *Pre-submission meetings*. Independentemente de requererem aconselhamento regulamentar, os requerentes têm de notificar a EMA da sua intenção de submeter um pedido, pelo menos 7 meses antes da submissão.

⁶ *Notice to Applicants – Vol. 2B*.

requerente. Note-se que esta é apenas uma informação preliminar e que não traduz a opinião do CHMP.

Ao dia 100 os relatores, a EMA e o CHMP recebem as observações feitas pelos membros do CHMP que vão servir de base à Lista de Questões Provisória elaborada pelos relatores até ao dia 115.

Posteriormente, ao dia 120 o CHMP adota a Lista de Questões Final acompanhada das conclusões e observações de índole científica, que a EMA posteriormente envia ao requerente¹. Neste momento e até obtenção da resposta do requerente às questões elaboradas pelo CHMP é interrompido o período de contagem de tempo de avaliação. Assim, o dia em que o requerente envia as respostas, a revisão do RCM, o projeto de folheto informativo e de rótulo corresponde ao dia 121.

Ao dia 150 os relatores enviam à EMA e aos restantes membros do CHMP um relatório de avaliação conjunto que a EMA faz posteriormente chegar ao requerente. Mais uma vez, trata-se de considerações preliminares e que não refletem a posição final do CHMP².

Ao dia 180 tem lugar a discussão final no CHMP sobre a necessidade de elaborar uma nova lista de questões ou de agendar uma reunião presencial com o requerente a fim de obter mais esclarecimentos³. Entre o dia 180 e o dia 210 o requerente tem de enviar o projeto final de RCM, rótulo e folheto informativo aos relatores, EMA e restantes membros do CHMP.

Ao dia 210 o CHMP adota o parecer final que é acompanhado do relatório de avaliação. Em caso de parecer positivo, tem início a preparação da documentação (RCM, Anexo II, rótulo e folheto informativo e Anexo A em todas as línguas oficiais da EU) a enviar à Comissão.

Ao dia 237 a EMA envia o parecer do CHMP e a referida documentação ao requerente, à Comissão, ao Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano, à Noruega e à Islândia para adoção da decisão final⁴.

¹ Todas as inspeções (BPF, BPC, etc.) consideradas necessárias pelo CHMP têm de ser comunicadas pelo menos até ao dia 120.

² Até ao dia 170 os membros do CHMP podem enviar observações aos relatores, à EMA e aos restantes membros do CHMP.

³ Se for necessária uma explicação oral pelo requerente o período de contagem do tempo de avaliação é suspenso para que o requerente possa preparar a sua explicação que tem lugar, assim sendo, ao dia 181.

⁴ Todos os pareceres do CHMP são passíveis de recurso do requerente e de um pedido de re-examinação.

A reforma de 2004, atendendo às críticas levantadas durante o processo de avaliação do Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos, veio encurtar a duração da fase política do Procedimento Centralizado, isto é, o período em que a Comissão Europeia avalia o parecer da EMA e toma a decisão final¹.

Para além disso, estabeleceu-se um mecanismo de avaliação acelerado, em que o parecer final do CHMP é emitido ao fim de 150 dias, ao invés dos 210 dias habituais².

Por forma a tornar o procedimento mais transversal a todas as empresas, tem-se vindo a proceder, ao longo dos tempos a um ajuste substancial das taxas a pagar por este procedimento para as pequenas e médias empresas.

Na tabela 6 mostra-se a evolução do Procedimento Centralizado entre 2004 e 2013.

¹ A este respeito Cfr. NTA, Vol. 2A, Cap.6.

² Este mecanismo, ao abrigo do art.º 14, nº9 do Regulamento (CE) nº 726/2004, é válido para medicamentos que demonstrem ser de elevado interesse para a Saúde Pública, sobretudo do ponto de vista da inovação terapêutica.

Tabela 6: Evolução do Procedimento Centralizado pós-reforma 2004 (2004 – 2013).

ANO	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
PEDIDOS*	51	41	78	90	103	96	91	100	96	80
PARECERES CHMP	34	25	55	65	73	125	53	91	77	86
PARECERES POSITIVOS	34	24	51	58	66	117	51	87	59	79
PARECERES NEGATIVOS	0	1	4	7	7	8	2	4	8	7
RETIRADA DO PEDIDO	7	15	8	9	23	14	12	13	10	8

*Pedidos tendo em conta o número de medicamentos e não por substância ativa.

Fonte: EMA Annual Reports 2004-2013.

Se atendermos ao número de novos pedidos de AIM via Procedimento Centralizado, podemos definir duas fases na evolução do procedimento. No início da implementação da reforma de 2004 assistimos a um acentuado reforço do procedimento¹, provocado desde logo pela extensão do âmbito de aplicação a novos medicamentos. Numa segunda fase, pós-2008 assistimos a uma estabilização do número de novos pedidos.

Ainda assim, deve referir-se que se analisarmos o número de novos pedidos com base na substância ativa, assistimos nos últimos anos a um aumento do correspondente valor, passando de 73 pedidos em 2010 para 81 pedidos em 2012².

Se atendermos ao número de pareceres do CHMP assistimos, para os últimos anos, a uma diminuição significativa que pode estar relacionada com a complexidade dos processos avaliados através deste procedimento.

Os dados analisados demonstram, no geral, uma boa implementação do Procedimento Centralizado. No nosso entender, as flutuações refletem fenómenos naturais inerentes à I&D de novos medicamentos e a complexidade dos *dossiers* analisados, mais do que propriamente questões regulamentares ou o interesse da indústria por este procedimento.

Se cruzarmos estes dados com os dados disponibilizados na Tabela 3, podemos concluir acerca das melhorias introduzidas pela reforma de 2004. Do ponto de vista da Indústria Farmacêutica, este procedimento tornou-se mais importante e atrativo³.

Se tivermos em conta os objetivos comunitários, há que analisar a evolução do procedimento do ponto de vista do estabelecimento do Mercado Único de medicamentos e do ponto de vista de defesa da Saúde Pública. Do ponto de vista da implementação do Mercado Único, conclui-se que o procedimento parece contribuir para a sua execução, uma vez que através deste procedimento os titulares de AIM obtêm autorizações de comercialização válidas em todos os Estados membros, ainda que,

¹ A diminuição do número de pedidos de 2004 para 2005 pode ser justificada pela adaptação da Indústria Farmacêutica aos novos requisitos/normas regulamentares estabelecidas pela reforma de 2004, até porque em 2006 se registou um aumento considerável do número de pedidos.

² *EMA Annual Reports 2010-2012*.

³ A Comissão, através da EMA introduziu uma série de incentivos às Pequenas e Médias Empresas (PMEs), traduzidas no aconselhamento científico e regulamentar proporcionado pela Agência e na redução ou modificação das modalidades de pagamento das taxas, como forma de incentivar a inovação farmacêutica nestas empresas.

como temos vindo a referir ao longo de todo o capítulo, não podemos afirmar a existência de um Mercado Único de medicamentos, pelas razões atrás expostas. Isto é, nem todos os medicamentos aprovados através deste procedimento estarão certamente disponíveis em todos os Estados membros da UE.

Do ponto de vista da defesa da Saúde Pública, consideramos que o Procedimento Centralizado contribuiu eficazmente para a sua execução, uma vez que ao crescer em importância resultou na disponibilização de terapêuticas inovadoras que do ponto de vista teórico, podem ser disponibilizados a todos os cidadãos europeus. Dizemos do ponto de vista teórico, porque, mais uma vez, diferentes sistemas de avaliação de tecnologias de saúde têm posto em causa a disponibilização simultânea ou mesmo efetiva em todos os mercados europeus, o que traz prejuízos para a saúde individual dos pacientes europeus e, em última análise para a Saúde Pública na Europa.

5.3.1.3. O Procedimento de Reconhecimento Mútuo/Procedimento Descentralizado

Como referimos atrás, o relatório efetuado pela *CMS Cameron McKenna and Andersen consulting* revelou uma insatisfação particular para com o Procedimento de Reconhecimento Mútuo, que se manifestava nomeadamente na falta de interesse da Indústria Farmacêutica por procedimento. A principal causa apontada era a falta de concordância entre os Estados membros e a não existência de um verdadeiro reconhecimento mútuo das avaliações. Perante esta realidade, a reforma operada em 2004 procedeu a algumas alterações importantes, com vista à implementação e reforço do procedimento.

Desde logo, criou-se o Procedimento Descentralizado, como uma variante ao Procedimento de Reconhecimento Mútuo. A grande diferença entre o Procedimento de Reconhecimento Mútuo e o Procedimento Descentralizado é a existência prévia de uma AIM nacional.

De modo a facilitar a avaliação de medicamentos via Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado, com o grande objetivo de favorecer a cooperação entre os Estados membros, por forma a fomentar o reconhecimento mútuo das avaliações, a reforma de 2004 veio institucionalizar

oficialmente o *Mutual Recognition Facilitation Group* (MRFG), criado em 1995. O grupo de coordenação *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMD(h))¹, constituído por um representante de cada Estado membro, um representante da Islândia e um representante da Noruega, passa assim a fazer parte integrante do processo de avaliação, sendo responsável por coordenar as várias posições e por facilitar o consenso entre os Estados membros. O que até aqui funcionava como um grupo de trabalho informal, no seio da *Heads of Medicines Agencies* (HMA), passou a assumir um papel determinante na avaliação de medicamentos através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo/Descentralizado².

Uma das alterações mais importantes, do ponto de vista da instrução do procedimento, deu-se ao nível do procedimento de arbitragem do CHMP. Até aqui os requerentes podiam evitar o procedimento de arbitragem retirando o pedido de AIM dos Estados membros que invocassem “potencial risco grave para a saúde pública” como motivo do não reconhecimento de AIM. Com a reforma de 2004, esta medida deixa de interromper o procedimento de arbitragem no CHMP. Este só é interrompido se o requerente retirar o pedido de todos os Estados-membros onde pretende ver o seu medicamento comercializado.

Por outro lado e acolhendo as aspirações da Indústria Farmacêutica, o procedimento de arbitragem não é impeditivo da comercialização do medicamento nos Estados membros aptos a reconhecerem a autorização inicial. Ou seja, os requerentes podem seguir com o processo de autorização e conseqüente comercialização nos Estados membros aptos a reconhecerem a autorização original independentemente de haver outros Estados membros que tenham levantado objeções à avaliação/autorização iniciais e que não tenha sido atingido o consenso ao nível do CMD(h), tendo o processo seguido para o CHMP, para arbitragem.

Note-se, no entanto, que a decisão tomada ao nível da Comissão é vinculante para todos os Estados membros, mesmo para aqueles em que o medicamento já tenha sido autorizado. Isto é, mesmo que o medicamento tenha obtido uma AIM e esteja a ser comercializado num mercado da União, perante uma decisão negativa da Comissão

¹ Para mais informações sobre as competências deste Grupo de Coordenação, ver NTA, Vol. 2A, Cap. 2.4.

² Valverde é de opinião que a institucionalização do CMD(h) só veio complicar ainda mais o já complicado Procedimento de Reconhecimento Mútuo. Cfr. VALVERDE, José Luis - *Toward a global legal statute for medicinal products*, *op.cit.*, p.288.

Europeia, essa autorização é revogada e o medicamento deixa, por isso, de poder ser comercializado em todo o espaço comunitário.

Como referimos anteriormente, o Procedimento de Reconhecimento Mútuo (Anexo IX) pressupõe a existência de uma AIM prévia num Estado membro da União Europeia, que vai funcionar no âmbito deste procedimento, como EMR. O requerente de AIM submete um pedido de AIM em todos os Estados membros onde pretende ver reconhecida a AIM existente, EME¹, garantindo que o dossier, o RCM, o projeto de rótulo e literatura são idênticos entre eles e idênticos aos aceites pelo EMR na autorização inicial. No prazo de 90 dias² o EMR envia o relatório de avaliação e os projetos de RCM, rótulo e folheto informativo aos EME e ao requerente. Em posse de toda a documentação validada, os EME têm 90 dias para aprovar o relatório de avaliação e os projetos de RCM, rótulo e folheto informativo. Neste processo, o EMR atua como ponte de ligação entre os EME e o requerente de AIM/titular de AIM. Ou seja, toda a comunicação entre os EME e o titular de AIM passa necessariamente pelo EMR.

Por sua vez, o Procedimento Descentralizado (Anexo IX) tem lugar quando o medicamento que se pretende comercializar em vários mercados da União não tem autorização de comercialização em nenhum Estado membro. Até à reforma de 2004 sempre que o requerente quisesse ver o seu medicamento comercializado em mais do que um mercado da União, tinha de obter uma AIM nacional num Estado membro, a qual depois servia de base ao processo de avaliação via Procedimento de Reconhecimento Mútuo. Perante as críticas levantadas ao procedimento, que ficaram refletidas na avaliação ao Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos, fundamentadas essencialmente no facto de os Estados membros não reconhecerem as avaliações levadas a cabo por outros Estados membros, alegando demasiadas vezes “risco para a Saúde Pública”, criou-se o Procedimento Descentralizado.

¹ Por norma, o requerente de AIM reúne previamente com o EMR a fim de analisar o pedido, por forma a garantir que o *dossier* está atualizado de acordo com os requisitos técnico-científicos atuais e que está de acordo com o dossier submetido nos EME. Isto porque, ao abrigo das recomendações e orientações comunitárias, os *dossiers* submetidos têm de cumprir os requisitos técnico-científicos mais recentes, pelo que muitas vezes é necessário atualizar o dossier inicial, aquele que foi submetido no EMR, às recomendações e regulamentação comunitárias.

² É nesta fase que têm lugar as *Breakout sessions*, reuniões entre os todos Estados membros envolvidos no processo. São organizadas pelo EMR e por norma coincidem com reuniões do CMD(h).

Neste caso, o requerente elege um Estado membro como EMR e a grande diferença é que durante o processo de avaliação do *dossier*, o EMR está obrigado a informar os EME de todos os procedimentos de avaliação e análise levados a cabo no seio do processo de avaliação. Assim, todos os EME acabam por participar da avaliação; não se lhes sujeita a autorização final para o respetivo reconhecimento, passam a fazer parte do processo de avaliação.

Neste tipo de procedimento, o EMR recebe um pedido de AIM válido e tem 120 dias para preparar o projeto de relatório de avaliação que envia ao requerente e aos EME. Estes têm depois 90 dias para aprovar a referida documentação e informar disso o EMR que é responsável pelos trâmites seguintes (acordo geral entre os EME), por dar por finalizado o procedimento e por transmitir a informação ao requerente. Nos 30 dias seguintes, os EME atuam em conformidade com a resolução final e o medicamento obterá autorização de comercialização nacional em todos os Estados membros em que requereu o pedido¹.

Em qualquer um dos casos apresentados, Procedimento de Reconhecimento Mútuo ou Procedimento Descentralizado, um ou mais EME podem alegar “potencial risco grave para a saúde pública”² e não reconhecerem a avaliação levada a cabo pelo EMR. Nesta situação o referido Estado membro informa e justifica a sua posição a todos os EME, ao EMR e ao requerente e o EMR remete o processo para o CMD(h).

No seio do CMD(h) espera-se que os EME cheguem a um acordo/consenso quanto às medidas a aplicar e, para isso, devem permitir que o requerente se defenda perante as objeções levantadas. Se no prazo de 60 dias a contar da data de comunicação dos factos que justificam o desacordo, se atingir o consenso, o EMR encerra o procedimento, comunica a decisão ao requerente e o medicamento está apto a ser autorizado em todos os EME. Se os EME não chegarem a acordo, o processo é encaminhado para a EMA que dá início ao procedimento de arbitragem no seio do CHMP³, dando início a uma espécie de Procedimento Centralizado que culminará com

¹ Uma vez obtida a autorização através deste procedimento, todas as alterações dos termos de AIM têm de ser avaliadas através deste procedimento. Cfr. Comissão Europeia - Regulamento (CE) n° 1084/2003 da Comissão de 3 de junho de 2003, *op.cit.*

² A este propósito e pela falta da sua definição na implementação da reforma de 2004, a Comissão publicou uma orientação neste sentido. Cfr. **Guideline on the definition of a potential serious risk to public health in the context of Article 29(1) and (2) of Directive 2001/83/EC**, *op.cit.*

³ Sobre o procedimento de arbitragem ao nível do CHMP Cfr. NTA, Vol.2A, Cap.3.

uma decisão de nível europeu, pela mão da Comissão Europeia¹, decisão válida e vinculante para todos os Estados membros envolvidos no processo de avaliação e autorização.

Para dar início ao procedimento de arbitragem, o EMR elabora um relatório detalhado sobre as matérias que justificaram a objeção do(s) EME(s), as quais, ao abrigo da reforma de 2004 devem basear-se no “potencial risco grave para a saúde pública”. Esta informação é enviada à EMA e ao requerente/titular de AIM para que tenha lugar o procedimento de arbitragem no seio do CHMP.

No dia 1 do procedimento de arbitragem tem lugar a reunião do CHMP, onde o relator e o correlator são eleitos e onde se elabora uma Lista de Questões a enviar ao requerente/titular de AIM. O requerente elabora as respostas, num prazo previamente estabelecido, correspondendo o dia 2 à data de receção das respostas do requerente. Até ao dia 20 os relatores elaboram um relatório de avaliação às respostas dadas pelo requerente, acompanhado do projeto de RCM, rótulo e folheto informativo. Até ao dia 25 os restantes membros do CHMP devem analisar o relatório e redigir as observações que considerem necessárias para que ao dia 30 sejam discutidas no seio da reunião do CHMP. Nesta reunião é adotado o parecer do CHMP ou elaborada nova Lista de Questões. Neste último caso aguarda-se a resposta do requerente/titular de AIM e ao fim de 30 dias o CHMP adota o parecer final².

Em posse do parecer do CHMP, a EMA tem 15 dias para o fazer chegar ao requerente/titular de AIM e à Comissão Europeia que elabora a decisão final.

Na Tabela 7 apresenta-se a evolução do Procedimento de Reconhecimento Mútuo/Procedimento Descentralizado entre 2006 e 2013. Escolheu-se esta cronologia pois estes procedimentos, apesar de instituídos pela reforma de 2004 só foram operacionalizados em novembro de 2005.

¹ Para mais informação sobre a tomada de decisão pela Comissão Europeia, Cfr. NTA, Vol. 2A, Cap. 6.

² Se o parecer do CHMP for negativo o requerente/titular de AIM tem 15 dias para pedir a reexaminação.

Tabela 7: Evolução do Procedimento de Reconhecimento Mútuo/Procedimento Descentralizado entre 2006 e 2014 (Q1+Q2)

ANO	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014 (Q1+Q2)
PEDIDOS*	MRP (DP) 596 (450)	MRP (DP) 396 (1033)	MRP (DP) 433 (1466)	MRP (DP) 326 (1332)	MRP (DP) 313 (1599)	MRP 262 (1285)	MRP 267 (1183)	MRP 199 (874)	MRP 115 (470)
PROCESSOS FINALIZADOS **	535 (57)	441 (392)	411 (734)	378 (1304)	325 (1452)	259 (1381)	266 (1198)	207 (1052)	109 (389)
CMD(H)	104 (1)	44 (25)	39 (43)	20 (19)	14 (3)	4 (18)	7 (20)	7 (18)	1 (5)
ARBITRAGEM CHMP	22***	15 (7)	12 (7)	3 (8)	5 (2)	2 (3)	3 (5)	4 (4)	0 (1)
CONSENSO CMD(H)	53***	51 (12)	32 (30)	14 (18)	0 (7)	4 (4)	3 (15)	3 (5)	1 (2)
RETRADADA DO PEDIDO	5	n.d.	1 (1)	n.d	1 (0)	1 (4)	0(0)	2 (7)	1(3)

*Pedidos por medicamento e não por substância ativa;

** Apenas novos pedidos; alterações aos termos de AIM não foram contabilizadas.

***Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado.

Fonte: CMD(h) Statistics for New Applications(MRP/DCP) 2006-2014

A frequência de utilização do Procedimento Descentralizado aumentou significativamente ao longo dos anos, o que reflete as melhorias introduzidas pela reforma de 2004. Se nos detivermos no procedimento de arbitragem ao nível do CHMP e compararmos estes valores com os da Tabela 4 (Evolução do Procedimento de Reconhecimento Mútuo 1995 – 2003) observamos um aumento significativo dos processos remetidos para este mecanismo. Este aumento é justificado pela alteração introduzida pela reforma de 2004 em que retirar um pedido de AIM dum Estado membro que não reconhece a avaliação/autorização iniciais deixa de interromper o procedimento de arbitragem do CHMP. Para se ter uma ideia, entre 2003 e 2005, o número de arbitragens levadas a cabo pelo CHMP passou de 5 para 22 procedimentos.

Ainda assim, ao longo dos anos o número de processos remetidos para o CMD(h) e posteriormente para o CHMP tem diminuído, o que pode ser um indicador de que o procedimento finalmente atingiu os objetivos a que se propunha, isto é, o reconhecimento das avaliações entre os Estados membros.

No geral, o Procedimento de Reconhecimento Mútuo e o Procedimento Descentralizado mostram um desempenho positivo, especialmente se comparados com os procedimentos estabelecidos anteriormente com vista ao reconhecimento mútuo das avaliações levadas a cabo por outros Estados membros, manifestando desde logo, uma maior sensibilidade dos Estados membros para o reconhecimento das autorizações/avaliações de outros Estados membros.

Para tal contribuíram várias das medidas implementadas em 2004. Desde logo, a institucionalização do CMD(h) como um grupo de coordenação oficialmente reconhecido que é responsável pela coordenação do procedimento de avaliação, mas sobretudo por fomentar a discussão e o consenso entre os Estados membros.

Paralelamente, o Procedimento de Reconhecimento Mútuo e o Procedimento Descentralizado tornaram-se mais atrativos para a Indústria Farmacêutica, uma vez que com as alterações introduzidas em 2004 passaram a poder comercializar o medicamento nos Estados membros que não levantem objeções à avaliação/autorização inicial, não tendo que esperar pela finalização do procedimento de arbitragem pelo CHMP.

Refira-se ainda que o Procedimento Descentralizado tornou-se a principal via de submissão para medicamentos genéricos, tendo-se tornado progressivamente popular para todas as partes interessadas no procedimento.

Do ponto de vista do estabelecimento do Mercado Único de medicamentos não se pode afirmar que estes procedimentos, só por si, contribuam de forma decisiva para a

sua concretização, pois não são garante da sua disponibilização em todo o espaço da União. E isto deve-se essencialmente a duas características deste procedimento. Por um lado, são as empresas que decidem o tamanho do mercado que querem trabalhar, pois estes procedimentos são específicos. Isto é, não são alargados a todos os Estados membros, mas antes aos Estados membros em que o requerente pretende ver o seu medicamento comercializado. Por outro lado, pelos mesmos motivos, o Procedimento de Reconhecimento Mútuo e o Procedimento Descentralizado funcionam como um instrumento de diferenciação de mercado regional que fica na mão da Indústria Farmacêutica¹.

¹ FEICK, Jürgen - "Marketing authorization for pharmaceuticals in the European Union. How regulators in energy, financial services, pharmaceuticals and telecoms are coming together in european networks and agencies. ", *op.cit.*

Tabela 8: Principais atos normativos publicados no período 2000 – 2014.

PRINCIPAIS ATOS PUBLICADOS NO PERÍODO 2000 – 2014	
Regulamento (CE) N° 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de dezembro de 1999	Relativo aos medicamentos órfãos.
Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril de 2001	Relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-membros respeitantes à aplicação das boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano.
Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001	Estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.
Diretiva 2003/63/CE da Comissão de 25 de junho de 2003	Altera a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (Altera o Anexo I da Diretiva 2001/83/CE – modelo CTD).
Diretiva 2003/94/CE da Comissão de 8 de outubro de 2003	Estabelece princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano.
Diretiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004	Altera, em relação aos medicamentos tradicionais à base de plantas, a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.
Diretiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004	Altera a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.
Regulamento (CE) n° 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004	Estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Medicamentos.
Diretiva 2005/28/CE da Comissão de 8 de abril de 2005	Estabelece princípios e diretrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação desses produtos.
Regulamento (CE) n° 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de dezembro de 2006	Relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n° 1768/92, a Diretiva 2001/20/CE, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n° 726/2004.
Regulamento (CE) n° 1902/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de dezembro de 2006	Altera o Regulamento (CE) n° 1901/2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico.
Regulamento (CE) N° 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho de 13 de novembro de 2007	Relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n° 726/2004.
Regulamento (CE) n° 1234/2008 da Comissão de 24 de novembro de 2008	Relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários.
Regulamento (CE) N° 469/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de maio de 2009	Relativo ao certificado complementar de proteção para os medicamentos.

Diretiva 2009/53/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 18 de junho de 2009	Altera a Diretiva 2001/82/CE e a Diretiva 2001/83/CE no que diz respeito à alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos.
Diretiva 2009/120/CE da Comissão, de 14 de setembro de 2009	Altera a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, no que diz respeito aos medicamentos de terapia avançada.
Diretiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de dezembro de 2010	Altera, no que diz respeito à farmacovigilância, a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.
Regulamento (UE) n° 1235/2010, de 15 de dezembro de 2010	Altera, no que diz respeito à farmacovigilância dos medicamentos para uso humano, o Regulamento (CE) n° 726/2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos, e o Regulamento (CE) n° 1349/2007 relativo a medicamentos de terapia avançada.
Diretiva 2011/62/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 8 de junho de 2011	Altera a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, para impedir a introdução na cadeia de abastecimento legal, de medicamentos falsificados
Regulamento (UE) n° 712/2012 da Comissão de 3 de agosto de 2012	Altera o Regulamento (CE) n° 1234/2008 relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários.
Diretiva 2012/26/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2012	Altera a Diretiva 2001/83/CE no que diz respeito à farmacovigilância.
Regulamento (UE) n° 1027/2012 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2012	Altera o Regulamento (CE) n° 726/2004 no que diz respeito à farmacovigilância.
Regulamento (UE) n° 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014	Relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE

5.4. Recentes desenvolvimentos do sistema regulador europeu

A reforma de 2004 constitui, no seio desta análise, um ponto determinante da história da regulação do medicamento, pois corporiza um novo modo de olhar o medicamento a nível europeu e uma mudança de atitude da Europa do Medicamento. Se até aqui o grande objetivo passou pela implementação do Mercado Único, a reforma de 2004 vem introduzir uma nova dinâmica de avaliação de medicamentos, mais voltada para a defesa da Saúde Pública e para a defesa da competitividade e inovação farmacêuticas na Europa. Tudo isto se vai refletir na política do medicamento a nível europeu, que nos últimos anos se tem pautado pela especialização e diferenciação, e consequentemente nos objetivos de trabalho da Agência.

Esta nova atitude e posicionamento europeus refletiram-se, como não podia deixar de ser, nas mais recentes regulamentações do setor farmacêutico. Veja-se a exemplo, a regulamentação dos medicamentos pediátricos feita pelos Regulamento (CE) n° 1901/2006¹ e Regulamento (CE) n° 1902/2006², dos medicamentos de Terapia Avançada, feita pela Diretiva 2009/120/CE³ e a criação, no seio da EMA, dos respetivos comités científicos, PDCO e CAT, como atrás referimos.

A Europa do Medicamento tem procurado ir mais além. Tendo como pano de fundo a perda de competitividade da Indústria Farmacêutica europeia, sobretudo no que à inovação diz respeito, o alargar de competências europeias em matéria de proteção e promoção⁴ da Saúde Pública, feito pelo TFUE e os novos desafios em matéria de desenvolvimento técnico-científico, a Comissão Europeia adota a COM (2008) 666 final – *Safe, Innovative and Accessible Medicines: a Renewed Vision for the Pharmaceutical Sector*⁵, tendo como grande objetivo, assegurar que os cidadãos

¹ Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (CE) n° 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de dezembro de 2006, *op.cit.*

² Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (CE) N° 1902/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de dezembro de 2006, *op.cit.*

³ Comissão Europeia - Diretiva 2009/120/CE da Comissão, de 14 de setembro de 2009, *op.cit.*

⁴ Até aqui, por uma questão de competências, as políticas europeias visavam essencialmente a proteção da Saúde Pública. Com a ratificação do TFUE (2007), houve um claro reforço das competências europeias em matéria de Saúde Pública, ao mesmo tempo que se reconhece, pela primeira vez na Europa, a Carta dos Direitos Fundamentais da União Europeia, pelo que a Europa pôde, a partir de então, desenhar políticas de promoção da Saúde Pública, sem desrespeitar o Princípio da Subsidiariedade.

⁵ European Commission - COM (2008) 666 final. *Safe, Innovative and Accessible Medicines: a Renewed Vision for the Pharmaceutical Sector.*

Europeus têm acesso a medicamentos seguros e inovadores, disponibilizados por uma indústria competitiva.

Na realidade, à medida que o conhecimento científico evolui, a regulação do mercado farmacêutico tem de evoluir paralelamente. Estamos a assistir à redefinição de muitas doenças antigas e ao aparecimento de novas doenças e novos problemas de Saúde Pública, sejam elas de origem natural ou criminal (*influenza vírus H5N1*, ébola, bioterrorismo, etc.). Velhos problemas como a resistência microbiana estão a transformar-se num verdadeiro problema de Saúde Pública, pelo que é necessário redefinir a abordagem terapêutica para novas infeções, mas também para aquelas que já pensávamos abordar de forma eficaz.

Ao mesmo tempo, temos assistido ao aparecimento de novas tecnologias de saúde e a personalização farmacológica, a nanotecnologia, os medicamentos de Terapia Avançada, entre outros produtos inovadores, são cada vez mais, uma realidade. Todas estas alterações, fruto da I&D e da evolução do conhecimento técnico-científico podem levar, em breve, a uma nova revolução terapêutica, ainda que em moldes distintos do que assistimos há 5/6 décadas atrás. O sistema regulador e o sistema institucional têm obrigatoriamente de acompanhar esta evolução, por forma a garantir que novos medicamentos são disponibilizados de forma segura, o mais rapidamente possível. Para isso, têm de se criar as condições necessárias ao desenvolvimento numa Europa de base científica, sendo o papel dos agentes reguladores garantir um ambiente favorável à inovação e competitividade farmacêuticas, sempre desde uma perspetiva de proteção e promoção da Saúde Pública.

Neste contexto, a COM (2008) 666 assentou em três tópicos fundamentais: Farmacovigilância, contrafação de medicamentos e informação e foi no seu seguimento que estas questões foram recentemente regulamentadas na Europa¹.

¹ Relativamente à Farmacovigilância Cfr. Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de dezembro de 2010 que altera, no que diz respeito à farmacovigilância, a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. JO nºL348 de 31 de dezembro de 2010. p. 74-99; Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (UE) nº 1235/2010, de 15 de dezembro de 2010 altera, no que diz respeito à farmacovigilância dos medicamentos para uso humano, o Regulamento (CE) nº 726/2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos, e o Regulamento (CE) nº 1349/2007 relativo a medicamentos de terapia avançada. JO, nº L348, de 31 de dezembro de 2010. p. 1-16., regulamentação recentemente alterada pelos Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2012/26/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2012, *op.cit.* e Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (UE) nº 1027/2012 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2012, *op.cit.*

O ano 2009 fica marcado pela adoção da COM (2009) 351 final - *Executive Summary of the Pharmaceutical Sector Inquiry Report*¹, inquérito levado a cabo pela *Competition Directorate General of the Commission*; pelo estudo *Competitiveness of the EU Market and Industry for Pharmaceuticals*²; pela avaliação à EMA, esta última publicada já no ano de 2010³ e, muito importante, pela transferência de responsabilidades sobre a política farmacêutica comunitária da Direção Geral de Empresa e Indústria para a Direção Geral de Saúde e Proteção do Consumidor (DG Sanco), medida que por si só reflete um ponto de viragem na política do medicamento europeia⁴.

Todos estes trabalhos se debruçam na dinâmica proteção e promoção da Saúde Pública/desenvolvimento duma Indústria Farmacêutica europeia inovadora e competitiva, objetivo que não estava a ser alcançado na dimensão pretendida, apesar das medidas tomadas ao longo do final dos anos 90 do século XX e na primeira década do século XXI.

O estudo *Competitiveness of the EU Market and Industry for Pharmaceuticals* revelou que entre 2005 e 2008 a intensidade de I&D na Europa tinha aumentado consideravelmente. O mercado nos EUA era maior do que na Europa, mas em termos de produção a Europa aparecia como o maior exportador de medicamentos (70% do mercado global). Apesar destes bons indicadores de crescimento, a verdade é que os EUA mostravam claramente um melhor desempenho no que à inovação diz respeito.

Relativamente à contrafação de medicamentos Cfr. Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2011/62/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 8 de junho de 2011, *op.cit.*

¹ European Commission - COM (2009) 351 final. Executive Summary of the Pharmaceutical Sector Inquiry Report.

² **Competitiveness of the EU Market and Industry for Pharmaceuticals. Final report.** Rotterdam: ECORYS Nederland BV, 2009.

³ European Commission - **Evaluation of the European Medicines Agency** Brussels: Evaluation carried out on behalf of the European Commission by Ernst & Young et Associés 2010.

⁴ Refira-se a este propósito que Jean-Claude Juncker, Presidente da Comissão Europeia desde novembro de 2014, propôs que a responsabilidade do setor farmacêutico transitasse da Direção Geral da Saúde e Segurança dos Alimentos para a Direção Geral do Mercado Interno, da Indústria, do Empreendedorismo e das Pequenas e Médias Empresas (PMEs), proposta que teve imediatamente a oposição de vários atores do setor, nomeadamente comunidade médica e farmacêutica e vários ministros da saúde europeus. Em nosso entender, esta medida, ao efetivar-se representaria um recuo importante na defesa dos interesses da Saúde Pública, a favor dos interesses da Indústria Farmacêutica.

Por sua vez, a avaliação da EMA, encomendada à *Ernst & Young*, tinha por objetivo avaliar a eficácia e eficiência do sistema de avaliação e supervisão de medicamentos na Europa. Ou seja, pretendia concluir de que forma a Agência contribuía para a proteção da Saúde Pública, para a implementação e operacionalização do Mercado Único de Medicamentos e o valor acrescido para os vários intervenientes. A metodologia utilizada foi semelhante à utilizada em 2004, ou seja, baseou-se em questionários e entrevistas realizados às partes interessadas, nomeadamente à EMA, às agências reguladoras nacionais, à Indústria Farmacêutica, às associações de pacientes e consumidores, entre outras.

As conclusões da auditoria revelaram que o modo de funcionamento em rede permite à Agência dispor dos peritos mais relevantes nas diferentes etapas do procedimento de avaliação de medicamentos e contribui decididamente para a eficácia operacional do sistema como um todo, facto que é reconhecido pelos diferentes utilizadores do sistema, apesar da sua crescente complexidade. Ao mesmo tempo, a auditoria revelou a preocupação pelo facto de se estar a atingir a capacidade máxima da Agência, propondo mesmo a criação de comités científicos adicionais. Ficou ainda patente, entre outras conclusões, que o contributo das agências reguladoras nacionais varia muito de Estado membro para Estado membro e que a EMA, para se adaptar aos futuros desafios científicos e políticos iria ter de alterar a sua organização, sob pena de comprometer a sustentabilidade do sistema.

Esta medida foi efetivada em setembro de 2013 quando a Agência adotou uma nova estrutura organizacional, optando por uma clara separação entre a gestão científica e a gestão de procedimentos. A estrutura então adotada é constituída por 4 divisões com a tutela de diferentes fases do circuito do medicamento. São elas:

- Divisão de Apoio à Investigação e Desenvolvimento de Medicamentos de Uso Humano;
- Divisão de Avaliação de Medicamentos de Uso Humano;
- Divisão de apoio às empresas e de gestão de procedimentos
- Divisão de Inspeção e Farmacovigilância de Medicamentos de Uso Humano.

Todos estes documentos e suas conclusões viram-se refletidos no *EMA Road Map to 2015 – The Agency Contribution to Science, Medicines and Health*¹ que definiu três áreas estratégicas de desenvolvimento do Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos e que orientaram as ações da Agência neste período: responder às necessidades de Saúde Pública, melhorar o acesso a medicamentos e otimizar a utilização segura dos medicamentos, que acabam por refletir as alterações legislativas ao nível da Farmacovigilância, contrafação de medicamentos e informação.

Todas estas questões foram atendidas pela Agência que atualmente, cumprindo 20 anos de existência², funciona como uma rede de mais de 40 agências reguladoras da União Europeia e da Área Económica Europeia (EEA, sigla inglesa), desempenhando um papel determinante na avaliação de medicamentos e assumindo-se cada vez mais como uma agência europeia de defesa da Saúde Pública.

Os mais reconhecidos peritos científicos das diferentes áreas integram este sistema, via comités científicos, grupos de aconselhamento científico e também ao nível dos mais diversos grupos de trabalho anexos à estrutura da Agência, a qual trabalha diretamente com a *European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare* (EDQM), com sede em Estrasburgo.

A nível internacional a Agência estabelece relações de cooperação não só ao nível da ICH e do correspondente para os medicamentos veterinários (VICH), mas também com a OMS, com a FDA, com as autoridades japonesas, canadianas e australianas e outras regiões não-ICH, o que permite o estabelecimento de acordos internacionais e uma harmonização técnico-científica de nível internacional.

Outra das grandes preocupações da Agência tem sido ao nível da transparência e comunicação, não só entre a agência e os demais atores do circuito do medicamento, nomeadamente agências reguladoras nacionais e Indústria Farmacêutica, mas também entre a agência e os pacientes e consumidores de medicamentos, procurando impor-se cada vez mais como um polo de informação de medicamentos.

¹ European Medicines Agency - **Implementing the European Medicines Agency's Road map to 2015: The Agency's contribution to Science, Medicines, Health. "From Vision to Reality"**. London: EMA, 2011.

² European Medicines Agency - **Celebrating 20 years 1995 – 2015**, *op.cit.*

Tudo isto, associado à colaboração prestada pela Agência à Indústria Farmacêutica, via aconselhamento técnico-científico, a par com o enraizamento do Procedimento Centralizado fez com que a Agência visse a sua atividade crescer consideravelmente ao longo do tempo, não só a nível europeu, mas também a nível internacional, funcionando atualmente como um *leading actor* no estabelecimento de diretrizes internacionalmente aceites.

Já em 2015 a EMA, juntamente com a HMA, publicou a *EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020*¹ documento que está, no momento em que se escrevem estas linhas, em consulta pública.

É interessante notar que aquilo que até aqui era um documento da EMA (*EMA Road Maps*) passa a ser uma estratégia conjunta EMA/Agências Reguladoras Nacionais, o que afasta qualquer ideia de centralização do sistema, ao estilo FDA, e que é revelador do sucesso da estrutura em rede, cuja génese remonta a meados dos anos 90 do século XX.

Este documento de estratégia comum definiu 3 tópicos centrais nos quais o Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos deve focar a sua atenção:

- Eficácia e transparência;
- Responder a novas e emergentes ameaças de Saúde Pública;
- Necessidade de trabalhar dum ponto de vista global.

Para alcançar estes objetivos, o documento define 4 áreas de intervenção prioritária:

- Concentração de esforços nas prioridades de Saúde Pública, nomeadamente ao nível da resistência antimicrobiana;
- Assegurar rápido acesso a medicamentos seguros e que tragam valor acrescido;
- Reforçar a capacidade reguladora do sistema e os mecanismos de transparência;

¹ Heads of Medicines Agencies; European Medicines Agency - EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020. Working together to improve health. Consultation draft. London, 27 March 2015.

- Apoiar a inovação e contribuir para o desenvolvimento científico do setor.

É possível que estejamos a entrar numa 4ª fase na evolução da Europa do Medicamento, em que os grandes objetivos passam pelo reforço das competências comunitárias em matéria de Saúde Pública e pela defesa da competitividade e inovação farmacêuticas na Europa. Até porque, as medidas tomadas até aqui para favorecer a I&D na Europa não estão, mais uma vez, a surtir os efeitos desejados, “...Europe is consistently lagging behind the US as the place where innovators want to test and launch their products first.”¹.

Com as alterações feitas pelo TFUE a União tem mais poderes e ganhou competências para adotar medidas obrigatórias no que respeita à segurança dos medicamentos e dispositivos médicos.

Isto pode levar a duas grandes alterações. Por um lado as normas de segurança e proteção passam a ser dissociadas das considerações económicas. Por outro lado, as normas estabelecidas, pela sua tendência uniformizadora, deixam de funcionar como requisitos mínimos, uma vez que não podem ser alteradas pelas regras nacionais. Todas estas alterações já estão a ter impacto na regulamentação farmacêutica na Europa e vão seguramente continuar, esperamos que a bem da defesa da Saúde Pública.

¹ *Idem, ibidem*, p. 9.

5.5. O enquadramento global da avaliação de medicamentos - International Conference on Harmonization of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use - ICH

A *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH*¹ é um projeto único no mundo, criado em 1990, que juntou numa única organização as autoridades reguladoras da Europa, Japão e EUA (regiões ICH) e peritos da Indústria Farmacêutica destas três regiões, acabando por constituir um compromisso firme entre as várias entidades envolvidas, para discutir as questões técnico-científicas inerentes ao registo de medicamentos.

Partiu de um princípio muito simples: o desenvolvimento de novos medicamentos tem de responder a questões chave com estudos apropriados de demonstração da qualidade, segurança e eficácia, validados pelas autoridades reguladoras do medicamento. O objetivo fundamental passa por alcançar uma maior harmonização, isto é que ela se torne sucessivamente transversal a mais critérios técnico-científicos capazes de garantir que medicamentos de elevada qualidade, segurança e eficácia são desenvolvidos e registados da forma mais eficiente possível.

A I&D de novos medicamentos no século XXI deve ser vista de um ponto de vista global. Na verdade, caminhamos em direção a um estatuto global do medicamento². Questões demográficas, o aumento da esperança média de vida, mas sobretudo a cada vez maior mobilidade dos pacientes levam ao surgimento de novas doenças, epidemias e pandemias que têm obrigatoriamente de ser encaradas de um ponto de vista internacional. Os recentes casos de infeção pelo vírus *Influenza A* aviária (H5N1) e ébola poem a descoberto a necessidade de criar sistemas de regulação eficientes que permitam uma resposta de nível global, rápida, segura e eficaz.

Mais uma vez, esta análise deve ser feita sob dois pontos de vista diferentes, que à partida parecem contraditórios, mas que têm andado, desde os primórdios da industrialização do medicamento, sempre interligados. Dentro da visão contemporânea

¹ Em 23 de Outubro de 2015 passou a designar-se *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*.

² Cfr. VALVERDE, José Luis; (Editor) - The need of one International Statute for Medicinal Products. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 9 (2007), p.271-272; VALVERDE, José Luis; (Editor) - Challenges for the pharmaceuticals Policy in the EU. *Ibid.* 13 (2011), p.1-5.

da dimensão de saúde do medicamento, a globalização regulamentar deve promover a acessibilidade a medicamentos de qualidade, segurança e eficácia demonstradas, o mais rapidamente possível e, ao mesmo tempo, assegurar que todas as pessoas têm as mesmas oportunidades de tratamento¹, o que só é viável desde uma perspetiva de mercado global. Por sua vez, do ponto de vista da Indústria Farmacêutica a globalização regulamentar representa uma diminuição significativa dos recursos humanos e financeiros envolvidos no registo de novos medicamentos, a que se soma a recompensa económica resultante da comercialização de medicamentos em vários mercados.

A evolução da ICH partilhou o caminho feito pela Europa do Medicamento. Numa primeira fase, a harmonização assentou na criação de normas orientadoras (*guidelines*²) comuns, capazes de impor o reconhecimento mútuo dos dados e ensaios realizados nas diferentes regiões – Harmonização Científica. Criada uma base reguladora comum, lançou-se mais tarde na harmonização do formato – Harmonização Técnica – o que veio facilitar a troca de informação entre os requerentes e os reguladores e permitir, em última análise, o reconhecimento das AIM entre as diferentes regiões.

Os objetivos de criação da ICH passavam assim por:

- Contribuir para a proteção da Saúde Pública desde uma perspetiva global;
- Acompanhar e atualizar os requisitos técnicos já harmonizados, por forma a melhorar o reconhecimento dos dados de I&D de novos medicamentos;
- Evitar divergências futuras, harmonizando determinadas questões selecionadas como resultado do avanço terapêutico e do desenvolvimento de novas tecnologias;

¹ A OMS estima que 30% da população mundial não tenha acesso a medicamentos essenciais. Cfr. VALVERDE, José Luis - Toward a global legal statute for medicinal products, *op.cit.*

² Note-se que a harmonização ICH é conseguida através da publicação de *guidelines* que depois são adotadas pelos sistemas reguladores das diferentes regiões: “The guidelines are not regulations, thus they are intended to be used in combination with regional requirements.” In VALVERDE, José Luis - Regulatory harmonisation for better global health. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 17 (2015), p.17-22, p.19.

- Facilitar a distribuição e a informação sobre *guidelines* harmonizadas e sua utilização.

À semelhança do que tinha sido alcançado, com sucesso, na Europa do Medicamento, a criação da ICH procurava racionalizar os processos de avaliação de novos medicamentos, através da harmonização técnico-científica global dos critérios de avaliação de medicamentos. Este foi o caminho encontrado para evitar desperdício de recursos, nomeadamente a duplicação de ensaios em animais e humanos e os consequentes recursos humanos e financeiros necessários. Com a racionalização dos procedimentos de avaliação procurava-se ainda, melhorar a acessibilidade do medicamento desde um ponto de vista global, sem nunca pôr em causa os requisitos de qualidade, segurança e eficácia.

Na 1ª década de existência a ICH focou o seu trabalho na elaboração de *guidelines* para utilização nas regiões ICH. No início do século XXI a ICH percebeu que tinha de ir mais longe nos seus objetivos e que outras regiões e entidades podiam contribuir para melhorar a harmonização global, motivo pelo qual a OMS, a *Health Canada*, a EFTA e mais tarde outras entidades foram convidadas a nomear observadores para assistirem às reuniões ICH.

É neste mesmo propósito que em 1999 foi criado o *Global Cooperation Group* (GCG) com o objetivo de promover e aprofundar a globalização iniciada na década anterior. Mais recentemente, em 2007, foi criado o *Regulators Forum* que acaba por funcionar como um GCG de âmbito mais alargado, pois permite a representação individual de autoridades reguladoras que tenham adotado as *guidelines* ICH, que sejam representantes de países com elevada produção de substâncias ativas, ou onde seja realizado elevado número de Ensaios Clínicos.

Atualmente, representantes de cinco *Regional Harmonization Initiatives* (RHI) participam das discussões ICH a todos os níveis, incluindo a *Asia-Pacific Economic Cooperation* (APEC), a *Association of the Southeast Asian Nations* (ASEAN), o *Gulf Cooperation Council* (GCC), o *Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization* (PANDRH) e a *Southern African Development Community* (SADC).

A administração da ICH é feita por um Comité de Gestão (*ICH Steering Committee*), constituído por dois representantes de cada uma das entidades envolvidas¹. Este Comité seleciona os tópicos a serem harmonizados, supervisiona o programa de trabalho e monitoriza a implementação das *guidelines*. Por norma reúne duas vezes por ano e o secretariado é feito pela *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations* (IFPMA) que não tem poder de voto mas está também representado no *ICH Steering Committee*.

As *guidelines* ICH² dividem-se em quatro grandes áreas. A área da qualidade, a área da segurança, a área da eficácia (tríade em que assenta a regulação contemporânea do medicamento) e a área multidisciplinar, onde está incluído o Common Technical Document (CTD). Desde o início da ICH foram harmonizadas cerca de 60 *guidelines* nas áreas da qualidade, segurança e eficácia, mas também em outras áreas de que são exemplo o CTD e a MedDRA, um dicionário de terminologia médica a usar em todos os procedimentos regulamentares e que foi determinante para o sucesso da ICH como um todo, mas também para a implementação e desenvolvimento do CTD.

A versão final do CTD foi aprovada na ICH5 (San Diego, novembro de 2000). O CTD veio revolucionar o processo avaliador, na medida em que múltiplas formas de submissão de pedidos de AIM foram substituídas por um único documento de base comum:

“The time and resource savings and resultant efficiency in dossier preparation that will be achieved by a single format for all the technical data will be extremely large. It should also facilitate dossier review by the regulatory authorities and lead to faster review times, with the overall result of a faster time to market throughout the three ICH regions.”³

¹ Comissão Europeia, *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA), *Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan* (MHLW), *Japan Pharmaceutical Manufacturers Association* (JPMA), *US Food and Drug Administration* (FDA), *Pharmaceutical Research and Manufacturer of America* (PhRMA), *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations* (IFPMA), *Swissmedic, Health Products and Food Branch (Health Canada)* e Organização Mundial de Saúde (OMS).

² Sobre o processo de criação e implementação de *guidelines*, Cfr. JUILLET, Yves - Internationalisation of regulatory requirements. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 9 (2007), p.369-382, p.372.

³ ICH - **The value and benefits of ICH to industry**. Paper prepared by Caroline Nutley for IFPMA, 2000, p.8.

O CTD foi o seguimento natural da 1ª fase ICH. O objetivo passava por diminuir o tempo e os recursos envolvidos no registo de medicamentos, facilitar o processo de avaliação pelas autoridades reguladoras, melhorar a comunicação com os requerentes e facilitar a troca de informação entre as autoridades reguladoras do medicamento, para além de, através do eCTD (versão eletrónica do documento), ter contribuído para fomentar a submissão eletrónica dos pedidos de AIM, com as vantagens inerentes em termos de rapidez e eficácia.

A implementação do CTD e do eCTD foram determinantes para o envolvimento das autoridades reguladoras inicialmente não parte do processo de criação da ICH¹, estendendo assim a harmonização iniciada nos anos 90. A criação do GCG, que inclui representantes das cinco RHI e o recém-criado *Regulators Forum* também foram determinantes para a implementação do CTD, criando uma linguagem reguladora comum², com todos os benefícios inerentes.

O CTD está organizado em 5 módulos e tornou-se obrigatório na UE³ e no Japão a partir de julho de 2003:

Módulo 1 – Informação administrativa específica de cada região (nome do medicamento, nome do requerente, nome do fabricante, proposta de RCM, rótulo e folheto informativo, etc.). No caso europeu, o conteúdo do Módulo 1 é definido pela Comissão Europeia depois de consultadas as partes interessadas (HMA, EMA, etc.).

Módulo 2 – Descrição sumária e avaliação crítica, feitas por peritos independentes, dos dados químicos, farmacêuticos, biológicos, não-clínicos e clínicos apresentados nos módulos 3, 4 e 5.

¹ICH - **The value and benefits of ICH to Drug Regulatory Authorities - advancing harmonization for better health**. Geneva: ICH, 2010.

² *Idem, Ibid.*

³ Inserido na legislação europeia pela Comissão Europeia - Diretiva 2003/63/CE da Comissão de 25 de junho de 2003, que altera a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. JO nº L159 de 27 de junho de 2003. p. 46-94. Ver também NTA, Vol. 2B, *Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD)*.

Módulo 3 – Documentação química, farmacêutica e biológica. Esta informação deve obedecer à estrutura da *Guideline* M4Q – Qualidade.

Módulo 4 – Relatórios dos ensaios toxicológicos e farmacológicos da substância ativa e do medicamento. Esta informação deve ser fornecida de acordo com as especificações da *Guideline* M4S.

Módulo 5 – Relatórios dos Ensaio Clínicos Esta informação deve obedecer à estrutura descrita na *Guideline* M4E.

Os cinco módulos que compõem o CTD são usualmente representados sob a forma de pirâmide (Figura 2). Os módulos 3, 4 e 5 representam, respetivamente, a garantia de qualidade, segurança e eficácia do medicamento. O módulo 2 procede à descrição geral do medicamento e o módulo 1, por ser região-específico, isto é, ser diferente em cada uma das regiões, não é considerado parte comum do CTD.

A ICH, desde a sua criação em 1990 evoluiu gradualmente como forma de responder à globalização a que se assiste, não só nas definições dos conceitos de saúde e doença, mas sobretudo na I&D de novos medicamentos.

Mais recentemente, em 23 de Outubro de 2015, comemorando 25 anos de existência, a ICH anunciou algumas mudanças organizacionais, passando a chamar-se *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). Esta reforma faz sentido para a instituição pelo sucesso alcançado pela harmonização regulamentar feita até aqui e pretende responder aos desafios constantes de globalização e desenvolvimento de novos medicamentos.

A “nova” ICH pretende assumir-se como uma organização de referência na harmonização regulamentar farmacêutica a nível internacional. Para além das alterações estruturais, procederam-se a importantes alterações administrativas. A ICH é agora uma entidade legal, ao abrigo da lei Suíça e a sua arquitetura organizacional passa agora fundamentalmente pela Assembleia Geral que pretende estimular o crescimento da associação e a participação de cada vez maior número de autoridades reguladoras:

“The fundamentals of what the ICH parties are trying to achieve are not changed, but the reforms to the process and organisation were needed to adapt to changes in how medicines

are developed and regulated. These changes mark an exciting moment for us to help harmonise and streamline the global drug development process for the benefit of patients around the world.”¹

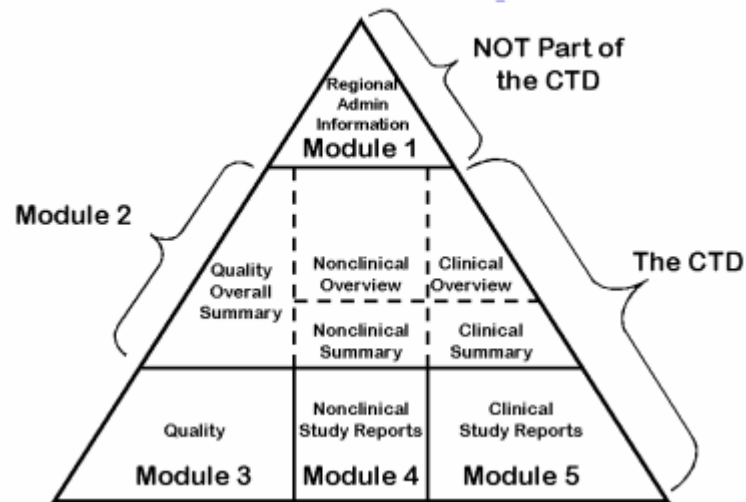


Figura 2: Ilustração esquemática do CTD.

¹ In <http://www.ich.org/about/organisational-changes.html>.

6. Criação da Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos e a avaliação de medicamentos em Portugal (anos 70 – anos 90 do século XX). Mudanças e continuidades

Em Portugal os anos 70 do século XX ficaram marcados por alterações profundas a nível político, mas também social, com particular destaque para a área da saúde. Estas alterações tiveram, como não podia deixar de ser, as suas repercussões na política do medicamento e na orgânica das instituições com a tutela dos medicamentos e com responsabilidades nos processos de avaliação de novos medicamentos, nomeadamente na DGS, na CTNM e na CRPQF.

Algumas mudanças, como por exemplo a extinção da CRPQF, foram uma consequência natural da reorganização administrativa do Estado, operada no pós-25 de abril¹. Outras foram fruto de um novo olhar sobre a saúde em geral e sobre o medicamento em particular.

O primeiro diploma a decretar a extinção da CRPQF foi publicado em 1975, em linha com o Programa do Movimento das Forças Armadas de “extinção progressiva do sistema corporativo e sua substituição por um aparelho administrativo adaptado às novas realidades políticas, económicas e sociais.”². Ao abrigo do referido diploma, a CRPQF ficaria impedida de exercer as suas funções dentro da orgânica de avaliação de medicamentos, nomeadamente de prestar os pareceres económicos que lhe estavam confiados ao abrigo do Decreto nº 41448. No entanto, da análise do arquivo do Infarmed concluímos que a instituição continuou a fazer parte do circuito de avaliação de medicamentos³, o que pode ser justificado pela suspensão, em 1978, do processo de liquidação da instituição⁴. A grande alteração deu-se ao nível da aprovação dos preços dos medicamentos que deixou de ser competência da CRPQF e passou para a tutela da Direção Geral dos Preços.

¹ Refira-se a este propósito que em 1974 foi eliminado o condicionamento económico na instalação de novos laboratórios, mantendo-se, no entanto e naturalmente, o condicionamento técnico.

² Conselho da Revolução - Decreto-lei nº 352/75, de 7 de julho de 1975 que extingue a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos (CRPQF). Diário do governo, I Série nº 154, de 7 de julho. p. 937-939.

³ Arquivo do Infarmed/ Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Copiador de correspondência expedida/Caixa 2870.

⁴ Ministério do Comércio e Turismo - Decreto-lei nº 379/78, de 5 de dezembro de 1978 suspende a liquidação da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos. Diário do Governo, I Série, nº 279, de 5 de dezembro de 1978. p. 2561.

Assim, a CRPQF deixava de ser a instituição oficial responsável pela aprovação dos preços dos medicamentos, mas continuava a integrar a dinâmica de avaliação de medicamentos em Portugal, nomeadamente através do Laboratório de Ensaio e Verificação de Medicamentos e Substâncias Medicinais, onde continuavam a ser feitas as análises a medicamentos.

No final dos anos 80, mais precisamente em 1986, ainda se pensou numa solução de reestruturação da CRPQF e a sua transformação em instituto público, com personalidade jurídica, autonomia administrativa e financeira, que funcionaria essencialmente como um organismo de prestação de serviços, solução que não se chegou a pôr em prática.

Destes factos resulta que a extinção da CRPQF não foi um processo fácil e imediato. Passou por várias fases e só se fez definitivamente em 1989, por despacho do Ministro da Saúde¹, na sequência da publicação do Decreto-lei nº 466/88, de 15 de dezembro².

6.1. A reforma de saúde Gonçalves Ferreira e a dinâmica de avaliação de medicamentos em Portugal

Aquando da reorganização dos serviços de assistência social em 1945³ e com o laboratório da CRPQF em funcionamento desde 1942, o legislador insistiu, à semelhança do que tinha acontecido nos decretos reguladores do exercício profissional farmacêutico dos anos 20 (Cap. 2), na necessidade de criar um laboratório oficial de comprovação de medicamentos, prevendo a criação de um serviço de controlo de medicamentos no então denominado Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge:

¹Arquivo do Infarmed./Direcção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/circulares informativas e normativas/Caixa 3064/Processo 004398 de 08.03.89/Despacho “Extinção da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos”.

² Ministério do Comércio e Turismo - Decreto-lei nº 466/88, de 15 de dezembro de 1988 extingue a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, o Instituto dos Produtos Florestais e o Instituto dos Têxteis. Diário da República, I Série, nº 288, de 15 de dezembro de 1988. p. 4947-4951. De acordo com a alínea c) do nº1 do art.º 4º transitavam para a DGAF as competências da CRPQF no que respeitava aos medicamentos, cosméticos, plantas medicinais e produtos de higiene. O art.º 8º previa a transição do pessoal.

³Ministério do Interior - Decreto-lei nº 35108, de 7 de novembro que reorganiza os serviços da assistência social. Diário do Governo, I Série, nº 247, de 7 de novembro de 1945. p. 899-922.

“As investigações atinentes à produção de novos recursos da medicina preventiva, a fiscalização dos medicamentos, soros e vacinas que inundam o mercado, o incremento de análises especializadas, os estudos de purificação das águas e depuração de esgotos, além de outros serviços, reclama de há muito a reforma e aperfeiçoamento da estrutura do Instituto por forma a que possam ser-lhe confiados os trabalhos exigidos pelas necessidades do País.”¹

Com a publicação deste diploma, o Instituto Superior de Higiene, para além dos serviços que já possuía, iria ter competências ao nível da química sanitária, fiscalização de medicamentos, soros e vacinas, mas também purificação de águas, depuração de esgotos, etc.².

Apesar desta determinação legal, a verdade é que o Instituto continuou a laborar nas mesmas instalações, o que não era consentâneo com o alargamento de competências.

Esta ideia é expressa no próprio periódico da instituição, o *Boletim do Instituto Superior de Higiene Doutor Ricardo Jorge*, de 1946, em que se diz:

“Dadas as precárias condições higiénicas em que estão a funcionar os laboratórios instalados na cave do edifício, até à construção de um novo prédio, encarou-se a hipótese de se alugar um prédio onde se instalasse o Laboratório de Comprovação de Medicamentos (...)”³

Mais uma vez, este projeto não chegou a ser posto em prática e a verdade é que o Instituto não conseguia pôr em execução a política sanitária relativa a medicamentos, defendida pelo Decreto nº 35108, de 7 de novembro de 1945, por falta de espaço onde pudesse funcionar um laboratório desta dimensão. Para além disso, como o Laboratório da CRPQF (Cap. 2.4.2.), com capacidade crescente em recursos técnico-científicos e humanos, ia conseguindo dar resposta às solicitações a que era chamado a responder, foi-se adiando a criação de um laboratório oficial de comprovação de medicamentos sob a tutela da DGS.

¹ *Idem, ibidem*, preâmbulo, ponto 8.

² *Idem, ibidem*, art.º 88º, parágrafo 1º.

³ *Boletim do Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge*. Ano I: 2 (1946), p.99.

A dificuldade em criar um laboratório oficial de verificação de medicamentos foi assumida em vários artigos e relatórios publicados pelo periódico do Instituto Superior de Higiene:

“- *Aferição de Medicamentos*, este departamento de laboratórios, foi tomado em consideração pela comissão pelo facto de por lei (Decreto nº 35.108) fazer parte do Instituto, embora nunca tenha sido instalado, e atendendo à sua importância em relação aos interesses da população e da saúde em geral. (...)”¹

Também no relatório de atividades do Instituto para o ano de 1961 se assumiu a impossibilidade de criar o laboratório de controlo de medicamentos:

“Não houve espaço para instalar o laboratório de Comprovação de Medicamentos, soros e vacinas, que teve de ir funcionar junto da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, dirigido pelo Director dos Serviços Técnicos de Fiscalização do Exercício Farmacêutico e Comprovação de Medicamentos (...)”²

Nesta altura, no Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge era unicamente analisada a vacina antivariólica, mais precisamente no Laboratório de Bacteriologia Sanitária, criado em 1912.

Com a criação do Laboratório de Ensaio e Verificação de Medicamentos e Substâncias Medicinais na CRPQF, em 1942, a comprovação oficial de medicamentos em Portugal passou, então, a ser feita da seguinte forma:

- No Instituto Bacteriológico Câmara Pestana procedia-se à verificação oficial de soros, vacinas e produtos congéneres. Todos os medicamentos assim classificados eram analisados previamente à sua entrada no mercado;

¹Relatório da Comissão Encarregada de Proceder ao Estudo do Programa da Instalação do Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge. - **Boletim dos Serviços de Saúde Pública**. III: 3 (julho-setembro) (1956), p.334-347, p. 339.

²Relatório das Actividades do Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge no Ano de 1960. Sede do Instituto. - **Boletim dos Serviços de Saúde Pública**. VIII: 1 (1961), p.168-181, p.169.

- No Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge era analisada a vacina antivaricelosa;
- No Laboratório de Ensaio e Comprovação de Medicamentos da CRPQF eram analisados os restantes produtos (ver Cap. 2.4.2.).

Esta organização manteve-se até aos anos 70 do século XX quando o INSA mudou, ao abrigo do novo regulamento¹, para as instalações do Lumiar cumprindo assim a velha aspiração de criar um serviço de comprovação oficial de medicamentos. A reorganização do Instituto tinha “o objetivo de satisfazer progressivamente as necessidades de investigação e de apoio científico e técnico, de laboratório nacional de saúde e de ensino, dentro dos princípios da actual política de saúde e assistência e da definição das normas regulamentares de ordem administrativa e técnica aplicáveis aos seus diversos serviços e órgãos (...)”².

A reforma da saúde de 1971³, conhecida por reforma Gonçalves Ferreira, seu autor, foi o primeiro diploma legal a consagrar em Portugal o direito à saúde como um direito de personalidade, um direito individual e que deve ser garantido pelo Estado. Diga-se aliás, que a Constituição Portuguesa não consagrava, nesta altura, o direito à saúde como um direito de personalidade, o que só vem a acontecer com a publicação da Constituição da República Portuguesa de 1976.

Esta reforma previa já a criação de um sistema nacional de saúde e veio responder a várias disposições do Estatuto de Saúde e Assistência de 1963⁴, ao assumir a necessidade de definir uma política unitária de saúde o que até aqui não tinha sido possível ou desejado pelo regime vigente. Na prática, assistia-se em Portugal a uma

¹Ministério da Saúde e Assistência - Decreto nº 35/72, de 31 de janeiro de 1972 promulga o Regulamento do Instituto Nacional de Saúde. Diário do Governo, I Série, Supl., nº 25, de 31 de janeiro de 1972. p. 120(2)-120(9). De acordo com o art.º17º do Regulamento, o INSA passava a dispor, entre outros, do Departamento de Comprovação de Medicamentos, Vacinas, Soros e outros Produtos Biológicos, incorporado no Conselho Técnico da Comprovação de Medicamentos (art.º 5º do Regulamento).

² FERREIRA, F. A. Gonçalves - Nota Introdutória. **Arquivos do Instituto Nacional de Saúde**. I: (1972), p.5-11, p. 5.

³ Ministério da Saúde e Assistência - Decreto-lei nº 413/71, de 27 de setembro de 1971 promulga a Organização do Ministério da Saúde e Assistência - Revoga disposições legislativas. Diário do Governo, I Série, nº 228, de 27 de setembro de 1971. p. 1406-1434.

⁴ Presidência da República - Lei nº 2120, de 19 de julho de 1963 promulga as bases da política de saúde e assistência. Diário do Governo, I Série, nº 169 de 19 de julho de 1963. p. 969-973.

profunda descentralização dos serviços de saúde e assistência, com os consequentes prejuízos para a saúde da população. Impunha-se, por isso, lançar as bases de uma política de saúde em que os vários serviços desempenhassem as suas funções de forma integrada e interligada, sendo precisamente dentro desta linha orientadora que é finalmente criada, em 1984, a Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos (DGAF).

O Decreto-lei nº 413/71, de 27 de setembro (reforma de saúde Gonçalves Ferreira) alterou, em parte, a dinâmica associada à avaliação de medicamentos em Portugal, mais precisamente do ponto de vista institucional.

No parágrafo 4º do seu preâmbulo diz-se que “a função científica e técnica é confiada ao Instituto Nacional de Saúde”¹. Dentro desta perspetiva passaria a ser da competência do INSA, entre outras, a ação de laboratório de Saúde Pública e o controlo de medicamentos.

No estudo levado a cabo para a reorganização do Instituto e construção de instalações apropriadas, as atuais instalações do Lumiar, foram considerados como atribuições fundamentais da instituição, entre outras:

“3 – Laboratório nacional de saúde pública

(...)

d) Promover a vigilância, sob o ponto de vista da inocuidade e do valor terapêutico e profilático, dos produtos biológicos nacionais e estrangeiros aplicáveis em medicina preventiva, nomeadamente as vacinas contra a varíola, a poliomielite, o sarampo e a rubéola (...);

4- Comprovação laboratorial de medicamentos

A efetuar nos medicamentos nacionais e estrangeiros, antes e depois de serem lançados no mercado, em coordenação com o serviço competente da Direcção-Geral de Saúde, para avaliar a sua composição e atividade.”

O quadro legislativo do início dos anos 70, especificamente o Decreto-lei nº 413/71, de 27 de setembro² e o Decreto-lei nº 35/72, de 31 de janeiro³, vieram dotar o INSA de competências e atribuições em cinco setores de atividade. Interessam para nós,

¹ Decreto-lei nº 413/71, preâmbulo, parágrafo 4º.

² Ministério da Saúde e Assistência - Decreto-lei nº 413/71, de 27 de setembro de 1971, *op.cit.*

³ Ministério da Saúde e Assistência - Decreto nº 35/72, de 31 de janeiro de 1972, *op. cit.*

“as tarefas, em começo de organização, da comprovação e vigilância de medicamentos, vacinas, soros e outros produtos biológicos que interessam directamente aos serviços de saúde.”

Assim, ao abrigo do art.º 22º do Decreto-lei nº 413/71, era competência do INSA, entre outras, “proceder à comprovação de medicamentos, produtos biológicos e outros que interessem à saúde da população”. Para boa execução das tarefas que lhe competiam, foram afetos ao Instituto o Conselho Técnico de Comprovação de Medicamentos, a Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa, criada pelo Decreto-lei nº 40462, de 27 de dezembro de 1955 e a Comissão Técnica dos Novos Medicamentos, criada pelo Decreto-lei nº 41448, de 18 de dezembro de 1957. Pretendia-se deste modo que o Instituto funcionasse como laboratório nacional de referência no que respeita à comprovação oficial de medicamentos, integrando desta forma a dinâmica de avaliação de medicamentos implementada pelo Decreto nº 41448.

De acordo com o art.º 3º do Decreto-lei nº 35/72, competia especificamente ao INSA, como laboratório de comprovação de medicamentos, produtos biológicos e outros:

- “1-A comprovação e vigilância, em colaboração com a Direcção-Geral de Saúde, de medicamentos ou suas matérias-primas, procedendo às análises necessárias ou convenientes;
- 2- O apoio técnico à indústria nacional de produtos farmacêuticos nos aspectos especializados compreendidos no âmbito da sua competência;
- 3- A comprovação oficial e a vigilância de vacinas, soros e outros produtos biológicos, nomeadamente dos produtos aplicáveis em medicina preventiva, bem como dos usados em diagnóstico laboratorial, quer nacionais, quer estrangeiros, que interessem directamente aos serviços de saúde (...);
- 4- A colaboração com outras entidades responsáveis no estudo dos efeitos nocivos dos pesticidas, cosméticos e outros produtos que possam ter influência sobre a saúde do homem;
- 5- A efectivação de inquéritos, estudos e determinações analíticas que lhe sejam solicitados por entidades oficiais ou particulares.”

O Departamento de comprovação de medicamentos, vacinas, soros e outros produtos biológicos (DCM), que incluía o Conselho Técnico da Comprovação de Medicamentos, a Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa e a Comissão

Técnica dos Novos Medicamentos, dadas as suas competências e necessidades acabava por beneficiar de vários serviços especializados do Instituto, nomeadamente do departamento de biologia, imunologia, bioquímica, biofísica, etc., e competia-lhe especificamente a análise de medicamentos, a verificação de vacinas e outros produtos biológicos e a verificação oficial de reagentes para diagnóstico laboratorial. Entrou em funcionamento em outubro de 1973, tendo havido a preocupação de o equipar o melhor possível em meios técnicos e humanos, sendo que alguns dos seus recursos humanos frequentaram previamente estágios nacionais e internacionais.

O trabalho deste departamento do INSA pretendia basear-se fundamentalmente no apoio à CTNM, mas era também solicitado para a realização de outras tarefas como “detecção de antibióticos em mel importado, doseamento de fluor e vitaminas B1, B6, B12 e outras, ensaio limite de óxido de etileno em embalagens esterilizadas de material plástico, provas de esterilidade em materiais diversos, ensaios físicos e químicos de seringas a serem adjudicadas em concursos promovidos pela Secretaria Geral do MAS.”¹, procurando assumir-se como um laboratório nacional de referência na área dos medicamentos. Para além disso era ainda solicitado o seu apoio na área da determinação de anticonvulsivos no plasma, do doseamento de aminoácidos em sangue e urina, determinação de calciúria, magnesiúria, etc.

A estas competências viria mais tarde juntar-se, já no final dos anos 80, a avaliação dos medicamentos já comercializados, questão muito reclamada pela comunidade farmacêutica e médica afeta à avaliação de medicamentos em Portugal, o que iria levantar novos desafios ao trabalho do laboratório. O Decreto nº 41448 previa uma renovação da autorização a cada 10 anos, o que até então não tinha sido possível pôr em prática. As instituições afetas à avaliação de medicamentos em Portugal não conseguiam dar resposta à avaliação de novos medicamentos, quanto mais proceder rotineiramente à avaliação de medicamentos no mercado:

“Devido às ambiguidades legislativa e de política do medicamento, bem como à falta de colaboração da Direcção-Geral de Saúde, não tem o D.C.M. efectuado o controlo de qualidade de medicamentos existentes no mercado. Está, no entanto, em vias de execução

¹ JACINTO, M. Isilda - Departamento de comprovação de medicamentos. **Arquivos do Instituto Nacional de Saúde**. VI: (1981), p.63-65.

um plano piloto de lançamento desta actividade com a execução de análises tecnológicas, químicas e microbiológicas para a verificação de 4 grupos de medicamentos e, em discussão, um plano a longo prazo.”

A incorporação dos serviços de comprovação de medicamentos na orgânica do INSA, tal como resulta do Decreto-lei nº 413/71, de 27 de setembro de 1971 e do Decreto nº 35/72, de 31 de janeiro de 1972¹ foi feita justamente numa altura em que o laboratório da CRPQF tinha atingido a saturação, pelo que se planeava a sua remodelação. Em 1968 tinham sido adquiridos os terrenos para a nova sede da CRPQF e em 1971 os terrenos para o novo laboratório que ficaria sediado em Cabo Ruivo². A construção do laboratório da CRPQF estava incluída no III Plano de Fomento e o seu início previsto para 1973³. No entanto, no relatório e contas de gerência de 1972 diz-se que a demora na apresentação do projeto iria condicionar o início da construção que estava agora previsto para 1974.

Dado o contexto político vivido em Portugal e a mudança de regime, de que resultou também a extinção da CRPQF, nunca se chegou a construir um novo laboratório, tendo-se mantido em funcionamento o laboratório da Estrada de Benfica. O quadro de pessoal transitou para a DGAF em 1989⁴ aquando da extinção definitiva da CRPQF.

Apesar da saturação e degradação evidentes, reclamada várias vezes pelos seus funcionários, o laboratório da CRPQF continuou a dar apoio à DGS, isto mesmo depois de a comprovação de medicamentos se fazer também no laboratório do INSA e de ter sido pela primeira vez decretada a liquidação da CRPQF em 1975. Acreditamos que este facto reflete a fase de adaptação do DCM às novas competências em matéria de medicamentos, ao insuficiente investimento humano e técnico, pelo que durante os anos 70 as análises a medicamentos eram realizadas nos dois laboratórios. Havia mesmo

¹ Ministério da Saúde e Assistência - Decreto nº 35/72, de 31 de janeiro de 1972, *op.cit.*

² Arquivo do Infarmed/Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos/Relatórios e Contas de Gerência/Caixa 4767.

³ *Idem, ibidem*, Relatório e contas de gerência de 1971.

⁴ Da CRPQF transitaram 58 funcionários para a DGAF, 28 dos quais foram para o DCM no INSA. Cfr. Arquivo do Infarmed/Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/Despachos/Caixa 3058/Informação da DGAF ao Secretário de Estado da Administração da Saúde, 1989.

produtos para os quais a DGS pedia para serem simultaneamente analisados nos dois laboratórios¹. Esta situação manteve-se até 1989 com a extinção definitiva da CRPQF.

Dada a natureza das atribuições do INSA, a CTNM que até aqui funcionava junto da DGS, passou a funcionar nesta instituição:

“O Senhor Presidente, ao abrir a sessão, deu as boas vindas a todos os presentes e justificou o facto de a Comissão Técnica dos Novos Medicamentos passar a funcionar no Instituto Nacional de Saúde, por este ser um Órgão de estudo e investigação cujas atividades se sobrepõem às das Direcções-Gerais, que são essencialmente de execução de serviços. Daí a razão da mudança, visto a actividade da Comissão estar mais próxima da do Instituto do que da da Direcção-Geral de Saúde.”²

Apesar das alterações introduzidas pela reforma de saúde de 1971, nomeadamente a transição da dimensão técnico-científica da avaliação de medicamentos para as instalações do INSA, no essencial o sistema português de avaliação e autorização de medicamentos manteve-se inalterado. Houve um claro reforço dos mecanismos de avaliação da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, feito pela mão da CTNM, mas o processo continuava a obedecer, no essencial, às disposições do Decreto nº 41448 de 1957. Os pedidos de autorização de novos medicamentos continuaram a ser avaliados do ponto de vista económico e terapêutico, respetivamente pela CRPQF e pela CTNM e a coordenação do processo e a palavra final, ainda que baseada nos pareceres dos referidos organismos, continuava a ser da DGS, mais precisamente da Direcção de Serviços de Farmácia e Medicamentos (DSFM) que veio suceder aos STEFM.

Se até aos anos 50 as autoridades oficiais se preocupavam fundamentalmente com a dimensão económica do medicamento (Cap.1.), a partir dos anos 60/70 a esta acrescem-se preocupações fortes para com a garantia de qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Esta alteração foi provocada, naturalmente pelo desastre da Talidomida, mas também não lhe foi alheio o desenvolvimento técnico-científico ocorrido na área da medicina e do medicamento em particular, com o aparecimento de muitos medicamentos novos, de composição complexa e elevado poder farmacológico,

¹ Arquivo do Infarmed/Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Copiador de correspondência expedida/Caixa 2857.

² Arquivo do Infarmed/Comissão Técnica dos Novos Medicamentos/ Atas da Comissão Técnica dos Novos Medicamentos/Caixa 4756/Ata nº480. Esta é a ata da primeira reunião da CTNM no INSA, realizada em 17 de Abril de 1972.

época que alguns autores classificam não como de revolução terapêutica, essa tinha tido lugar uns anos antes (pós- 2ª Guerra Mundial), mas de revolução farmacológica, com o aparecimento de novas abordagens terapêuticas a doenças antigas¹.

Começa a haver consciência de que o perigo associado ao consumo de medicamentos não advém unicamente da sua má utilização, ou da utilização de novas substâncias, mas que é inevitável, com a ocorrência de efeitos adversos mesmo nos medicamentos mais antigos, utilizados há bastante tempo como inofensivos e inócuos.

Isto levou necessariamente a um aumento da complexidade regulamentar² e dos vários estudos e análises a que passam a estar sujeitos os novos medicamentos, não só do ponto de vista farmacocinético, mas também toxicológico e farmacodinâmico e começa a ser claro que apenas a utilização clínica revela os efeitos reais dos medicamentos. Ou seja, começa a perceber-se finalmente que todo e qualquer medicamento acarreta riscos e perigos, isto é, que não há medicamentos 100% seguros:

“É claro que as autoridades sanitárias, os produtores de medicamentos, os médicos prescritores, os peritos dos medicamentos têm a consciência tranquila. Sabem que é utópico o legítimo anseio dos utentes, de se dispor de medicamentos inteiramente seguros, desprovidos de riscos, incapazes de condicionar efeitos laterais ou tóxicos. Sabem que toda a terapêutica – e não apenas a medicamentosa – e até muito acto diagnóstico acarretam potenciais riscos.”³

E esta é precisamente uma das conclusões que se retira ao analisar vários processos de AIM no arquivo do Infarmed. Se nos primeiros processos analisados era comum fazer-se referência, nos projetos de literatura, a “ausência de efeitos secundários” ou “medicamento completamente seguro”, relativamente às quais a CTNM

¹ Cfr. BASTOS, Rui - I Congresso Nacional Ciências Farmacêuticas. Informação sobre medicamentos na Indústria e na Farmácia de Oficina. **Revista Portuguesa de farmácia**. XXXIII: 1 (1983), p.53-59.

² O aumento da complexidade regulamentar, sobretudo ao nível da FDA começa a ser alvo de duras críticas e tema de discussão, com a Indústria Farmacêutica a alegar que tal carga regulatória e burocrática iria pôr em causa a I&D de novos fármacos e a disponibilização de medicamentos inovadores. Veja-se a este propósito, as palavras de F. Peres Gomes, Diretor clínico da Merck, Sharp & Dohme Portugal, quando em 1981, na I reunião de Farmacologia Clínica em Lisboa, se refere precisamente a esta questão. O autor não era contra a existência de agências reguladoras, nem contra a regulamentação da entrada de novos medicamentos no mercado, a que atribuía aliás, o desenvolvimento da Farmacologia Clínica, era sim contra a elevada burocratização dos sistemas de avaliação e autorização de medicamentos. Cfr. GOMES, F. Peres- **A Farmacologia clínica na Indústria Farmacêutica: Problemática do medicamento em Portugal e a posição da Farmacologia Clínica, I reunião de Farmacologia clínica**, 1981.

³ OSSWALD, Walter - Iatrogenia Medicamentosa. **Interfarma**. Ano I: 7, fevereiro (1984), p.33-34.

emitia algumas recomendações e um maior cuidado, com o tempo nota-se um maior cuidado da Indústria Farmacêutica com estas afirmações, sendo cada vez menos frequentes.

O controlo de qualidade do medicamento em Portugal assentava, por esta altura, em dois princípios fundamentais¹: determinação da eficácia e inocuidade do medicamento; determinação da conformidade do medicamento com as especificações do rótulo. Estas determinações estavam sob a tutela da CTNM apoiada laboratorialmente pelo DCM que para cumprimento das suas competências dispunha de 2 laboratórios, o de química analítica e o de microbiologia. A CTNM que como analisámos no Cap. 3 era responsável por estudar o interesse terapêutico do medicamento, recorria para isso à documentação científica (características farmacológicas, interesse terapêutico, toxicologia, efeitos secundários, contra-indicações, interações e posologia) anexa ao processo de AIM pelo requerente. Ou seja, tratava-se, numa primeira instância, de uma avaliação teórica que fundamentava a avaliação inicial acerca do interesse terapêutico, eficácia e inocuidade do medicamento. Em caso de parecer favorável, tinha lugar o pedido de análise ao laboratório competente do DCM.

“Para a caracterização da substância activa são indicados:

Fórmula de estrutura;

Fórmula molecular;

Nome químico;

Designação genérica ou denominação comum internacional se houver,

Sinónimos;

Características físico-químicas;

Métodos analíticos que permitam identificar, dosear e determinar o grau de pureza.

No que se refere ao produto acabado são indicados:

Nome do fabricante;

Nome do medicamento;

Forma farmacêutica;

Composição qualitativa/quantitativa;

¹ Cfr. JACINTO, M. Isilda - I Congresso Nacional de Ciências Farmacêuticas. O Controle de Qualidade a exigir ao Medicamento. **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXXIII: 1 (1983), p.102-105.

Métodos analíticos que permitam a identificação e o doseamento da(s) substância(s) activa(s), bem como a pesquisa de impurezas e/ou produtos de degradação;
Ensaio tecnológicos;
Métodos analíticos usados nos testes de estabilidade;
Resultados obtidos em vários lotes;
Testes de esterilidade e de pirogénios, se for caso disso;
Descrição sumária do material de embalagem.”¹.

Se compararmos estes dados com os requeridos no início da implementação deste sistema de avaliação e autorização de medicamentos, analisados no Cap. 3, vemos claramente um reforço das matérias a incluir na documentação científica apensa ao processo de pedido de AIM, o que demonstra claramente que a CTNM foi reforçando os requisitos a cumprir, apesar do vazio legal, incidindo não só na avaliação da conformidade da fórmula com o descrito no rótulo, mas indo mais além e procedendo aos ensaios tecnológicos necessários sobre o produto acabado, pois tinha já a consciência de que a identificação e doseamento da substância ativa e a pesquisa de impurezas não eram suficientes para concluir acerca da qualidade, segurança e eficácia do medicamento.

Paralelamente à evolução técnico-científica aplicada à avaliação de medicamentos, começa a ganhar terreno a tendência de globalização e harmonização regulamentares, especialmente dentro do quadro europeu.

No caso particular de Portugal, refira-se a assinatura, a 8 de outubro de 1970, duma Convenção em que os países membros da EFTA² se comprometiam ao reconhecimento mútuo das inspeções referentes ao fabrico de produtos farmacêuticos. Pretendia-se assim evitar que um produto exportado e já sujeito a requisitos legais de garantia de qualidade fosse sujeito a novas inspeções no país importador:

“Os Estados Contratantes aceitam e reconhecem como equivalentes às suas próprias inspeções nacionais de fabrico dos produtos farmacêuticos aquelas efectuadas de acordo com as disposições da presente Convenção pela autoridade competente do Estado

¹ *Idem, ibidem*, p. 102-103.

² Assinaram esta Convenção, para além de Portugal, Áustria, Dinamarca, Finlândia, Liechtenstein, Noruega, Suécia, Inglaterra e Irlanda do Norte.

Contratante de fabrico, com a condição de que informações completas sejam fornecidas, com respeito às exigências em vigor no Estado Contratante de importação.”¹

Ao contrário do caminho que estava a ser traçado na UE, a EFTA não procurava proceder a uma harmonização legislativa, pois isso iria levar demasiado tempo a concretizar. Procurava sim que os sistemas internos de cada país membro se regessem por critérios de avaliação idênticos, utilizando para isso os padrões de qualidade definidos pela OMS², ou que pelo menos os reconhecessem como válidos.

Portugal teve sérias dificuldades em pôr em prática estes requisitos por falta de base técnico-científica em que assentasse a avaliação de medicamentos no nosso país. E foi precisamente para esta situação que vários intervenientes no circuito do medicamento chamaram a atenção. Andresen Leitão, na I Reunião de Farmacologia Clínica realizada em Lisboa a 8 de maio de 1981, referiu expressamente que:

“A enorme maioria dos trabalhos de farmacologia clínica publicados não tem qualquer consistência, e não são aceitáveis, não só sob o ponto de vista científico, mas também ético. Não há quem fiscalize a investigação no homem e as responsabilidades diluem-se face a uma não regulamentação. (...) O problema agudiza-se com os nossos compromissos face à EFTA e à nossa entrada para a CEE. A EFTA estabeleceu um protocolo denominado “Esquemas para o reconhecimento mútuo de avaliação de relatórios relativos a produtos farmacêuticos”, com força a partir de 13 de Junho de 1979, assinado pela Áustria, Finlândia, Noruega, Suécia e Suíça e a que ainda não demos resposta de aderência, porque não se sabe a política do medicamento em Portugal.”³

¹ Ministério dos Negócios Estrangeiros - Direcção-Geral dos Negócios Económicos - Decreto-lei nº 169/71, de 27 de abril de 1971 aprova, para ratificação, a Convenção para o Reconhecimento Mútuo das Inspeções Relativas ao Fabrico de Produtos Farmacêuticos (e Notas Explicativas), concluída em Genebra em 8 de outubro de 1970. Diário do Governo, I Série, nº 98, de 27 de abril de 1971. p. 577-587.

² Nomeadamente as Boas Práticas de Fabrico e Controlo de Qualidade dos Medicamentos, publicação da OMS DE 1969, revista e atualizada em 1975. Cfr. OMS- **Resolução WHO 22.50, 22ª Assembleia da OMS: “Esquema de Certificação da Qualidade dos produtos Farmacêuticos”**. 1969.; OMS- **Resolução WHO 28.65, 28ª Assembleia da OMS: “Guia para as Boas Práticas de Fabrico para a Indústria Farmacêutica” e “Guia para a Inspeção da Indústria Farmacêutica”**. 1975. Refira-se a este propósito, que a Administração portuguesa adotou as Boas Práticas de Fabrico da OMS, as quais foram enviadas à Indústria Farmacêutica em Portugal como uma recomendação ao seu cumprimento, ainda que não houvesse legislação que obrigasse ao seu cumprimento.

³ LEITÃO, J. Andersen- **Introdução: Problemática do medicamento em Portugal e a posição da Farmacologia Clínica, I reunião de Farmacologia clínica.**, 1981, p.11.

Também Maria Isilda Jacinto, Técnica Superior do DCM, alertou, no I Congresso de Ciências Farmacêuticas, para a necessidade de se completarem os requisitos a cumprir pelos requerentes:

“Pensamos que, de futuro, a documentação científica a enviar à C.T. deverá ser mais completa, à luz do estado actual do conhecimento científico.

Assim, por ex., além dos estudos sobre toxicidade aguda, subaguda e crónica, e, tal como já existe em vários países, inclusive membros da EFTA e da CEE, parece-nos aconselhável a inclusão sistemática da descrição de “Estudos Toxicológicos Especiais” efectuados sobre os componentes dos novos medicamentos.

(...)

Quanto aos testes de longa duração, se necessários, pensamos que seria de exigir apenas os respectivos relatórios desde que executados em locais de reconhecida idoneidade.

Note-se que esta é a situação aceite para os ensaios farmacológicos e clínicos.

Quanto à execução de ensaios de biodisponibilidade para alguns medicamentos, será desnecessário salientar a sua importância.

Para o conveniente controlo analítico deveria ser sempre incluída a descrição do método de obtenção da substância activa bem como a do processo de fabrico do produto acabado

Qualquer destas descrições é importante na medida em que poderá fornecer elementos essenciais para a pesquisa de possíveis impurezas e/ou produtos de degradação, quer na matéria-prima quer no produto acabado.”

E termina reclamando pela reforma urgente do sistema de controlo de qualidade dos medicamentos em Portugal:

“É urgente que em Portugal se adoptem medidas que ponham em funcionamento um sistema de avaliação da qualidade dos medicamentos integrado no sistema de controlo farmacêutico, destinado a “impedir a produção, importação, exportação e distribuição e distribuição de medicamentos ineficazes, nocivos ou de má qualidade”.”¹

A Indústria Farmacêutica e a regulação do medicamento deixavam progressivamente o plano nacional, regional e local, para ganhar uma dimensão multinacional, o que trazia necessariamente novos desafios aos sistemas regulamentares. Sendo a Indústria Farmacêutica uma importante componente do tecido industrial dos países desenvolvidos, a regulação tinha de, sem pôr em causa a garantia de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, criar condições favoráveis ao seu

¹ *Idem, ibidem*, p. 105.

desenvolvimento e sustentabilidade. Responder a esta dualidade de interesses (económicos *versus* defesa da Saúde Pública) foi a grande linha condutora da regulação do medicamento entre os anos 70 e os anos 90.

Para além disso, a construção da Europa do Medicamento vai determinar e caminhar paralelamente à regulação do medicamento levada a cabo em Portugal durante este período.

A desatualização do Decreto nº 41448, de 18 de dezembro de 1957 e a necessidade de proceder à sua regulamentação foram várias vezes assumidas pelas autoridades competentes¹ e pelas entidades envolvidas no circuito do medicamento no decorrer das mais de três décadas em que esteve em vigor, nomeadamente através da criação de comissões de trabalho que procederam ao estudo necessário à sua adaptação a novas realidades:

“Assim como tivemos uma Farmacopeia que foi a mais antiga em uso, talvez no Mundo, temos um Decreto, decano das legislações e que se conserva teimosamente activo. Se por um lado prova a boa qualidade inicial do articulado, por outro dá sinal da nossa incapacidade de actualização. Vários remendos não alteram a filosofia do diploma.”²

Por forma a contornar esta contrariedade, a DGS e mais tarde a DGAF, através da CTNM, foram dando instruções às empresas com o objetivo de completar as determinações do Decreto nº 41448 e assim responder às exigências da Europa do Medicamento, do Mercado Comum e das novas tendências internacionais em matéria de avaliação e vigilância de medicamentos. Adiava-se sucessivamente a resolução do problema procurando remendar a nossa incapacidade de enquadramento nos sistemas regulamentares mais recentes, designadamente no contexto europeu.

Foram dadas novas instruções quanto à responsabilização dos técnicos pelos ensaios realizados, quanto ao modo de apresentação da documentação, estabeleceu-se a obrigatoriedade de indicação dos excipientes e do material de embalagem, apresentação de ensaios de estabilidade e condições de conservação, apresentação de ensaios teratogénicos e carcinogénicos para determinados produtos, etc. Questões que surgiram

¹ Na ata da reunião da CTNM nº115, de 24 de julho de 1961 a DGS comunica ter enviado ao Ministro da Saúde e Assistência o projeto de decreto que regulamentaria o Decreto nº 41448, de 18 de dezembro de 1957. Este Decreto nunca chegou a ser publicado. Cfr. Arquivo do Infarmed./Comissão Técnica dos Novos Medicamentos/Atas da Comissão Técnica dos Novos Medicamentos/ Caixa 4757/Ata nº115.

² LEITÃO, J. Andresen - Variações sobre o tema dos medicamentos. **Interfarma**. Ano I: 10, maio (1984), p.5-20, p.7.

também como consequência da evolução do conhecimento técnico científico aplicado às Ciências Farmacêuticas, designadamente da Biofarmácia, Farmacocinética, Farmacodinamia, Farmacologia Clínica, etc.

O Decreto nº 41448 foi publicado com o objetivo de impor alguma ordem num setor de importância crescente para o país, regulamentando uma matéria, a introdução de medicamentos no mercado, sobre a qual, até então, pouco ou nada tinha sido legislado¹:

“Além dos problemas de qualidade e de quantidade dos medicamentos que o referido Decreto encarou e inegavelmente melhorou, ele veio trazer para as autoridades sanitárias do nosso país o controlo de uma matéria, de que, até então inexplicavelmente, se encontravam marginalizadas.”²

Se no início foi pioneiro, a verdade é que foi perdendo este estatuto à medida que atravessamos as décadas de 70 e 80 do século passado, que em Portugal ficaram marcadas por várias alterações políticas, sociais e técnico-científicas. Na realidade, se no início da sua implementação o Decreto nº 41448 tinha, de algum modo, travado a avalanche de medicamentos no mercado, pelo menos de medicamentos similares, nas décadas de 70 e 80 esta questão volta a ser muito debatida nos periódicos analisados.

Impunha-se uma revisão da legislação de 1957, reclamada pelos corpos dirigentes da Indústria Farmacêutica nacional, tal como procurámos demonstrar no Capítulo 4, a qual tinha de procurar, por esta altura, responder às várias alterações técnico científicas, mas também económicas e sociais, para além de adaptar o nosso sistema ao desenvolvimento e implementação do quadro regulamentar do medicamento a nível europeu.

Como já referimos, esta reforma, apesar dos vários contributos e das várias tentativas empreendidas não chegou a ser feita e as poucas alterações ao sistema português de avaliação e autorização de medicamentos foram feitas via notas internas da DGS e CTNM:

¹ Recorde-se que até à publicação deste diploma, a introdução de medicamentos no mercado estava dependente única e exclusivamente da aprovação do preço do medicamento. Se recuarmos ao período antes da criação da CRPQF nem mesmo esta exigência existia.

² TEIXEIRA, António Perquilhas - Problemática dos Novos Medicamentos. Critérios de apreciação. *op.cit.*, p.14.

“(…) diremos que em alguns aspectos a lei não se cumpre, e noutros, as lacunas da lei estão colmatadas por decisões da Comissão Técnica dos Novos Medicamentos, interpelando de forma favorável à saúde pública necessidades de informação complementar dos processos.”¹

Referia-se o autor nomeadamente à revisão dos processos de AIM, que o Decreto nº 41448 tinha estabelecido como obrigatória ao final de 10 anos e que não se cumpria, por falta de capacidade humana da CNTM, mas também à documentação anexa ao processo de AIM:

“Depois da introdução, não mais é o produtor obrigado a entregar à Comissão os dados científicos importantes que forem surgindo. A EEC recomenda que isso se faça. Em Portugal tem sido critério da C.T. que esta deveria ser dos Medicamentos e não apenas dos Novos Medicamentos para que medidas desse tipo sejam viáveis.

Os estudos de toxicidade e os estudos clínicos com o produto a ser lançado pela 1ª vez não estão obrigatoriamente incluídos na nossa legislação, mas sabe-se que se subentende e é critério da C.T.N.M. como necessários no capítulo genérico de “documentação científica”. O mesmo para os estudos farmacológicos no animal.

Quanto à secção de Farmacologia Clínica, é sabido que não há em Portugal regras legais para a experiência de novas drogas no homem. É capítulo que deverá ser acautelado e com implicações cada vez mais importantes. É todo um campo em que necessitamos legislação antes que se dê algum desastre irreparável.”²

Não conseguimos concluir com certezas o ou os motivos que justificaram esta situação que colocou Portugal numa situação frágil não só no contexto europeu, mas também no próprio quadro industrial e institucional internos. Acreditamos que para tal tenham concorrido uma série de fatores, nomeadamente a instabilidade política que caracteriza este período, a falta de uma estrutura institucional exclusivamente dedicada ao medicamento, para além de que esta não era de todo uma prioridade da política do medicamento de então. Por esta altura começam a debater-se várias questões relacionadas com a dimensão social do medicamento, sendo desta altura as primeiras referências que encontramos à necessidade de se proceder ao estudo da relação custo/benefício, custo/eficácia e risco/benefício e no caso particular português, enraíza-se cada vez mais uma política do medicamento assente em medidas capazes de contrariar a avalanche de medicamentos no mercado por razões económicas.

¹ LEITÃO, J. Andresen - Registo de medicamentos. **O Médico (separata)**. LXXX: 1296 (1976), p.20-23.

² *Idem, ibidem*, p. 22.

A transição da CTNM para o INSA a par com a alteração da sua constituição¹ procuraram responder ao atraso na avaliação de medicamentos, mas a verdade é que o sistema em si continuava a obedecer essencialmente aos requisitos estabelecidos na década de 50, pelo Decreto nº 41448 e para os medicamentos estrangeiros também ao Decreto nº 19331 publicado na década de 30. Se pensarmos que isto se dá num período caracterizado por grandes alterações económicas, sociais e técnico-científicas na área da saúde e do medicamento em particular, percebemos que o pioneirismo inicial foi sendo perdido no decorrer das décadas de 70 e 80:

“O aspecto negativo resulta do lançamento, defesa e propaganda de medicamentos que nada acrescentam na realidade às qualidades e vantagens de medicamentos consagrados como eficazes em determinadas situações. (...)

Destes factos advém a necessidade de as autoridades sanitárias dos diferentes países tomarem medidas limitativas desta enxurrada de medicamentos, crivando os pedidos de forma a só permitir o uso de medicamentos cujo valor os tornem de interesse para a saúde pública, e de impedir a proliferação dos que são iguais ou semelhantes terapêuticamente.

Foi Portugal um dos primeiros países que tomaram medidas concretas e inteligentes para moralizar este ramo da Indústria, com a publicação do Dec. 41448 e a criação da Comissão Técnica dos Novos Medicamentos.”²

Paralelamente, se compararmos a situação de Portugal com as tendências internacionais em matéria de avaliação de medicamentos, percebemos ainda mais claramente a frágil posição do país nesta matéria. Os anos 70 ficaram marcados por um profundo movimento de agencificação do setor farmacêutico, a que não foi alheio a evolução regulamentar operada por instituições como a OMS e a então denominada CEE. Temas como a Farmacovigilância, experimentação clínica e harmonização técnico científica e administrativa começam a dominar várias reuniões científicas.

¹ Cfr. Ministério dos Assuntos Sociais - Decreto nº 319/76, de 3 de maio altera a constituição da Comissão Técnica dos Novos Medicamentos. Diário da República, I Série, Nº 103 de 3 de maio de 1976. p. 964. Tal como consta do preâmbulo do diploma, o propósito desta alteração foi aumentar a “eficiência” da referida comissão que passou a ser constituída por quatro vogais médicos e quatro vogais químico-farmacêuticos. Para além disso, seria auxiliada por consultores técnicos responsáveis pela elaboração de pareceres relativos a classes específicas de medicamentos e nomeados sempre que a comissão entendesse necessário e por dois secretários próprios. Pretendia-se deste modo resolver a demora na avaliação de medicamentos em Portugal.

² LEITÃO, J. Andresen - Registo de medicamentos, *op.cit.*

Por esta altura, às preocupações técnicas e de garantia de qualidade do medicamento acrescentam-se preocupações para com a vertente clínica do medicamento, nomeadamente a segurança da sua utilização e a vigilância dos efeitos secundários.

Portugal no contexto regulamentar e institucional em que se encontrava não ia ser capaz de dar resposta a esta avalanche de transformações, nem de se inserir no quadro europeu de avaliação de medicamentos, prevista que estava a nossa adesão à CEE.

6.2. A criação da Direção Geral de Assuntos Farmacêuticos como primeira agência reguladora do medicamento em Portugal

Até aos anos 70/80 do século XX Portugal tinha procurado responder aos desafios à medida das suas possibilidades e necessidades, nomeadamente com a criação do sistema de avaliação e autorização de medicamentos implementado pelo Decreto nº 41448 e com a criação, já nos anos 70, do DCM junto do INSA, mas agora precisava de ir mais além. E isso era reconhecido pelas próprias instituições oficiais, nomeadamente pela CRPQF.

Nos anos 70 apostou-se fortemente no aprofundar do conhecimento técnico-científico dos quadros superiores. A CRPQF concedeu várias bolsas de estudo para que os técnicos superiores pudessem desenvolver as suas competências técnico-científicas, isto não só no quadro nacional, mas especialmente no quadro internacional:

“Artigo 1º - A fim de contribuir para o progresso tecnológico das actividades económicas que lhe estão afectas, a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos subsidiará estágios e estudos no país e no estrangeiro a levar a efeito por técnicos de nacionalidade portuguesa, habilitados com um curso de grau superior ou médio.”¹

Valorizava-se cada vez mais a dimensão técnico-científica da avaliação de medicamentos e é também dentro desta linha orientadora que surge a DGAF. Deram-se alguns passos neste sentido durante os anos 60 e 70, mas a DGAF vem fortalecer esta nova política/visão.

¹ Cfr. Ecos e Factos. Divulgando... - **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXI: abril-junho (1971), p.106-107.

Para além disso, reclamava-se por uma definição e implementação urgentes duma política do medicamento em Portugal assente, para além dos critérios técnico-científicos, em critérios económicos capazes de controlar a despesa pública com medicamentos. E isto tinha de ser feito do ponto de vista normativo, mas também institucional.

Ao contrário do que acontecia em vários países europeus, em Portugal as diferentes valências do medicamento estavam sob a tutela de várias instituições e organismos com diferentes poderes, responsabilidades e atribuições. Esta descentralização era altamente prejudicial ao bom desempenho e eficácia do sistema português de avaliação e autorização de medicamentos e ao delineamento de uma política do medicamento em Portugal.

Acrescentando a estas questões a cessação de limitação do número de similares feita por despacho do Ministério dos Assuntos Sociais de 3 de junho de 1983¹ e a necessidade de proceder a uma revisão dos medicamentos de registo mais antigo, medidas decorrentes dos requisitos comunitários em matéria de medicamentos e que Portugal tinha de respeitar à hora de adesão à CEE, estava claro que eram necessárias medidas urgentes de regulação institucional e normativa do setor farmacêutico em Portugal.

Perante esta situação é finalmente anunciada, no I Congresso Nacional das Ciências Farmacêuticas, em 1982, a criação de um gabinete para os assuntos farmacêuticos:

“A criação de um “gabinete” para os assuntos farmacêuticos, que se dedicará exclusivamente aos problemas das farmácias e dos medicamentos foi ontem anunciada pelo ministro dos Assuntos Sociais, Luís Barbosa (...).

Esta medida insere-se na nova Lei Orgânica para a Secretaria de Estado da Saúde que está em fase de preparação adiantada.”²

¹ “A autorização de novos medicamentos especializados ou especialidades farmacêuticas nacionais e estrangeiras ou de marca estrangeira não dependerá de qualquer restrição quantitativa quanto ao número de similares, nem se lhe aplica a condição económica respeitante aos similares de produtos ora existentes.” *In* Legislação. - **Interfarma**. Ano I: 5, dezembro (1983), p.47-48.

² Intervenção do Dr. Luís Barbosa (Ministro dos Assuntos Sociais). Criação de um gabinete para assuntos farmacêuticos. - **Farmácia Portuguesa**. IV: 20 (1982), p.28.

A criação da DGAF, que representa para nós a primeira tentativa de criação de uma agência reguladora do medicamento em Portugal, deve ser analisada à luz da política centralizadora dos serviços públicos afetos à área da saúde, implementada em Portugal na sequência da reforma de saúde Gonçalves Ferreira. Simultaneamente procurou dar resposta a novos desafios regulamentares levantados não só como consequência direta do desastre da Talidomida, mas também pela crescente globalização do setor¹, factos que levaram a um forte processo de agencificação do medicamento em vários países europeus (anos 70 do século XX). Sem uma melhor estrutura organizativa, mais robusta e dentro dos moldes europeus, Portugal não ia ser capaz de dar resposta aos novos desafios, sobretudo numa altura em que já se previa a adesão à então denominada CEE (anos 80 do século XX).

Após várias décadas em que quer os dirigentes do setor farmacêutico, quer a própria Administração com a criação de inúmeras comissões de trabalho, solicitaram a criação deste organismo, foi finalmente instituída a DGAF sob a tutela do ministério da Saúde em 1984 pelo Decreto-lei nº 103-A/84, de 30 de março²:

“A Associação Nacional de Farmácias vinha insistindo, desde há alguns anos, na necessidade de criação de uma Direcção-Geral de Assuntos Farmacêuticos por se ter revelado, com clareza, que as atuais estruturas estão desajustadas em face da evolução do sistema de saúde e das Ciências Farmacêuticas nas últimas décadas.

Por outro lado, a multiplicidade de organismos estatais intervenientes em sectores relacionados com produção, importação, armazenamento, distribuição e comprovação de produtos farmacêuticos, dietéticos e suplementos alimentares para uso humano e veterinário, fitofarmacêuticos, cosméticos e produtos para-farmacêuticos não tem permitido disciplinar e normalizar critérios de actuação, em que a saúde se sobreponha aos interesses particulares.”³

No diploma de criação do que consideramos ser a primeira tentativa de criação de

¹ Note-se também que os primeiros passos da harmonização global, que mais tarde, no início dos anos 90, leva à criação da ICH datam desta altura, com a realização de reuniões entre representantes da FDA e das estruturas regulamentares britânicas para o estabelecimento de regras comuns que permitissem que a autorização de um medicamento num país pudesse automaticamente ser válida no outro país, ou que pelo menos houvesse um reconhecimento dos ensaios requeridos.

² Presidência do Conselho de ministros e Ministérios das Finanças e do Plano, da saúde, da Indústria e Energia e do Comércio e Turismo - Decreto-lei nº 103-A/84, de 30 de março de 1984 que cria no âmbito do Ministério da Saúde a Direcção-Geral dos Assuntos Farmacêuticos. Diário do Governo, I Série, Nº 76, supl., de 30 de março de 1984. p. 1084(1) - 1084(10).

³ Direcção Geral de Assuntos Farmacêuticos. - **Farmácia Portuguesa**. Ano VII: 30, setembro/dezembro (1984), p.3-6.

uma agência reguladora do medicamento em Portugal, assume-se desde logo no ponto 1. do seu preâmbulo a desvantagem trazida pela descentralização excessiva da tutela do medicamento em Portugal:

“...Até ao presente, as múltiplas e complexas tarefas relacionadas com a produção, comercialização e consumo dos medicamentos, matérias-primas para uso farmacêutico e outros produtos farmacêuticos têm sido atribuídas a vários departamentos do Estado, designadamente à Direcção-Geral de Saúde e aos Serviços Médico-Sociais, aos quais, muito embora tenham exercido importantes actividades farmacêuticas, não foi possível assegurar a coordenação das acções desenvolvidas e abranger o conjunto dos problemas emergentes, quer da actividade industrial quer dos factores determinantes do consumo, que se tem por desordenado, por vezes desnecessário e permitindo desperdício.”

Assumia-se deste modo que a estrutura organizativa existente, alicerçada na DGS, na CTNM, na CRPQF (avaliação e autorização de medicamentos), na Direcção Geral dos Preços e nos Serviços Médico-Sociais (fixação de preços e regimes de comparticipação) prejudicava todo o circuito do medicamento. Esta profunda descentralização dificultava a definição de uma política do medicamento em Portugal baseada em duas questões fundamentais. Por um lado a necessidade de responder às exigências europeias em matéria de avaliação e autorização de medicamentos, as quais teriam de ser cumpridas aquando da nossa adesão à CEE. Por outro lado a necessidade de racionalizar o consumo de medicamentos como resposta ao aumento da despesa pública com medicamentos, mas também dentro de uma perspectiva de defesa da Saúde Pública. Na realidade, começa por esta altura (anos 80 do século XX) a falar-se muito da educação sanitária focada no medicamento e que vai derivar na publicação de vasta matéria jurídica relacionada com estes aspetos já nos anos 90¹.

Este novo modo de olhar o medicamento e um novo modo de exercer a profissão farmacêutica, voltado não só para o medicamento mas também para o utente, acabam por valorizar o ato farmacêutico e a posição deste profissional de saúde como agente de Saúde Pública e como parte fundamental do delineamento das políticas de saúde².

¹ Pacote legislativo comunitário conhecido por “Uso Racional do Medicamento” e que definiu as normas quanto à classificação, rotulagem e folheto informativo, publicidade e distribuição de medicamentos.

² Cfr. SILVEIRA, João - A Farmácia como serviço de saúde. **Farmácia Portuguesa**. VIII: 32, março/abril (1985), p.21-23.

Várias destas questões foram tratadas pelo ponto 2 do preâmbulo do Decreto-lei nº 103-A/84:

“A Direcção-Geral agora criada visa objetivos muito mais amplos do que os que têm vindo a ser definidos, uma vez que estará apetrechada com vários órgãos e serviços que permitirão acompanhar e dinamizar acções conducentes à definição de uma política nacional de medicamentos, melhorar o nível de saúde da população através de uma cobertura farmacêutica mais racionalizada e eficaz, bem como a harmonização da legislação, no âmbito da adesão do nosso país à CEE.”

6.2.1. Atribuições e competências da DGAF

De acordo com o art.º 3º do Decreto-lei nº 103-A/84 seriam atribuições da DGAF:

- Participar na definição das políticas relativas às atividades afetas ao circuito do medicamento, especificamente a produção, comercialização, comprovação e consumo de medicamentos e outros produtos farmacêuticos e produtos parafarmacêuticos¹;
- Incentivar a investigação farmacêutica em Portugal, em estreita colaboração com as universidades e outras instituições de investigação nacionais e estrangeiras;
- Atualizar de forma permanente as normas de avaliação e comprovação da qualidade de medicamentos e outros produtos farmacêuticos e garantir o seu cumprimento;
- Manter o registo nacional de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, bem como de matérias-primas atualizado;
- Licenciamento dos estabelecimentos industriais e comerciais que se dediquem à produção e comércio de medicamentos;
- Autorizar a introdução de novos medicamentos no mercado;
- Criar as estruturas necessárias a uma correta informação sobre medicamentos, quer aos profissionais de saúde, quer aos consumidores.

¹ Definidos no ponto 2. do art.º 2º.

Neste sentido estabeleceu o referido diploma que seriam competências da instituição, entre outras:

- Colaborar na definição da política geral de saúde;
- Estabelecer as normas reguladoras da atividade das diferentes entidades do Ministério da Saúde com responsabilidade nos domínios da produção, comercialização e consumo dos produtos tutelados pela DGAF;
- Incentivar e apoiar a investigação na área farmacêutica em estreita ligação com universidades e outras instituições de estudo e investigação;
- Recolha, tratamento e análise dos dados estatísticos relacionados com a produção, comercialização e consumo de medicamentos e restantes produtos sob a sua tutela;
- Participar ativamente nos projetos de intervenção farmacêutica no âmbito dos cuidados de saúde;
- Participar ativamente na elaboração de normas sobre a prevenção dos riscos associados à automedicação e colaborar na definição das normas para deteção de reações adversas a medicamentos, de acordo com os princípios básicos da Farmacovigilância;
- Zelar pelo cumprimento das normas éticas e deontológicas das profissões farmacêuticas e auxiliar no aperfeiçoamento técnico destes profissionais;
- Colaborar com as entidades competentes na realização de concurso públicos de aquisição de medicamentos e demais produtos farmacêuticos para consumo nos serviços de saúde;
- Colaborar na elaboração dos critérios de formação de preços de medicamentos;
- Colaborar na realização de campanhas de educação e informação no âmbito dos produtos tutelados, com vista ao uso racional do medicamento;
- Autorizar a introdução de novos medicamentos no mercado;
- Licenciar os laboratórios de medicamentos especializados, os

- estabelecimentos dedicados ao comércio por grosso de medicamentos, as farmácias e os postos de medicamentos;
- Proceder à recolha e proibição de produção e venda de medicamentos que representem perigo para a população;
 - Elaborar e manter atualizada a lista de medicamentos não sujeitos a receita médica;
 - Colaborar no aperfeiçoamento técnico dos profissionais farmacêuticos, nomeadamente na organização e realização de cursos e estágios de formação ou aperfeiçoamento, em estreita colaboração com o INSA, a Escola nacional de Saúde Pública, as Faculdades de Farmácia e outros órgãos de ensino;
 - Garantir o cumprimento das obrigações internacionais em matéria das atividades farmacêuticas, nomeadamente no que respeita aos protocolos relativos a medicamentos e outras substâncias potencialmente perigosas, especialmente tóxicos, estupefacientes e psicotrópicos.

Para bom cumprimento das tarefas que lhe competiam, a DGAF era constituída por um Diretor geral¹ e um Subdiretor geral.

Por forma a responder às diferentes necessidades das várias valências do medicamento, a estrutura da DGAF iria incluir Comissões Técnicas Especializadas que atuariam especificamente na sua área de competência. Foram desde logo incluídas na estrutura da instituição:

- A Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa
- A Comissão Técnica dos Novos medicamentos
- A Comissão Permanente do Formulário e Informação de Medicamentos
- A Comissão das Listas de Medicamentos Comparticipados pelos Serviços de Saúde
- A Comissão de Medicamentos de Venda Livre.

¹ O primeiro Diretor geral da DGAF foi João Marcolino dos Santos.

Para além das Comissões Técnicas Especializadas, assessoradas e secretariadas pela DGAF, esta instituição iria ainda incluir os seguintes serviços:

- Serviço de Inspeção
- Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos, que incluía a Divisão de normalização e Qualidade, a Divisão de Produtos Farmacêuticos e a Divisão de Farmácias
- Direção de Serviços de Planeamento e Estatística que incluía a Divisão de Planeamento e Racionalização e a Divisão de Estudos Económicos e Estatísticos
- Divisão de Documentação e Informação
- Repartição Administrativa, onde se incluíam os serviços de contabilidade, pessoal, expediente, arquivo e reprografia.

Interessam particularmente a esta análise as competências da Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos. De acordo com o art.º 9º, eram competência deste departamento da DGAF:

- Desenvolver as atividades afetas à autorização de introdução de novos medicamentos no mercado e licenciamento dos estabelecimentos e atividades de fabrico e comércio de medicamentos
- Solicitar estudos técnico-científicos relacionados com a produção e controle de qualidade do medicamento e matérias-primas usadas na indústria farmacêutica
- Colaborar na definição dos critérios para a formação de preços dos medicamentos, na definição das políticas de exportação e importação de medicamentos e proceder às respetivas fiscalizações necessárias.

À Divisão de Normalização e Qualidade competia especificamente:

- Estabelecer as normas de controlo de qualidade do medicamento que assegurem o respeito pelas disposições legais e as convenções internacionais a que Portugal tenha aderido
- Criar, manter, coordenar e fiscalizar as bases nacionais de padrões com o apoio dos laboratórios oficiais competentes.

À Divisão de Produtos Farmacêuticos competia especificamente:

- Licenciamento das atividades afetas à produção e comércio de medicamentos
- Elaboração dos estudos necessários à promoção das exportações de medicamentos, matérias-primas e outros produtos farmacêuticos, parafarmacêuticos e cosméticos
- Autorizar a introdução de novos medicamentos no mercado, mediante parecer técnico e solicitar a respetiva comprovação da qualidade nos laboratórios do INSA
- Colaborar na criação de normas, acordos e convenções relativos à importação de medicamentos, matérias-primas para uso farmacêutico e outros produtos farmacêuticos, parafarmacêuticos e cosméticos
- Autorizar e fiscalizar a importação e exportação de estupefacientes e psicotrópicos, ao abrigo das recomendações dos organismos internacionais competentes
- Manter atualizados os dados relativos à exportação e importação de medicamentos, matérias-primas, outros produtos farmacêuticos, parafarmacêuticos e cosméticos
- Elaborar e manter atualizada a lista de medicamentos não sujeitos a receita médica.

À Divisão de Farmácias competia especificamente:

- Licenciar as farmácias e postos de medicamentos
- Colaborar na elaboração de regimes e fórmulas de fixação de preços e margens de comercialização dos produtos sob a sua tutela
- Manter atualizado o Regimento Geral dos Preços dos Medicamentos e Manipulações
- Manter atualizado o registo das farmácias, postos de medicamentos, farmacêuticos e ajudantes de farmácia
- Autorizar os turnos das farmácias de serviço permanente e em regime de disponibilidade.

Da análise do diploma legal que criou a DGAF, especificamente as atribuições e competências da instituição e em particular dos seus serviços técnicos, denota-se que os objetivos traçados eram bastante ambiciosos. Pretendia-se e bem, concentrar numa única instituição a tutela das várias atividades afetas ao circuito do medicamento, desde a produção de medicamentos ao exercício farmacêutico, assente essencialmente numa perspetiva de defesa da Saúde Pública.

Porém, questões determinantes como eram a I&D, o controlo de qualidade do medicamento, o sistema de avaliação e autorização de medicamentos, entre outras matérias importantes, foram deficientemente tratadas por este diploma. Criava-se oficialmente a DGAF, como primeira agência reguladora do medicamento em Portugal, mas não se dotava a instituição de autonomia, competência, meios e estruturas capazes de alterar o tratamento do medicamento em Portugal, designadamente no que diz respeito à avaliação de medicamentos e em particular ao controlo de qualidade do medicamento.

Diga-se a este propósito que a CTNM continuou até 1989 a funcionar junto do INSA, obedecendo aos requisitos estabelecidos pelo Decreto nº 41448 e que a DGAF não foi sequer equipada com um laboratório de medicamentos próprio, continuando a ser auxiliada neste aspeto pelo DCM, no INSA.

De facto a DGAF foi criada numa fase de grande contenção orçamental e numa época em que a trave mestra da política do medicamento em Portugal era o uso racional do medicamento como medida de contenção da despesa pública com medicamentos¹. O investimento na avaliação de medicamentos sob o ponto de vista técnico-científico não era, por esta, a grande prioridade do Ministério da Saúde, a quem a DGAF respondia.

Às questões político-económicas somam-se as questões técnicas (instalações desadequadas) e humanas (falta de pessoal) a par com um envolvimento crescente da DGAF e dos seus técnicos, nomeadamente dos peritos da CTNM, nos processos de concertação comunitários e na adaptação do sistema português de avaliação e autorização de medicamentos às diretrizes comunitárias:

¹ O que é justificado pela publicação de vasta matéria jurídica a regulamentar a comparticipação de medicamentos e pela regulamentação, no início dos anos 90 dos medicamentos genéricos em Portugal. Cfr. Ministério da Saúde - Decreto-lei nº 81/90, de 12 de março de 1990 que regula a produção, autorização de introdução no mercado e distribuição de medicamentos genéricos. Diário da República, I Série, Nº 59, de 12 de março de 1990. p. 1138-1140.

“(…) a adesão de Portugal à CEE trouxe à DGAF um acréscimo apreciável de acções múltiplas que vão desde a representatividade nos órgãos comunitários até à prestação permanente de informações para as reuniões e à adaptação a novos critérios e esquemas de actuação, etc., na área técnica, sem esquecer o trabalho de harmonização da legislação nacional à comunitária, nomeadamente nas áreas do medicamento, da actividade farmacêutica e da cosmética.”¹

A DGAF tinha sob sua tutela um elevado volume de trabalho. Desde a avaliação e autorização de medicamentos, até à inspeção e licenciamento das várias atividades envolvidas no circuito do medicamento, passando pela autorização de importação e exportação de estupefacientes e psicotrópicos, pelos estudos de consumo de medicamentos, etc. A falta de recursos humanos e o excesso de trabalho, situação que não era nova e que já vinha da DGS², acabava desde logo por comprometer o bom desempenho das atividades sob a tutela da instituição. Esta situação foi resolvida, em parte, em 1986 com a contratação de pessoal e em 1989 com a extinção definitiva da CRPQF e a transição do pessoal para a DGAF.

Porém, mantinha-se o problema das instalações. Em 1986 a DGAF estava instalada numa série de edifícios em diferentes localizações, nomeadamente na Av. Estados Unidos da América, 37, na Av. Columbano Bordalo Pinheiro, no Ministério da Saúde e no INSA, onde por falta de instalações adequadas a CTNM continuava a reunir³. Em 1991 planeavam-se obras de remodelação do Parque de Saúde de Lisboa para onde transitariam os vários serviços dispersos da DGAF⁴ prevendo-se o início das obras para 1992.

¹ Arquivo do Infarmed/ Direcção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direcção de Serviços de Farmácia e Medicamento/Caixa 4473/Certidões emitidas/Relatório 1989, p. 2.

² Cfr. Arquivo do Infarmed/ Direcção Geral de Saúde/Direcção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Processos relativos ao exercício farmacêutico/Caixa 4382; Arquivo do Infarmed/Direcção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/Despachos/Caixa 3034.

³ Esta situação só se alterou em 1989 com a transferência da CTNM para a sede da DGAF, na Av. Estados Unidos da América, 37. Cfr. Arquivo do Infarmed/Comissão Técnica dos Novos Medicamentos/Actas da Comissão Técnica dos Novos Medicamentos/Caixa 2251/Ata 1126. Trata-se da ata da primeira reunião da CTNM nas instalações da DGAF.

⁴ Concurso Público publicado em Diário da República, III Série, Nº 234 de 11 de outubro de 1991.

Várias destas questões foram sublinhadas por Aranda da Silva no discurso de tomada de posse como Diretor Geral dos Assuntos Farmacêuticos em 1990¹:

“O diagnóstico que efetuei da Direcção-Geral é um diagnóstico preocupante:

- instalações inadequadas e dispersas;
- pessoal desmotivado e com formação desajustada às funções desempenhadas;
- sistemas de trabalho burocratizados e obsoletos;
- sectores fundamentais como a inspecção e informação praticamente paralisados;
- imagem negativa face aos utentes do serviço.”

Diga-se aliás que no decorrer dos anos 80 foram várias as vozes que se levantaram contra a panorâmica da avaliação de medicamentos em Portugal, sobretudo membros vogais da CTNM que conheciam bem o problema da avaliação de medicamentos em Portugal e para o qual despertaram particular atenção quando confrontados com a realidade noutros países europeus.

“Isto levou a uma segunda etapa que se realiza dentro em breve em Bruxelas numa segunda reunião para aderência dos países da CEE ao mesmo esquema [reconhecimento mútuo das avaliações]. Para nós é muito importante visto estarmos longe de conhecer quais são esses esquemas. Na reunião de Milão perguntaram-me se eu queria expor o problema português na mesa-redonda e eu disse que não. O que é que eu ia dizer? A nossa miséria não podia ser. De maneira que disse não estar interessado. Mas precisamos de estar ao mesmo nível e não como subalternos. Saber as regras é importante para a investigação em si, para os clínicos que queiram fazer investigação com os medicamentos e para as empresas que queiram aproveitar o nosso potencial, para estudar a aplicação da sua investigação. Temos que associar a investigação pré-clínica aos diferentes estádios da farmacologia aplicada.”²

Do Capítulo VII do Anexo XXXII ao Tratado de adesão de Portugal à CEE³ resultava que:

“A República Portuguesa pode adiar, até 1 de Janeiro de 1991, a entrada em vigor das medidas necessárias para dar cumprimento às disposições das directivas em causa respeitantes às especialidades farmacêuticas.”

¹ J. Aranda da Silva. Novo Director-Geral de Assuntos Farmacêuticos. - **Farmácia Portuguesa**. Ano XIII: 65, setembro/outubro (1990), p.4-7.

² LEITÃO, J. Andersen- **Introdução: Problemática do medicamento em Portugal e a posição da Farmacologia Clínica, I reunião de Farmacologia clínica**, *op.cit.*, p. 11.

³ **Tratado de adesão de Espanha e de Portugal**, *op.cit.*

Na realidade, as nossas regras de avaliação, estabelecidas na década de 50 não eram iguais às da CEE, mas como os peritos da CTNM podiam solicitar informações adicionais que completassem os dossiers de registo, os requerentes acabavam por incluir várias informações nos pedidos, o que fazia com que na prática não estivéssemos assim tão longe das determinações comunitárias, isto em matéria de qualidade, segurança e eficácia do medicamento. E aqui há que destacar o trabalho dos vogais da CTNM que, com o tempo, foram atualizando os ensaios requeridos para apresentação de um dossier de AIM.

No final da década de 80, os dossiers de AIM tinham de incluir uma série de informações que não estavam estabelecidas pelo Decreto nº 41448. Para além do requerimento dirigido agora ao Diretor Geral dos Assuntos Farmacêuticos, devia constar:

- Memória descritiva do produto com as características farmacológicas e galénicas
- Métodos analíticos que permitam a verificação da qualidade das matérias primas (substância ativa e excipientes), a identificação e determinações físico químicas ou biológicas dos componentes e do produto acabado
- Ensaios toxicológicos
- Ensaios de estabilidade e condições de conservação
- Projeto de rótulo e literatura
- Documentação científica que demonstre o interesse farmacológico do novo medicamento
- Amostras das várias formas farmacêuticas do medicamento.

Para medicamentos estrangeiros e ao abrigo do estipulado pelo Decreto nº 19331 de 1931, devia ainda juntar-se documento oficial que provasse a existência do laboratório produtor e a venda legal do medicamento no país de origem.

Apesar da desatualização do Decreto nº 41448, ia-se adiando a resolução do problema porque a CTNM conseguia contornar a situação. A complexidade dos processos de avaliação e autorização de medicamentos em Portugal foi aumentando durante as décadas de 70 e 80 graças à atuação da CTNM e não ao quadro legislativo da

avaliação de medicamentos. Diga-se aliás que a tramitação do processo mantinha essencialmente os moldes estabelecidos pelo Decreto nº 41448. A DGAF recebia o processo e encaminhava-o para a CTNM que elaborava o respetivo parecer técnico que fundamentava a decisão final que cabia ao Diretor Geral dos Assuntos Farmacêuticos, num molde semelhante ao verificado nas demais agências reguladoras do medicamento europeias, também assessoradas por comités consultivos de avaliação de medicamentos.

Destes factos resulta que o sistema de avaliação e autorização de medicamentos em Portugal aquando da nossa entrada na CEE não punha em causa a defesa e proteção da Saúde Pública. Era necessário proceder a várias atualizações, nomeadamente no que aos prazos dizia respeito, mas também claro está ao nível da documentação exigida, mas não se pode dizer que a verificação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento estivessem em causa.

Na nossa opinião os principais problemas do sistema de avaliação e autorização de medicamentos português estavam essencialmente nas estruturas administrativas que não conseguiam dar resposta a todas as suas competências e atribuições, com especial destaque para o serviço de inspeção, cujo trabalho estava seriamente comprometido pela falta de pessoal.

As dificuldades de pessoal e o excesso de trabalho patente na DGAF verificavam-se também ao nível da CTNM¹. Esta comissão tinha de dar resposta ao pedido de introdução de novos medicamentos no mercado, mas tinha também, por esta altura, de proceder à revisão de todas as especialidades farmacêuticas existentes no mercado, com especial atenção para as anteriores ao Decreto nº 41448².

¹ Refira-se a este propósito que ocupávamos uma das piores posições em termos de número de membros da comissão de avaliação de medicamentos na Europa. A CTNM era por esta altura constituída por 11 elementos, um número superior apenas à Dinamarca (*Registration Board* – 10 membros) e Luxemburgo (*Comité d'Experts* – 6 membros). Isto pode dever-se ao facto de muitos dos comités consultivos europeus possuírem sub – grupos de avaliação, dedicados a determinadas matérias específicas (avaliação e toxicidade, utilização de medicamentos e reações adversas; ensaios clínicos, etc.). Porém, é mais uma prova da necessidade de se introduzirem alterações administrativas afetas à avaliação de medicamentos em Portugal.

² A questão da revisão dos medicamentos de registo antigo já não era de agora. Há muito que os vogais da CTNM alertavam para esta necessidade. Refira-se a este propósito um despacho ministerial de 7 de junho de 1982 que estabeleceu a obrigatoriedade de revisão dos medicamentos anteriores ao Decreto nº 41448. Porém, por sobrecarga da CTNM não tinha sido possível dar-lhe execução. A este propósito refira-se que da análise das actas da CTNM constata-se que para dar resposta ao volume de trabalho a periodicidade

Neste sentido foi criada em 1988 a Comissão da revisão das Especialidades Farmacêuticas, pela Portaria nº 57/88¹. De acordo com as diretivas europeias, especialmente a Diretiva 75/319/CEE, era necessário proceder à revisão das especialidades farmacêuticas de registo mais antigo. Esta revisão era obrigatória para Portugal em resultado do Tratado de Adesão e existiam prazos definidos para a realizar, pelo que importava montar um esquema eficaz que permitisse realizar este trabalho em tempo útil.

Esta portaria estabeleceu dois grandes grupos: o primeiro grupo incluía os medicamentos anteriores ao Decreto nº 41448, ou seja, que nunca tinham sido avaliados do ponto de vista técnico científico; o segundo grupo incluía os medicamentos com registo posterior a 1957, isto é, avaliados ao abrigo do Decreto nº 41448², grupo que por ser muito extenso foi desdobrado em várias etapas. Assim, na 1ª fase seriam avaliados os medicamentos com registos anteriores a 1957; na 2ª fase os medicamentos com registo entre 1 de janeiro de 1958 e 31 de dezembro de 1967; na 3ª fase os medicamentos com registo entre 1 de janeiro de 1968 e 31 de dezembro de 1977; na 4ª fase os medicamentos com registo entre 1 de janeiro de 1978 e a data de publicação deste diploma. Nesta portaria previa-se o início imediato da avaliação dos medicamentos incluídos na 1ª fase, porém isso não aconteceu.

A CREF teve um início difícil e só reuniu pela primeira vez a 10 de abril de 1991³, já depois da publicação do 1º Estatuto do Medicamento.

“Tendo sido iniciado o processo de revisão, com a recepção dos requerimentos relativos à 1ª fase, vicissitudes de ordem diversa impediram a realização dos passos subsequentes, nas datas inicialmente fixadas. Impõe-se assim, retomá-lo, imprimindo-lhe maior operacionalidade, de modo a permitir a sua conclusão até ao fim de 1991”⁴

das reuniões da comissão foi aumentada. Se no início reunia quinzenalmente com o tempo passou a reunir semanalmente.

¹ Ministério da Saúde - Portaria nº 57/88, de 27 de janeiro de 1988 determina a revisão das especialidades farmacêuticas nos termos do artigo 39º da Directiva 75/319/CEE, de 20 de maio, e do artigo 2º da Directiva 87/21/CEE, de 22 de dezembro de 1986. Diário da República, I Série, Nº 22 de 27 de janeiro de 1988.

² Note-se que o Decreto nº 41448 estabelecia a renovação obrigatória dos medicamentos a cada 10 anos. Porém, poucas empresas cumpriam este requisito, pelo que a maior parte dos medicamentos autorizados não tinha sido objeto de reavaliação do interesse terapêutico ou sequer da qualidade, segurança e eficácia.

³ Arquivo Infarmed, I.P./Comissão de Revisão das Especialidades Farmacêuticas/Atas da CREF/Caixa 4764/Ata nº1.

⁴ Ministério da Saúde - Portaria nº 259/91, de 30 de março de 1991 regulamenta o processo de revisão das especialidades farmacêuticas. Diário da República, Série I-B, Nº 74, de 30 de março de 1991. p. 1619-1620.

Acreditamos que um dos problemas que impediram os trabalhos da comissão tenha sido o excesso de trabalho dos vogais da CTNM, também eles destacados para esta comissão. Ao trabalho de autorização nacional¹ de novos medicamentos, adaptação da legislação interna às diretrizes comunitárias, reuniões em Bruxelas em sede de concertação comunitária, somava-se agora o trabalho de revisão das especialidades farmacêuticas.

É neste contexto que Portugal entra no circuito europeu de avaliação de medicamentos, quando em 1991 transpôs para o direito interno cerca de dez diretivas comunitárias e quase três décadas de construção da Europa do Medicamento, com a publicação do primeiro Estatuto do Medicamento - Decreto-lei nº 72/91, de 8 de fevereiro de 1991². Este diploma representa o início de uma nova era na avaliação de medicamentos em Portugal e a integração no Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos. As principais linhas orientadoras deste diploma passavam por reunir toda a legislação dispersa em matéria de medicamentos, por atualizar várias normas e procedimentos, alguns dos quais datavam já dos anos 30 e por transpor para o direito interno as diretivas comunitárias do setor. Resumindo, pretendia-se por fim, e após vários anos de contestação do setor farmacêutico, em particular do setor ligado à Indústria Farmacêutica, introduzir um maior rigor técnico-científico na avaliação de medicamentos em Portugal, sob a tríade qualidade, segurança e eficácia.

Na realidade, este diploma trouxe várias inovações, desde logo no que respeita aos procedimentos de AIM preconizando pela primeira vez em Portugal a possibilidade de avaliação de medicamentos através do Procedimento Multi-Estados que permitia a submissão do mesmo medicamento em diferentes países da então denominada CEE³ e a consagração no direito interno de normas referentes aos medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, medicamentos imunológicos e radiofármacos. Também muito importante foi o facto de este diploma regulamentar a base XXI da Lei de Bases da Saúde, que remete a atividade farmacêutica para legislação específica, “de forma a

¹ Portugal não estava obrigado, durante 5 anos, a cumprir as diretivas comunitárias relativas a especialidades farmacêuticas de uso humano, donde resultava não estar obrigado aos processos multiestados de autorização de medicamentos a nível comunitário.

² Ministério da Saúde - Decreto-lei nº 72/91, de 8 de fevereiro de 1991, *op.cit.*

³ Note-se que em 1993 este Procedimento passa a ser o Procedimento de Reconhecimento Mútuo.

garantir a defesa e a protecção da saúde, a satisfação das necessidades da população e a racionalização do consumo de medicamentos e produtos medicamentosos”¹

Porém, ao mesmo tempo que Portugal se tentava adaptar a esta alteração profunda, não só de carácter técnico-científico, mas também administrativo, estava já em marcha ao nível da comunidade europeia uma profunda revisão do modelo europeu de avaliação e autorização de medicamentos que culmina com a criação e implementação, em 1995, do Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos assente em três pilares fundamentais: as agências reguladoras nacionais, a Comissão Europeia e a própria EMEA.

Neste contexto de aumento das exigências ao nível das agências reguladoras nacionais, a já frágil situação da DGAF, sem capacidade física, científica ou humana para responder às solicitações a que era chamada a responder, agravou-se o que veio reforçar a necessidade de criar em Portugal uma instituição reguladora forte e capaz de responder às exigências europeias em matéria de medicamentos. Assim, em 1993, foi criado o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) como uma instituição reguladora com autonomia financeira e administrativa, que passou a intervir em todos os aspetos da política do medicamento e a ter sob a sua tutela todas as fases do circuito do medicamento².

Os anos 90 representam uma década muito importante para a história da regulação do medicamento em Portugal. Para além da necessidade de adaptar para o direito interno cerca de três décadas de legislação comunitária, teve de se acompanhar a evolução comunitária no setor do medicamento, operada ao longo dos anos 90. Para isso foi necessário criar uma base sólida quer em termos técnico-científicos, quer em termos administrativo e humano, capaz de dar resposta às exigências do Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos.

¹ Assembleia da República - Lei nº48/90, de 24 de agosto de 1990 Lei de Bases da Saúde. Diário do Governo, I Série, Nº195, de 24 de agosto de 1990. p. 3452-3459.

² SILVA, José Aranda da - Vinte e Cinco Anos de Evolução do INFARMED, I.P.: Os Atuais Desafios. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**. 9: 2 (2017), p.45-49.

Recentes desenvolvimentos e conclusões

Com a industrialização do medicamento houve um rápido aumento do número de medicamentos disponibilizados fruto da inovação da química, mas também muito graças à investigação levada a cabo pela Indústria Farmacêutica. O estudo de novos medicamentos nos seus múltiplos aspetos químico-farmacêutico, farmacológico, farmacocinético, farmacodinâmico, clínico e tecnológico foi sendo progressivamente mais complexo e a regulação do medicamento teve necessariamente de acompanhar esta evolução.

Quando nos debruçamos sobre a história da regulação do medicamento em Portugal identificamos a existência de três grandes fases, como procurámos demonstrar ao longo desta análise.

A primeira fase, que decorre entre os anos 20 e o final dos anos 50 do século XX, ficou marcada pela defesa da dimensão económica do medicamento, desvalorizando as suas dimensões social e de saúde. Nesta fase, e à semelhança do que aconteceu noutros países, o farmacêutico toma o lugar central de atenção do legislador ao regular a garantia de qualidade dos medicamentos. Pretendia-se, mais do que tudo, garantir a pureza dos princípios ativos e proceder à sua identificação para inferir a conformidade da fórmula com o descrito no rótulo.

As principais motivações passavam pela regulação do comércio, procurando proteger e favorecer o desenvolvimento da Indústria Nacional de Especialidades Farmacêuticas, designação atribuída na altura à Indústria Farmacêutica portuguesa, à semelhança do que aconteceu em várias outras atividades económicas. Esta visão deve ser lida à luz do desenvolvimento técnico-científico em matéria de medicamentos, mas também à luz do regime político ditatorial característico do Estado Novo e da respetiva política industrial.

Em linha com a orientação política e económica do regime, esta fase ficou também marcada pela criação da CRPQF, em 1940, como um organismo de coordenação económica de vários setores de atividade, entre eles, o do medicamento.

Toda a política encetada neste período procurou essencialmente responder às transformações económicas provocadas pela industrialização do medicamento e que se

repercutiram sobretudo no comércio de medicamentos, para além de alterarem profundamente o exercício profissional farmacêutico. Na realidade, a Farmácia portuguesa viu-se a braços com uma grave crise económica e socioprofissional, provocada desde logo pela emergência de novas classes económicas no setor, donde se podem destacar os industriais de especialidades farmacêuticas e os armazenistas e que fragilizaram a posição do farmacêutico como especialista do medicamento. Se até então o medicamento era preparado na botica, sem grandes exigências regulamentares, com a industrialização levantaram-se grandes questões para as quais era necessária uma resposta urgente, nomeadamente ao nível da produção e dispensa de medicamentos.

Este foi um período muito fértil mas também muito conturbado para a Farmácia portuguesa. A produção de medicamentos em larga escala, a descoberta de novos princípios ativos, novas formas farmacêuticas e da patologia associada a muitas doenças vieram revolucionar a terapêutica, mas também levantaram muitas questões para as quais não havia uma resposta oficial. Começa a reclamar-se, também em Portugal, por uma regulamentação do exercício profissional farmacêutico, da produção e distribuição de especialidades farmacêuticas. Estas temáticas marcam, por isso, a orientação reguladora da 1ª fase da história da regulação do medicamento em Portugal.

Ainda no final desta fase assistimos aos primeiros passos do reconhecimento da dimensão social do medicamento, corporizada através da regulamentação da assistência medicamentosa pelas Caixas de Previdência. Mais uma vez, o reconhecimento da importância do medicamento como dinamizador da política social neste período, anos 50 do século XX, deve ser lido à luz dos ideais do regime então vigente em Portugal. O Estado providente, assente na Previdência Social, característico do Estado Novo, desobrigava-se de qualquer participação financeira relacionada com a prestação de cuidados medicamentosos. Esta era uma responsabilidade das Caixas de Previdência, tuteladas pelo Estado, mas que financeiramente dependiam das contribuições dos seus beneficiários, o que introduzia profundas desigualdades no sistema social, que só viram resolução no pós 25 de abril.

Também no que respeita à saúde, o Estado Novo desresponsabilizava-se da prestação de cuidados médicos à população. Os anos 40 e 50 ficaram marcados pela publicação de vasta legislação na área da saúde. No entanto, a saúde da população nunca foi, até aos anos 70 do século XX, encarada de forma global e como uma

responsabilidade do Estado. Na realidade, fizeram-se vários investimentos na construção de hospitais, tanto regionais como sub-regionais, com o dinheiro do Estado, mas depois entregues para a gestão particular das Misericórdias. As medidas levadas a cabo pelo Estado Novo na área da saúde caracterizam-se pela descentralização dos serviços e pela desresponsabilização financeira, o que só agravava as desigualdades sociais. Prova desta visão é a criação tardia do Ministério da Saúde e Assistência em 1958 que alguns autores classificam como uma simples medida administrativa, uma vez que a política de saúde não se alterou e não foi mais do que a transformação do Secretariado de Assistência Social em Ministério¹.

Até aos anos 70 do século XX, mais precisamente até 1971 com a publicação da reforma da saúde, conhecida por reforma Gonçalves Ferreira, onde se reconhece pela primeira vez em Portugal o direito à saúde como um direito de personalidade, o Estado não queria assumir a responsabilidade dos serviços de saúde nem dos cuidados médicos e medicamentosos. O sistema de saúde então em vigor caracterizava-se pela existência de vários subsistemas independentes, sem coordenação centralizada, o que contribuía desde logo para o mau estado geral da saúde da população e para os piores indicadores de saúde da Europa (mortalidade infantil, morbilidade, etc.).

Como é natural, toda esta visão se repercutia na política do medicamento e na própria institucionalização do setor, que partilhava da filosofia de descentralização, com claro prejuízo para o mercado farmacêutico, mas também para a Saúde Pública.

É neste contexto que se chega aos anos 50 do século XX que ficam marcados, no que diz respeito à regulação do medicamento, pela publicação do Decreto n.º 41448, de 18 de dezembro de 1957, que consideramos o início da 2ª fase da história da regulação do medicamento em Portugal.

Por esta altura o setor da Farmácia e do medicamento em Portugal estavam sob a tutela de duas importantes instituições. A vigilância sanitária das farmácias, dos laboratórios de produtos farmacêuticos e do medicamento em particular, era da responsabilidade da DGS, mais concretamente dos STEFCM, sob a tutela do Ministério do Interior, por não existência de um Ministério da Saúde. A vigilância económica do setor do medicamento, nomeadamente a regulação do comércio e distribuição destes

¹ FERREIRA, F. A. Gonçalves - **História da saúde e dos serviços de saúde em Portugal**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1990.

produtos, era da responsabilidade da CRPQF criada durante a 1ª fase, sob a tutela do Ministério da Economia.

O Decreto nº 41448 marca um ponto de viragem na história da regulação do medicamento em Portugal, sendo o primeiro texto oficial a instituir um verdadeiro sistema de autorização de introdução de medicamentos no mercado baseado em critérios técnico-científicos capazes de demonstrar a qualidade, a eficácia e a segurança dos medicamentos. A partir deste momento todos os medicamentos, nacionais e estrangeiros, só podiam ser lançados no mercado após autorização da DGS.

Outra importante medida deste diploma legal foi a criação da CTNM como um órgão técnico-científico responsável pela avaliação técnico-científica dos medicamentos e pela elaboração de pareceres consultivos que fundamentavam a decisão final de autorização pela DGS. Este diploma, contemporâneo com a criação do Ministério da Saúde e Assistência, em 1958, constitui um marco fundamental na história da regulação do medicamento em Portugal e mais concretamente no processo histórico de cientificação de medicamentos em Portugal, talvez o marco mais importante. Isto porque encerra em si uma profunda mudança de paradigma no que respeita à avaliação de medicamentos em Portugal e o reconhecimento oficial da importância da dimensão de saúde do medicamento. Se até aqui o legislador se preocupava de forma limitada com a qualidade dos medicamentos e não exigia provas prévias de segurança e eficácia, nem sequer um registo prévio dos medicamentos a introduzir no mercado, com a publicação do Decreto nº 41448, esta tríade passa a ditar a avaliação de medicamentos em Portugal, colocando o nosso país numa posição pioneira quando comparado com a maioria dos países do sul da Europa, onde estas questões só passam a ser tidas em conta após o desastre da Talidomida, no início dos anos 60 do século XX, com efeitos práticos a partir dos anos 70, tal como procurámos demonstrar no Cap. 3.

Este diploma foi publicado no quadro do condicionamento industrial do setor farmacêutico, definido pelo Decreto nº 39633 de 1954, mas também acreditamos, dado o seu elevado teor técnico-científico, que tenha sido precipitado, ou pelo menos influenciado pelo Caso Lipocina (Cap. 3.3.), procedendo deste modo também ao condicionamento técnico do setor. Com a publicação deste diploma procurou-se condicionar a entrada de medicamentos no mercado baseado em critérios objetivos de garantia de qualidade, segurança e eficácia, procurando assim dar resposta às queixas dos vários dirigentes do setor que alegavam que o elevado número de especialidades

farmacêuticas era prejudicial não só do ponto de vista económico, mas também do ponto de vista da defesa da Saúde Pública.

Este sistema de registo e avaliação de medicamentos manteve-se praticamente inalterado durante mais de três décadas. Se no início foi pioneiro, foi perdendo este estatuto à medida que atravessamos as décadas de 70 e 80 do século XX, caracterizadas por profundas alterações não só de índole técnico-científica, mas também ao nível político e social com as consequentes implicações na própria regulação da saúde e do medicamento em particular. Todas estas alterações tiveram o seu impacto na política do medicamento e na orgânica das instituições com a tutela do medicamento e com responsabilidades na avaliação de medicamentos, nomeadamente a DGS, a CTNM e a CRPQF.

Como consequência direta da reorganização administrativa do Estado, operada no pós-25 de abril, deu-se início ao processo de extinção da CRPQF, que só se concluiu efetivamente em 1989. Por sua vez, a reforma de saúde Gonçalves Ferreira, conduziu a uma profunda reorganização dos serviços de saúde, com um grande investimento nesta área. Como resultado, cumpriu-se a velha aspiração de criar, no INSA, um Departamento de Comprovação de Medicamentos. Com esta alteração administrativa e institucional, a análise de medicamentos, feita até aqui pelo Laboratório de Ensaio e Comprovação de Medicamentos da CRPQF, transita para o DCM. Por sua vez, a CTNM que até aqui funcionava junto da DGS mudou também de instalações para o INSA.

Apesar da melhoria de condições de trabalho, a verdade é que esta descentralização institucional, a par com a desatualização do Decreto nº 41448, era prejudicial ao sistema nacional de avaliação de medicamentos e impedia a boa execução das tarefas que lhe competia. Toda esta dinâmica, associada à falta de recursos humanos, levou à saturação do sistema, com os processos a ficarem mais de um ano retidos na DGS antes de serem enviados à CTNM para avaliação.

Perante esta situação, e acolhendo as propostas que foram sendo feitas várias vezes pelos dirigentes do setor farmacêutico ao longo das décadas anteriores, foi criada a DGAF, sob a tutela do Ministério da Saúde. A criação desta instituição representa a primeira tentativa portuguesa de criar uma agência reguladora do medicamento, à

semelhança do que vinha sendo feito noutros países europeus desde os anos 70 do século XX.

Os objetivos eram muito ambiciosos. Pretendia-se, e bem, concentrar nesta instituição todas as valências técnico-científicas do medicamento e a regulação das várias atividades afetas ao setor, tendo já no horizonte a adesão de Portugal à CEE e a conseqüente necessidade de adaptação do estatuto jurídico do medicamento à legislação e normativa comunitárias.

Porém, a DGAF não foi dotada de autonomia, competência, meios e estruturas (técnicas e humanas) capazes de alterar a visão do circuito do medicamento em Portugal, mais concretamente no que à avaliação e autorização de medicamentos diz respeito. Na realidade, esta instituição foi criada numa fase de grande contenção orçamental, designadamente numa fase em que o país estava sob resgate do Fundo Monetário Internacional (FMI), pelo que o grande objetivo da política do medicamento passava pela diminuição da despesa pública com medicamentos e não pelo investimento na área técnico-científica.

Ao mesmo tempo, a participação portuguesa desde os anos 80 do século XX, no então designado CPMP, órgão técnico científico responsável pela avaliação de medicamentos a nível europeu, a par com a Presidência Portuguesa do Conselho Europeu em 1992, fez com que os responsáveis pela tutela do medicamento e os técnicos de saúde da DGAF, mais precisamente da CTNM, adquirissem profundos conhecimentos ao nível do setor comunitário dos medicamentos. Ao mesmo tempo, estava em marcha uma profunda reforma da Europa do Medicamento, que previa a criação de uma agência de avaliação de medicamentos baseada em grande parte na capacidade técnico-científica das agências reguladoras nacionais dos Estados membros.

Perante esta situação, a frágil posição da DGAF, sem capacidade física, científica, humana e organizacional para responder às solicitações a que era chamada a responder agrava-se, reforçando a necessidade de criar em Portugal uma instituição reguladora forte e capaz de responder às exigências europeias crescentes em matéria de medicamentos. Assim, a 3ª fase fica definitivamente marcada pela criação do INFARMED como instituição reguladora com autonomia financeira e administrativa e que passou a intervir em muitos aspetos da política do medicamento e a ter sob sua tutela a supervisão de várias fases do circuito do medicamento, desde a investigação à distribuição e utilização, passando pela avaliação e fabrico.

Estas alterações marcam o início da 3ª fase da história da regulação do medicamento em Portugal, período que será alvo de investigação detalhada em projetos futuros.

Decorrente do Tratado de Adesão, Portugal tinha cinco anos para transpor para o direito interno mais de duas décadas de construção da Europa do Medicamento, em evolução desde 1965. Já em Portugal, com exceção de algumas alterações pontuais ao sistema de avaliação, desde os anos 50 que não se publicava legislação relevante na matéria. Assim, cumprindo o prazo estabelecido, foi publicado o primeiro Estatuto do Medicamento, Decreto-lei nº 72/91, de 8 de fevereiro de 1991, um importante passo na regulação do setor do medicamento em Portugal, pois representa a incorporação definitiva do país no circuito europeu de avaliação de medicamentos, ainda que a verdadeira europeização do medicamento só se tenha feito em meados dos anos 90 do século XX com a entrada em funcionamento da EMEA e a criação de sistemas de avaliação verdadeiramente comunitários.

As linhas orientadoras do Estatuto do Medicamento de 1991, passavam por reunir toda a legislação dispersa em matéria de medicamentos, por atualizar várias normas e procedimentos, alguns dos quais datavam já dos anos 30 do século XX, por transpor para o direito interno as diretivas comunitárias do setor e por introduzir um maior rigor científico na avaliação de medicamentos sob a tríade qualidade, segurança e eficácia.

Ao longo dos anos 90 foram várias as alterações no setor do medicamento em Portugal, que refletem, necessariamente, a evolução da Europa do Medicamento. Para além do Estatuto do Medicamento de 1991 devem referir-se os diplomas sobre ensaios analíticos, toxicofarmacológicos e clínicos (1992), a criação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (1992), a implementação das BPF (1992), as normas quanto à rotulagem, folheto informativo e publicidade (1994), a incorporação no direito interno do novo sistema europeu de avaliação de medicamentos, em vigor desde meados dos anos 90 do século XX, entre outras.

A par com as alterações regulamentares, o próprio INFARMED evoluiu no sentido de se ajustar ao progresso técnico-científico operado no setor do medicamento, conferindo maior rigor científico à avaliação e maior confiança no sistema. Para além de alargar o âmbito de atuação a áreas como os dispositivos médicos e outros produtos de saúde, reforçou cientificamente as suas comissões técnicas, nomeadamente a Comissão

Técnica de Medicamentos (CTM), organizou um sistema de inspeção a todas as atividades afetas ao setor do medicamento, criou redes científicas com as Universidades e Laboratórios Nacionais, para além de fundar o seu próprio Laboratório de Comprovação de Medicamentos em 1999.

O progresso técnico-científico, as novas prioridades em matéria de política do medicamento, a fragmentação legislativa e a necessidade de adaptar a legislação nacional à profunda reforma da legislação comunitária operada em 2004 levam à publicação de um novo Estatuto do Medicamento em 2006¹, respeitando, no entanto, a autonomia e especialidade de determinadas matérias que se mantiveram fora do âmbito de aplicação deste Estatuto, mas com as quais tem de interagir, nomeadamente com a Lei dos Ensaio Clínicos e os diplomas dos regimes de preços e comparticipações do Estado no preço dos medicamentos.

O Estatuto do Medicamento de 2006 marcou, também ele, uma profunda mudança no setor do medicamento em Portugal, trazendo consigo várias inovações no que respeita aos procedimentos de AIM. A par com estas alterações, o referido diploma veio dotar o INFARMED de competências e mecanismos que lhe permitem uma ação mais eficaz, designadamente em matéria de fiscalização e aconselhamento científico e reforçar a cooperação com organizações e organismos internacionais, com especial destaque para o quadro europeu.

Este diploma assume-se, ainda hoje e com as devidas alterações, como o principal elemento regulador do medicamento em Portugal, congregando em si várias matérias afetas ao circuito do medicamento, desde a produção até à utilização e dispensa, nomeadamente no que diz respeito à vigilância pós comercialização e monitorização de reações adversas, passando pelos procedimentos de autorização, importação, exportação, utilização especial e excecional, entre outras matérias.

Fruto das alterações introduzidas por este decreto na orgânica do INFARMED e das novas necessidades em matéria de regulação e supervisão de medicamentos, o Instituto teve de se apetrechar em meios jurídicos, técnicos, científicos e humanos

¹ Ministério da Saúde - Decreto-lei n° 176/2006, de 30 de agosto estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, transpondo a Diretiva n° 2001/83/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, bem como as Diretivas n° 2002/98/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de janeiro, 2003/63/CE, da Comissão, de 25 de junho, e 2004/24/CE, ambas do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março e altera o Decreto-lei n° 495/99, de 18 de novembro. Diário da República, I Série, N° 167 de 30 de agosto de 2006. p. 6297-6383.

capazes de dar resposta às exigências regulamentares e técnico-científicas crescentes e à globalização do setor. Por este motivo, em 2007 foi publicada nova Lei orgânica do Instituto, passando este a designar-se Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.¹ (Infarmed).

O longo processo de adaptação ao circuito europeu de avaliação de medicamentos e as medidas legislativas que o apoiaram fizeram com que Portugal, através do INFARMED, I.P., seja, à altura em que se escrevem estas linhas, um dos países europeus que mais medicamentos avalia como Estado-membro de referência, ocupando o 4º lugar no *ranking*² de procedimentos iniciados via Procedimento de Reconhecimento Mútuo ou Procedimento Descentralizado, duas alternativas para a submissão de pedidos de AIM em mais do que um Estado membro da UE, contribuindo determinantemente para o estabelecimento do Mercado Único de medicamentos, um dos grandes objetivos da Europa do Medicamento.

Esta posição reflete desde logo a capacidade técnico-científica da agência nacional, o cumprimento dos prazos de avaliação e o seu reconhecimento no contexto europeu de avaliação de medicamentos, como uma agência credível e capaz.

A Europa do Medicamento (Cap. 5.) tem início nos anos 60 do Século XX e a sua evolução espelha em grande parte o que foi a integração europeia em outras áreas dentro da dinâmica económica e social.

Numa primeira fase, os objetivos eram essencialmente económicos. A harmonização técnico-científica operada nos anos 60 e 70 do século XX tinha como fim último alcançar o Mercado Único de medicamentos, eliminando barreiras entre os Estados membros, por forma a fomentar o desenvolvimento da Indústria Farmacêutica europeia. Numa segunda fase e refletindo a mudança de atitude das políticas europeias, as alterações empreendidas acrescentaram uma maior preocupação para com a defesa da Saúde Pública e os interesses dos consumidores, sem nunca esquecer os interesses económicos numa área tão importante para as balanças económicas dos Estados membros mas também para a União Europeia como um todo.

¹ Ministério da Saúde - Decreto-lei nº 269/2007, de 26 de julho que aprova a orgânica do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Diário da República, 1ª série, nº 143, de 26 de julho de 2007. p. 4771-4777.

²CMDH- **Statistics for New Applications (MRP/DCP), Variations and Referrals (January - June)**. 2017. Note-se que há exatamente três anos atrás, o Infarmed encontrava-se na 3ª posição.

A consolidação da Europa do Medicamento só foi feita nos anos 90 com a criação da EMEA, atual EMA, baseada num modelo descentralizado em articulação direta com a Comissão Europeia e com as agências reguladoras nacionais.

Nas últimas décadas a Europa do Medicamento deixou de se focar essencialmente na institucionalização do sistema, para se lançar na especialização e diferenciação, tendo como pano de fundo a garantia de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, sob a égide da Agência e da sua estrutura administrativa, sem esquecer a política económica e neste contexto a defesa e promoção da Indústria Farmacêutica europeia.

Esta nova visão europeia está patente desde logo na regulamentação dos medicamentos pediátricos, feita pelos Regulamentos (CE) nº 1901/2006 e 1902/2006, de 12 de dezembro de 2006, e dos medicamentos de terapia avançada, feita pela Diretiva 2009/120/CE da Comissão, de 14 de setembro de 2009 e pela consequente criação e implementação dos respetivos comités no seio da EMA (PDCO e CAT).

Mais recentemente a União lançou-se na luta contra os medicamentos contrafeitos, Diretiva 2011/62/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 1 de julho 2011 e no reforço dos mecanismos de Farmacovigilância no âmbito europeu e internacional, Diretiva 2012/26/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de outubro de 2012 e Regulamento (UE) nº 1027/2012 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2012.

Todas estas medidas acabaram por reforçar as competências da Agência como instituição reguladora, sobretudo no que diz respeito ao seu objetivo de defesa da Saúde Pública. A Agência tem vindo a reforçar a sua posição a nível europeu, através da cooperação com as autoridades reguladoras nacionais, que acabam por representar um importante suporte da sua atividade, mas também com outras instituições europeias, nomeadamente a *European Food and Safety Agency (EFSA)* e a *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*, sobretudo no que respeita à saúde humana e animal.

Do ponto de vista internacional, a Agência também tem vindo a implementar-se e a reforçar os mecanismos de cooperação, com uma clara tendência para a globalização internacional no setor regulamentar da área farmacêutica e que já vem a ser estabelecido desde os anos 90. Esta globalização tem as suas vantagens, mas também acarreta riscos que têm de ser considerados e contra os quais é preciso uma atuação urgente e de nível

global. Falamos nomeadamente da descentralização da investigação clínica¹ e da produção de substâncias ativas fora da União Europeia, procurando países onde essas atividades possam ter custos mais reduzidos, o que levanta novos desafios e responsabilidades à Agência no seio da defesa da saúde humana e animal que ficaram corporizados nomeadamente na diretiva dos medicamentos contrafeitos.

Nos últimos anos a EMA teve de se adaptar e de adaptar a sua estrutura não só ao desenvolvimento técnico-científico em matéria de medicamentos (HIV, doenças neurodegenerativas, cancro, produtos biológicos, etc.) mas também aos novos desafios em matéria de Saúde Pública. Falamos nomeadamente da resistência medicamentosa (antibióticos), da atuação perante epidemias e pandemias (*influenza virus* H5N1, ébola), da necessidade de responder às novas tecnologias de saúde, entre tantos outros desafios.

Todas estas questões foram tidas em conta pela Agência e atualmente, funcionando como uma rede de mais de 40 agências reguladoras da UE e da EEA, desempenha um papel fundamental como agência europeia de Saúde Pública. Os peritos científicos das mais diversas áreas estão presentes através dos comités científicos, dos grupos de aconselhamento científico e dos mais diversos grupos de trabalho associados à estrutura da agência.

A nível internacional a Agência estabelece relações de cooperação não só ao nível da ICH e do correspondente para os medicamentos veterinários (VICH), mas também com a OMS, com a FDA, com as autoridades japonesas, canadianas e australianas e outras regiões não-ICH, o que permite o estabelecimento de acordos internacionais e uma harmonização técnico-científica de nível internacional.

Outra das grandes preocupações da agência tem sido ao nível da transparência e comunicação, não só entre a agência e os demais atores do circuito do medicamento, nomeadamente agências reguladoras nacionais e Indústria Farmacêutica, mas também entre a agência e os pacientes e consumidores de medicamentos, funcionando como um polo de informação de medicamentos.

Tudo isto, associado à grande contribuição da agência ao nível do aconselhamento científico prestado, fez com que a agência visse a sua atividade crescer consideravelmente ao longo do tempo, assumindo um papel cada vez mais importante

¹ Para se ter uma ideia, nos pedidos de AIM feitos à agência entre 2005-2009, apenas 38,8% dos pacientes envolvidos nos ensaios clínicos receberam o seu tratamento experimental através de ensaios clínicos desenvolvidos na UE ou EEA. Cfr. European Medicines Agency - **Annual report 2010**. London: EMA, 2011a.

não só do ponto de vista europeu, mas também do ponto de vista internacional, funcionando atualmente como um *leading actor* no estabelecimento de diretrizes internacionais.

Esperamos com esta tese poder contribuir para aumentar as linhas de investigação nesta área e suscitar o interesse em investigações futuras que possam responder a perguntas a que não pudemos responder aqui.

Neste trabalho traça-se a evolução histórica da avaliação de medicamentos em Portugal, deixando em aberto temas paralelos, interdependentes e igualmente importantes como a questão das patentes, da fixação de preços e dos regimes de comparticipação, a publicidade, os ensaios clínicos e até mesmo a vigilância pós-comercialização. Pretende-se preencher uma lacuna de investigação em Portugal e estimular o interesse pela história da ciência e do medicamento em particular, sobretudo numa altura em que a regulação do medicamento e dos serviços de saúde na Europa e no Mundo enfrentam grandes desafios, quer técnico-científicos, quer económicos e sociais.

Bibliografia

Arquivos e bibliotecas consultados

Arquivo do Infarmed.

Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra

Biblioteca Geral da Universidade de Coimbra

Biblioteca Municipal de Coimbra

Biblioteca do Infarmed.

Biblioteca Nacional de Portugal

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos (SRCOF).

Lista de revistas científicas e periódicos socioprofissionais e generalistas consultados

Nacionais

Acção Médica

Actualidade (supl. Tempo Medicina)

Análise Social

Arquivos do Instituto Nacional de Saúde

Boletim da Escola de Farmácia

Boletim da Faculdade de Farmácia de Coimbra

Boletim do CIM - Centro de informação do medicamento. Ordem dos Farmacêuticos

Boletim do Grémio Nacional das Farmácias

Boletim do Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge

Boletim dos Serviços de Saúde Pública

Debater a Europa

Eco Farmacêutico
Ecos (supl. Tempo Medicina)
Estudos do Século XX
Farmácia Distribuição
Farmácia Portuguesa
Infarmed notícias
Informação Terapêutica
Interfarma
Jornal do Médico
Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos
Jornal dos Farmacêuticos
Ler História
Lex Medicinæ. Revista Portuguesa de Direito da Saúde
Medicamento, História e Sociedade
Notícias Farmacêuticas
Notícias Médicas
O Monitor de Farmácia
Portugal Médico
Revista da Ordem dos Farmacêuticos
Revista Portuguesa de Farmácia
Saiba mais sobre
Saúde Pública (Boletim dos Serviços de Saúde Pública)
Tempo Medicina

Generalistas

Diário de Lisboa
Jornal do Fundão
O Século

Estrangeiros

Asclépio
British Journal of Clinical Pharmacology

British Medical Journal
Cadernos de Saúde Pública
Clinical Pharmacology & Therapeutics
Cuadernos de Derecho Europeo Farmacéutico
Eidon Revista de la Fundación de Ciencias de la Salud
European Journal of Political Research
European Journal of Public Health
European Law Journal
Health, Risk and Society
Innovation: The European Journal of Social Science Research
Journal of European Public Policy
Journal of Health Politics, Policy and Law
Journal of Law and Health
Offarm
Pharmaceutical Regulatory Affairs
Pharmaceutical Technology
Pharmaceuticals Policy and Law
Revista de Saúde Pública
The Lancet

Fontes e bibliografia

Arquivo do Infarmed

Comissão de Revisão das Especialidades Farmacêuticas/Atas da CREF/1991-1996/Caixa 4764.

Comissão de Revisão das Especialidades Farmacêuticas/Notas internas/2000-2001/Caixa 4768.

Comissão de Revisão das Especialidades Farmacêuticas/Processos de revisão/1988-2002/Caixas 2755; 2757.

- Comissão de Revisão das Especialidades Farmacêuticas/Relatórios de atividades/1992/
Caixas 2102; 4768.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos/ **Circulares**
emitidas/1982-1987/Caixa 2770.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos/Copiador de
correspondência expedida/1985/Caixa 3021.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos/Registo de
correspondência entrada/1972-1983/Caixa 2770.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos/Fichas de identificação e
codificação de produtos/1980-1987/Caixas 2242; 2246; 2761; 2768; 2783.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos/Guias relativas à
importação de produtos químicos/1985-1992/Caixas 2281; 2298.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos/Processos de importação
de produtos/1984-1988/Caixas 2302; 4650.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos/Ordens de serviço e
circulares/1985-1986/Caixa 4648.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos/Processo da Comissão
Liquidatária da CRPQF/1974-1978/Caixas 2232; 2769.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos/Relatórios e contas de
gerência/1945-1973/Caixa 4767.
- Comissão Técnica de Novos Medicamentos/Atas da Comissão Técnica de Novos
Medicamentos/1958-1997/ Caixas 2219; 2227; 2241; 2251; 4755; 4756; 4757; 4761;
4763.
- Comissão Técnica de Novos Medicamentos/Coletânea de pareceres/1959-1977/Caixas
4754;4755; 4756; 4757; 4758; 4759; 4760;4762; 4763.

- Comissão Técnica de Novos Medicamentos/Registo de entradas/1958-1989/Caixas 2147; 2150.
- Comissão Técnica de Novos Medicamentos/Copiador de correspondência expedida/1958-1990/Caixa 2222.
- Direção Geral de Saúde/ Exercício de Farmácia e Comprovação de medicamentos/Copiador de correspondência expedida/1947-1971/Caixa 2809; 2872.
- Direção Geral de Saúde/Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Registo de entradas/1950-1979/Caixas 2124; 2125; 2126.
- Direção Geral de Saúde/Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Registo de entradas e pedidos de renovação/1973/Caixa 2166.
- Direção Geral de Saúde/Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Registo de Índices de Processos/1951-1980/Caixas 2185; 2186; 2191.
- Direção Geral de Saúde/Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Processos de dispensa de análise de medicamentos/1936-1956/Caixas 4468; 4469; 4497.
- Direção Geral de Saúde/Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Livros de recibos/1970-1980/Caixa 2743.
- Direção Geral de Saúde/Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Processos relativos ao exercício farmacêutico/1933-1983/Caixa 4524.
- Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/ Divisão de Produtos Farmacêuticos/Processos de renovação de medicamentos/s/d/Caixas 2763; 2764; 2765.
- Direção Geral de Assuntos Farmacêuticos/Serviço de Inspeção/Boletins Analíticos/1963-1987/Caixa 3054.
- Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/ Divisão de Produtos Farmacêuticos/Averbamento dos livros de registo/1985-1989/Caixa 3054.

Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Autos de inutilização de estupefacientes/1980-1990/Caixas 2270; 2271; 2272; 2277; 2788.

Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Certificados para a importação de estupefacientes e psicotrópicos/1969-1993/Caixas 2244; 2245; 2257; 2276; 2280; 2309; 2784; 2785; 2786; 2787; 2788; 2791; 2792; 2796; 2797; 2798; 2884; 4461.

Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Divisão de Produtos Farmacêuticos/ Mapas de movimento de substâncias estupefacientes e psicotrópicas/1989-1991/Caixas 2255; 2256; 2278; 2279; 2742; 4461.

Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Divisão de Produtos Farmacêuticos/Processos de importação e exportação de estupefacientes/1983-1988/Caixas 2889; 4382; 4389.

Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Divisão de Produtos Farmacêuticos/Sentenças de tribunais/1978-1993/Caixas 2309; 2784, 2785, 2786; 2787; 2788; 2791, 2792; 2796; 2797; 2798; 2884.

Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Copiador de correspondência expedida/1972-1992/Caixas 2870; 2871; 2873; 3021.

Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Certidões emitidas/1965-1988/Caixa 4473; 4475; 4477.

Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Pareceres/1974-1989/Caixa 2243.

Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Copiador de correspondência expedida/1972-1992/Caixas 2220; 2221; 2222; 3019; 3020.

- Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Correspondência recebida-Multiestado/1988-1993/Caixas 2253; 2259.
- Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Fichas de movimentação de processos/1980-1993/Caixa 2261.
- Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Pedidos de comparticipação de medicamentos/1990-1993/Caixa 2242.
- Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Circulares emitidas/1966-1990/Caixas 4506; 4509; 4510; 4650; 4704; 4764.
- Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Notas internas e de serviço/1988-1990/Caixa 4743.
- Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/ Repartição Administrativa/Secção de contabilidade, património e economato/Orçamentos/1985-1989/Caixa 3064.
- Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/Circulares informativas e normativas/1982-1993/Caixa 3064.
- Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/Circulares informativas e normativas/1982-1993/Caixas 2243; 4506; 4509; 4510; 4524; 4702; 4704; 4764; 4768.
- Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/Despachos/1985-1990/Caixas 3034; 3058.
- Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos/Divisão de Normalização e Qualidade/Correspondência recebida/1987-1994/Caixas 2243; 2246; 3058; 3064; 4648.
- Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos/Fichas de medicamentos/s/d/Caixa 2102.
- Ministério da Saúde e Assistência/Direção Geral de Saúde/Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos - NOVOS MEDICAMENTOS/Livro de Registo de

Entradas/1958-1981/Caixas 2141; 2142; 2143; 2145; 2146; 2151; 2154; 2155; 2156; 2157; 2158; 2159; 2163; 2168; 2169; 2170; 2171; 2173; 2176; 2182; 2183; 2184.

Ministério da Saúde e Assistência/Direção Geral de Saúde/Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos - NOVOS MEDICAMENTOS/ Livro de Índice de Processos/1959-1981/ Caixas 2141; 2142; 2144; 2182; 2184; 2185; 2186; 2189; 2190; 2192; 2193; 2195; 2196.

Ministério da Saúde e Assistência/Direção Geral de Saúde/Direção de Serviços de Farmácia e Medicamentos - NOVOS MEDICAMENTOS/ Copiador de correspondência expedida/1973-1975/Caixas 2850; 2857.

Ministério da Saúde/ Direção Geral de Saúde/ Exercício de farmácia e Comprovação de medicamentos - NOVOS MEDICAMENTOS/Copiador de correspondência expedida/1973-1975/Caixa 2818; 2822.

Ministério da Saúde/Direção Geral de Saúde/Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos-Novos Medicamentos/Cópias de fichas de medicamentos/Anos 80/Caixa 2752.

Caixas não catalogadas

Arquivo do Infarmed/Caixa 4632/não catalogada

Arquivo do Infarmed./ Caixa 3830/não catalogada.

Livros, artigos e outras publicações

ABRAHAM, John; LEWIS, Graham - Secrecy and transparency of medicines licensing in the EU. **The Lancet**. 352: August 8 (1998), p.480-482.

ABRAHAM, John; LEWIS, Graham - Harmonising and competing for medicines regulation: how healthy are the European Union's systems of drug approval? **Social Science and Medicine**. 48: (1999), p.1655-1667.

- ABRAHAM, John; REED, Tim - Trading risks for markets: the international harmonisation of pharmaceuticals regulation. **Health, Risk and Society**. 3: 1 (2001), p.113-128.
- ABRAHAM, John - Drug safety and the safety of patients: the challenge to medicine and health from permissive expert risk assessments of triazolam (Halcion). **Health, Risk and Society**. 4: 1 (2002a), p.19-29.
- ABRAHAM, John - The pharmaceutical industry as a political player. **The Lancet**. 360: Novembro, 9 (2002b), p.1498-1502.
- ABRAHAM, John - A social science framework for the analysis of health technology regulation: the risks and benefits of innovative pharmaceuticals in a comparative context. **Health, Risk and Society**. 4: 3 (2002c), p.305-324.
- ABRAHAM, John - Learning from drug disasters and reforming medicines regulation. **Critical Public Health**. 13: 3 (2003a), p.269-279.
- ABRAHAM, John - The Science and Politics on Medicines Control. **Drug Safety**. 26: 3 (2003b), p.135-143.
- ABRAHAM, John - Partial Progress: Governing the Pharmaceutical Industry and the NHS, 1948-2008. **Journal of Health Politics, Policy and Law**. 34: 6 (2009), p.931-977.
- ABRAHAM, John - Pharmaceuticalization of Society in Context: Theoretical, Empirical and Health Dimensions. **Sociology**. 44: 4 (2010), p.603-622.
- AGUDO, F.R. Dias - As universidades portuguesas e a investigação científica e técnica. **Análise Social**. VI: 20-21 (1968), p.127-146.
- AGUIAR, António Hipólito de - **Política do medicamento. Guia de consulta**. Lisboa: A.H. Aguiar, 2003.

- AGUIAR, António Hipólito de - **Medicamentos, que realidade?** 2ª ed. (revista e actualizada). Lisboa: Climepsi, 2004.
- AGUIAR, António Hipólito de (Coord.) - **Farmacêuticos 2015. Uma reflexão sobre a evolução da profissão.** Lisboa: AJE - Sociedade Editorial, Lda, 2005.
- AIRES, Luis Filipe - A Livre Circulação de Produtos no Espaço Comunitário. **Interfarma.** Ano VI: 64, dezembro (1988), p.7-9.
- ALBUQUERQUE, A. Amaral e - I Congresso Nacional de Ciências Farmacêuticas. Sessão de encerramento. **Revista Portuguesa de Farmácia.** XXXIII: 1 (1983), p.11-12.
- ALOCÉN, Rosario Vega- **Normativa legal sobre las especialidades farmacéuticas publicitárias en españa y su situacion en el entorno europeo.** Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 2003. Tese de Doutoramento.
- ALVES, Eduardo- **Jornal do Fundão. Jornalismo de causas, cultura e identidade.** Universidade da Beira Interior, 2009. Tese de Mestrado.
- ALVES, Georgina Henriques dos Santos Severo - Assuntos profissionais. Comunicação feita nas III Jornadas Farmacêuticas Portuguesas. **Eco Farmacêutico.** junho (1964), p.4-6;8.
- ANDRESEN-LEITÃO, Nicolau - O convidado inesperado: Portugal e a fundação da EFTA, 1956-1960. **Análise Social.** XXXIX: 171 (2004), p.285-312.
- ARBUSSÀ, José Mª Suñé - Some problematic aspects of the European regulation of medicinal products 2004. **Pharmaceuticals Policy and Law.** 6 (2005), p.123-137.
- AZÓIA, Filipe - Problemas Jurídicos da Autorização de Introdução no mercado. **Lex Medicinæ. Revista Portuguesa de Direito da Saúde.** 7: 14 (2010), p.139-144.

- BACOU, Jean-Philippe- **Analyse des Obstacles Institutionnels et Economiques à L'Harmonisation Européenne en matière d'Enregistrement des Médicaments.** 1990. Tese de Doutoramento.
- BAES, Celine- **El uso racional del medicamento. Fundamento de la intervención administrativa en el sector farmacéutico.** Universidad de Granada, 2010. Tesis Doctoral.
- BANDEIRA, José Ramos- **Os laboratórios farmacêuticos e os ensaios analíticos de aplicação à clínica.** Sep. do II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, 1952.
- BANDEIRA, José Ramos, [et al.] - **Debatendo problemas farmacêuticos.** 4 vols. Coimbra: Coimbra Editora, 1959.
- BANDEIRA, José Ramos - "Resposta a um questionário" In **Debatendo problemas farmacêuticos.** Coimbra: Coimbra Editora, 1959. p. 7-24.
- BANDEIRA, José Ramos- **Faculdades de Farmácia e Centros de Investigação.** Sep. da Revista Portuguesa de Farmácia nº 9, 1959. p. 15-21.
- BANDEIRA, J. Ramos; SANTOS, Maria Serpa dos; BRÔJO, A. Pinho de - Soluções injectáveis de cloreto de colina e as intoxicações mortais de 1950 e 1955. **Boletim da Escola de Farmácia (sep.).** Vol. 21 (1961), p.1-12.
- BANDEIRA, J. Ramos - Sobre a verificação de medicamentos. **Boletim da Escola de Farmácia. Edição científica. Universidade de Coimbra.** vol. 25º (1965), p.68-78.
- BANDEIRA, José Ramos - Alguns problemas da Farmácia Portuguesa. **Boletim da Escola de Farmácia. Edição científica. Universidade de Coimbra.** vol. 26º (1966), p.71-99.
- BANDEIRA, José Ramos - Universidade, investigação e medicamento. **Boletim da Faculdade de Farmácia. Edição científica. Universidade de Coimbra.** vol. 28º (1968), p.73-115.

- BANDEIRA, José Ramos - O ensino e a indústria farmacêutica. **Boletim da Faculdade de Farmácia de Coimbra. Edição científica.** vol. 29º (1969), p.57-67.
- BAPTISTA, Fernando - Aos Laboratórios Portugueses e Representantes de Especialidades Estrangeiras. **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias.** julho (1957), p.13.
- BARBOSA, Pedro Morais - Política nacional de Saúde. **Arquivos do Instituto Nacional de Saúde.** vol. I (1972), p.37-46.
- BARBOSA, Pedro Morais - Sistemas de Previdência. **Arquivos do Instituto Nacional de Saúde.** vol. III (1974), p.27-32.
- BARRETO, António - Portugal, a Europa e a democracia. **Análise Social.** XXIX: 129 (1994), p.1051-1069.
- BASSI, Luca Li; BERTELE, Vittorio; GARATTINI, Silvio - European regulatory policies on medicines and public health needs. **European Journal of Public Health.** 13 (2003), p.246 - 251.
- BASTOS, Rui - I Congresso Nacional Ciências Farmacêuticas. Informação sobre medicamentos na Indústria e na Farmácia de Oficina. **Revista Portuguesa de farmácia.** XXXIII: 1 (1983), p.53-59.
- BAUSCHKE, Rafael- **The Effectiveness of European Regulatory Governance: The Case of Pharmaceutical Regulation.** Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2010. Tese de Doutoramento.
- BAUSCHKE, Rafael - A public health perspective on the effectiveness of European pharmaceutical regulation. **Pharmaceuticals Policy and Law.** 13 (2011), p.91-114.

- BELL, Victoria- **Introdução dos antibióticos em Portugal: ciência, técnica e sociedade (anos 40 a 60 do século XX). Estudo de caso da penicilina.** Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2015. Tese de Doutoramento
- BENZI, Gianni - Procedimentos de Autorização de Medicamentos para Uso Humano e instituição de uma Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos. **Farmácia Portuguesa.** Ano XV: 75, maio/junho (1992), p.23-25.
- BEZOLD, Clement; PECK, Jonathan - Drug Regulation 2056. **Food and Drug Law Journal.** 60 (2005), p.127-136.
- BOTTRIAUX - O Mercado Interno. **Farmácia Portuguesa.** XI: 54, novembro/dezembro (1988), p.12-18.
- BRANCO, Carina; SILVEIRA, Diana - Breve referência a questões de direito farmacêutico - glosas sobre a política legislativa. **Revista da Ordem dos Advogados.** III: dezembro (2006). Disponível em
- BRENNAN, Troyen A. - The Role of Regulation in Quality Improvement. **Milbank Quarterly.** 76: 4 (1998), p.709-731.
- BRÔJO, A. Pinho de - "Resposta a um questionário" In **Debatendo problemas farmacêuticos.** Coimbra: Coimbra Editora, 1959. p. 41-55.
- BRÔJO, A. Pinho de - I Congresso Nacional de Ciências Farmacêuticas. O medicamento e suas implicações científicas, económicas e sociais. Implicações científicas (II). **Revista Portuguesa de Farmácia.** XXXIII: 1 (1983), p.19-25.
- BRÔJO, A. Pinho de - II Congresso Nacional de Ciências Farmacêuticas. Sessão de encerramento. **Revista Portuguesa de Farmácia.** XXXIX: 2, abril-junho (1989), p.11-16.

- BRÔJO, A. Pinho de - II Congresso Nacional de Ciências Farmacêuticas. 2º Tema Principal. Política do medicamento. **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXXIX: 2, abril-junho (1989), p.40-41.
- BROSCHEID, Andreas; FEICK, Jürgen- **Towards a European FDA? The review of European pharmaceuticals authorization**. Prepared for delivery at the 2005 Meeting of the European Union Studies Association, March 31 - April 2, Austin, Tx., 2005.
- BRUJIN, Sander de- **European drug policy: the EU Drug Action Plan 2009 – 2012 and the Belgian drug polic**. Universiteit Gent, 2009-2010. Tese de Mestrado.
- BRUNET, Philippe; ALBEROLA, Clara Martinez - The new pharmaceutical legislation. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 6 (2005), p.33-45.
- BUENO, Antonio González, [et al.] - **Homenaje al Prof. Dr. José Luis Valverde**. Granada: Sociedad de Docentes Universitarios de Historia de la Farmacia de España, 2011.
- CABEZAS, María Dolores - Current trend in pharmaceutical law in EU. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 14 (2012), p.195-207.
- CABEZAS, María Dolores - The common technical document as basis of the authorization of marketing of medicinal products in the European Union. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 17 (2015), p.23-31.
- CABRAL, Manuel Villaverde - Portugal e a Europa: diferenças e semelhanças. **Análise Social**. XXVII: 118-119 (1992), p.943-954.
- CALHEIROS, José Manuel - Que farmácia no ano 2000? Evolução Social e patologias prevalentes no futuro. **Farmácia Portuguesa**. Ano XIII: 60-61, fevereiro (1990), p.39-44.

- CAMPOS, A. Correia de, [et al.] - Gastos públicos com a saúde em Portugal (1970-78). **Análise Social**. XVII: 65 (1981), p.67-104.
- CAMPOS, António Pinto de - Especialidades Farmacêuticas Estrangeiras. **O Monitor de Farmácia**. VI: 137 (1936), p.10.
- CARDÓ, Maria Rosa Buhigas i- **Evolución de la calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España en base a las exigencias de la normativa del registro farmacéutico. Desde 1850 hasta la situación actual**. Universitat de Barcelona, 2012. Tesis Doctoral.
- CARDOSO, José Luís; ROCHA, Maria Manuela - Corporativismo e Estado-Providência (1933 - 1962). **Ler História**. 45 (2003), p.111-135.
- CARDOSO, José Luís; ROCHA, Maria Manuela - O seguro social obrigatório em Portugal (1919-1928): ação e limites de um Estado providente. **Análise Social**. 192 (2009), p.439-470.
- CAROLO, Daniel- **Da Previdência Social ao Estado Providência. Corporativismo e papel do Estado no desenvolvimento da segurança social em Portugal**. XXIX Congresso da APHES – Associação Portuguesa de História Económica, 1984.
- CAROLO, Daniel Fernando da Soledade- **A Reforma da Previdência Social de 1962 na institucionalização do Estado-Providência em Portugal**. Universidade Técnica de Lisboa. Instituto Superior de Economia e Gestão, 2006. Tese de Mestrado
- CARVALHO, L. Silva - A Indústria Farmacêutica Nacional. **Revista Portuguesa de Farmácia**. IX: 1 (1959), p.42-48.
- CARVALHO, L. Silva - Farmácia industrial. **Revista Portuguesa de Farmácia**. XI: 1, janeiro-março (1961), p.65-66.

- CARVALHO, L. Silva - Principais características da indústria das drogas medicamentosas. **Boletim da Escola de Farmácia de Coimbra. Edição científica. Universidade de Coimbra.** Vol. 25º (1965), p. 119-196.
- CARVALHO, L. Silva - Princípios gerais do controle de qualidade na fabricação industrial dos medicamentos. **Revista Portuguesa de Farmácia.** XVIII: outubro/dezembro (1968), p.123-152.
- CARVALHO, Raul de - Conversas sobre deontologia farmacêutica. **Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.** II (Serie II): 11-12 (1941), p.9-13.
- CARVALHO, Raul de - Conversas sobre deontologia farmacêutica. **Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.** II (Serie II): 13-14 (1941), p.17-24.
- CARVALHO, Silvina Fontoura de - 1940... **Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.** I (Série II): 7-8 (1940), p.1-6.
- CARVALHO, Silvina Fontoura de - Dever e disciplina. **Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.** II (Serie II): 11-12 (1941), p.1-4.
- CARVALHO, Silvina Fontoura de - As Caixas de Previdência e a Assistência Farmacêutica. **Eco Farmacêutico.** 61 (1945), p.4.
- CARVALHO, Silvina Fontoura de - II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia. Definição legal de "Especialidade Farmacêutica". **Eco Farmacêutico.** junho (1952), p.1; 6; 9-10; 13.
- CASTRO, Ferreira de - Regulamento europeu dos medicamentos órfãos ganha força em Madrid. **Tempo Medicina.** 13 de dezembro (1999), p.4-5.
- CAULIN, C. - History of the evaluation of medicines aiming for marketing authorization. **J Fr Ophtalmol.** 31: 1 (2008), p.71-74.

- CAVACO, António C. C. - **A Construção da Europa do Medicamento. Um desafio do Mercado Único**. Porto: Ordem dos Farmacêuticos, 1992.
- CECY, Adriana - Harmonização Legislativa no sector do medicamento. **Farmácia Portuguesa**. Ano XV: 75, maio/junho (1992), p.17-21.
- CHAST, François; JORGE PINHEIRO, trad. - **História Contemporânea dos Medicamentos**. Lisboa: Inst. Piaget, 1999.
- CMDH- **CMDh Statistics for New Applications (MRP/DCP), variations and referrals - the first two quarters of 2014**. 2014.
- CMDH- **Statistics for New Applications (MRP/DCP), Variations and Referrals (January - June)**. 2015.
- CMDH- **Statistics for New Applications (MRP/DCP), Variations and Referrals (January - December)**. 2016.
- CMDH- **Statistics for New Applications (MRP/DCP), Variations and Referrals (January - June)**. 2017.
- Comissão Europeia – Direcção Geral da Comunicação – Informação dos Cidadãos - **Saúde Pública. Melhorar a saúde dos cidadãos da União Europeia**. Bruxelas: Comissão Europeia, 2016.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados**. Lisboa: Soc. Tipográfica, 1941.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Fabrico e importação de medicamentos especializados. Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados**. Lisboa: 1948.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Regulamento interno da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos**. 1948.

- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Fabrico e importação de medicamentos especializados. Ensaio e verificação de medicamentos e substâncias medicinais - análises químicas e biológicas.** Lisboa: 1949.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Fabrico e importação de medicamentos especializados. Fixação de preços dos medicamentos.** 1950.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Estudo de medicamentos.** Lisboa: Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, 1951.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Medicamentos Especializados e Produtos Químicos Medicinais.** 2 vols. Lisboa: Gráfica Boa Nova Lda, 1956.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Relatório da Comissão Reorganizadora da Indústria dos Produtos Farmacêuticos.** 1967.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Colectânea de trabalhos e relatórios dos serviços de verificação de medicamentos.** Lisboa: Soc. de Pap. Artex, 1964.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Lista das posições pautais delegadas pela DGCE na CRPQF em termos de MEMCE.** Lisboa: CRPQF, 1984.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Normas e documentos: anexos ao manual do cidadão.** Lisboa: CRPQF, 1984.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos. Serviços de estudos e informação - **Caracterização do comércio externo dos produtos farmacêuticos e medicinais (1980-1984).** 2 vols. 1985.

- CONFRARIA, João - Política industrial do Estado Novo. A regulação dos oligopólios no curto prazo. **Análise Social**. XXVI: 112-113 (1991 (3º-4º)), p.791-803.
- COSTA, Elisabet Montpart; BAREA, M. Pilar Martín - La Directiva 2004/27. Revisión legislativa del derecho farmacéutico comunitario. **Offarm**. 24: 1, enero (2005), p.76-82.
- COSTA, Rui Manuel Pinto - **O poder médico no Estado Novo (1945-1974). Afirmação, legitimação e ordenamento profissional**. Porto U.Porto editorial, 2009.
- COUTINHO, José M. Barroso - O mercado farmacêutico português. **Farmácia Portuguesa**. outubro/novembro (1979), p.2-16.
- CRAVINHO, João - Para uma política nacional de ciência e tecnologia ao serviço do desenvolvimento. **Análise Social**. XV: 57 (1979), p.171-177.
- CRISTIANO, Isabel S. - O ponto de vista da indústria. **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXXIX: 2, abril-junho (1989), p.47-53.
- CUNHA, Guilherme de Barros e - A classe farmacêutica é contra o Grémio dos "proprietários de farmácias". **O Monitor de Farmácia**. VIII: 189, 15 de Março (1938), p.8-11.
- CUNHA, Guilherme de Barros e - A Farmácia na organização corporativa. **Boletim da Escola de Farmácia**. Vols. 11º-12º (1951-52), p. 130-137.
- CUNHA, Guilherme de Barros e - A organização futura da Farmácia. **Eco Farmacêutico**. Agosto: (1957), p.8;19.
- CUNHA, Odete Roque Proença da - "Resposta a um questionário" In **Debatendo problemas farmacêuticos**. Coimbra: Coimbra Editora, 1959. p. 57-69.
- DALLARI, S. Gandolfi - O direito à saúde. **Revista de Saúde Pública**. 22: 1 (1988), p.57-63.

- DAVIS, Courtney; ABRAHAM, John - The political dynamics of citizenship, innovation, and regulation in pharmaceutical governance. **Innovation: The European Journal of Social Science Research**. 25: 4 (2012), p.478-496.
- DEBOYSER, Patrick - **Política Europeia do Medicamento**. 1as Jornadas do INFARMED. As políticas nacionais face à internacionalização. Lisboa: INFARMED, 1997.
- DELOITTE- **Saúde em análise. Uma visão para o futuro**. 2011.
- DEMORTAIN, David - From drug crises to regulatory change: The mediation of expertise. **Health, Risk and Society**. 10: 1 (2008), p.37-51.
- DIAS, José Pedro Sousa - A Formação da Indústria Farmacêutica em Portugal: os primeiros laboratórios (1890-1914). **Revista da Ordem dos Farmacêuticos**. XLIII: 4 (1993), p.47-57.
- DIAS, José Pedro Sousa - Contributo para um dicionário das empresas da indústria farmacêutica portuguesa na primeira metade do Século XX. **Medicamento, História e Sociedade**. VI: (1997), p.1-12.
- Direcção Geral dos Assuntos Farmacêuticos - **Ensaio analítico toxicofarmacológico e clínicos dos medicamentos de uso humano**. Lisboa: DGAF: Imp. Nac.- Casa da Moeda, 1993.
- DUARTE, António Groen; Isabel Abreu(Coords.) - **INFARMED 15 anos: olhar o passado, projectar o futuro**. Lisboa: INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. - Ministério da Saúde, 2008.
- DUKES, Graham - **The Effects of Drug Regulation: A survey based on the European studies of drug regulation**. Publish on behalf of the World Health Organization, Regional Office for Europe. Lancaster: MTP Press, 1985.
- DUKES, Graham - **The Law and Ethics of the Pharmaceutical Industry**. Amsterdam: Elsevier, 2006.

ECO, Umberto - **Como Se Faz Uma Tese em Ciências Humanas**. 2ª ed. Lisboa: Editorial Presença, 1982.

ESPIN-BALBINO, Jaime; Prólogo de José Martínez Olmos - **El sector farmacéutico y los medicamentos en la Unión Europea. Una aproximación a los retos actuales**. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública, 2004.

European Commission - **The rules governing medicaments in the European Community**. 1978.

European Commission – Directorate-General Enterprise Pharmaceuticals and Cosmetics - **Evaluation of the operation of Community procedures for the authorisation of medicinal products**. . Evaluation carried out on behalf of the European Commission by CMS Cameron McKenna and Andersen Consulting. London: 2001.

European Commission- **MEMO/01/267. Reform of EU Pharmaceutical Legislation**. Brussels, 2001.

European Commission - **G10 Medicines Report. High Level Group On Innovation and Provision of Medicines**. 2002.

European Commission - **Evaluation of the European Medicines Agency** Brussels: Evaluation carried out on behalf of the European Commission by Ernst & Young et Associés 2010.

European Medicines Agency - **The European Medicines Agency Road Map to 2010: Preparing the Ground for the Future**. London, 4 March 2005.

European Medicines Agency - **Annual report 2010**. London: EMA, 2011.

European Medicines Agency - **Implementing the European Medicines Agency's Road map to 2015: The Agency's contribution to Science, Medicines, Health. "From Vision to Reality"**. London: EMA, 2011.

European Medicines Agency - **European Medicines Agency Guidance for applicants seeking scientific advice and protocol assistance**. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004089.pdf, 2014.

European Medicines Agency - **Celebrating 20 years 1995 - 2015**. 2015.

FAEH, Andrea - A single European pharmaceutical market: Does maximum harmonization enhance medicinal product innovation? **Pharmaceuticals Policy and Law**. 15 (2013), p.7-27.

FDA- **The history of drug regulation in the United States**. 2006.

FEICK, Jürgen- **Regulatory Europeanization, National Autonomy and Regulatory Effectiveness: Marketing Authorization for Pharmaceuticals**. Max-Planck-Institut für Gesellschaftsforschung. Discussion Paper 02/6, 2002.

FEICK, Jürgen - "Marketing authorization for pharmaceuticals in the European Union. How regulators in energy, financial services, pharmaceuticals and telecoms are coming together in european networks and agencies. " In European Policy Forum. **Joining-up Europe's Regulators**. London, 2008. p. 35-64.

FERNANDES, Adalberto Campos (Coord.) - **O Medicamento e o Sistema de Saúde**. Lisboa: Diário de Bordo, 2011.

FERNANDES, Armando - Os medicamentos e a CEE. Dupla perspectiva de saúde pública e de prestação social. **Interfarma**. VII: 83, julho (1990), p.5-8.

FERREIRA, F. A. Gonçalves - Nota Introdutória. **Arquivos do Instituto Nacional de Saúde**. I: (1972), p.5-11.

FERREIRA, F. A. Gonçalves - Como nasceu e se desenvolveu a ideia de criação do INSA. **Arquivos do Instituto Nacional de Saúde**. Volume VI (1981), p.95-107.

- FERREIRA, F. A. Gonçalves - **História da saúde e dos serviços de saúde em Portugal**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1990.
- FONSECA, Manuel das Dores Tello da - **História da farmácia portuguesa através da sua legislação**. Vol. I. Porto: Emp. Industrial Gráfica do Porto, 1935.
- FONSECA, Manuel das Dores Tello da - **História da farmácia portuguesa através da sua legislação**. 3 vols. Porto: Emp. Industrial Gráfica do Porto, 1935-1941.
- FRAGOSO, Emílio - O farmacêutico estabelecido é comerciante? **O Monitor de Farmácia**. VIII: 163 (1937), p.p. 8-10.
- GAMBARDELLA, Alfonso; ORSENIGO, Luigi; PAMMOLLI, Fabio- **Global competitiveness in Pharmaceuticals, a European Perspective**. Report prepared for the Enterprise Directorate-General., 2000.
- GARATTINI, Silvio; BERTELE, Vittorio - Adjusting Europe's drug regulation to public health needs. **The Lancet**. 358: 9275 (2001), p.64-67.
- GARDNER, John S. - The European Agency for the Evaluation of Medicines and European Regulation of Pharmaceuticals. **European Law Journal**. 2: 1, March (1996), p.48-82.
- GEHRING, Thomas; KRAPOHL, Sebastian- **Single Market Regulation Between Technocratic Independence and Political Control: The European Agency For The Evaluation of Medicinal Products and The Authorisation of Pharmaceuticals**. BACES Discussion Paper, N°4, 2004.
- GEHRING, Thomas; KRAPOHL, Sebastian - Supranational regulatory agencies between independence and control: the EMEA and the authorization of pharmaceuticals in the European Single Market. **Journal of European Public Policy**. 14: 2 (2007), p.208-226.

GOMES, A. de Sousa - Organização da medicina e segurança social. **Acção Médica**. X: 39, janeiro-março (1946), p.323-335.

GOMES, F. Peres- **A Farmacologia clínica na Indústria Farmacêutica: Problemática do medicamento em Portugal e a posição da Farmacologia Clínica, I reunião de Farmacologia clínica.**, 1981.

GONÇALVES, V. B.; CARAÇA, LJ. M. G. - Os recursos humanos e o esforço nacional em I&D. **Análise Social**. XX: 80 (1984), p.115-124.

Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas - **Relatório da Direcção. Exercício de 1940**. Lisboa: Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, 1941.

Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas - **Relatório da Direcção. 2º Exercício. Gerência de 1941**. Lisboa: Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, 1942.

Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas - **I Congresso Nacional da Indústria Farmacêutica**. Lisboa. 2 vols., 1968.

GRIFFIN, John P. - Venetian treacle and the foundation of medicines regulation. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 58: 3 (2004), p.317-325.

GRIFFIN, John P. - "History of drug regulation in the UK" In Griffin, John P. **The Textbook of Pharmaceutical Medicine**. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell. BMJ Books, 2009. p. 413-443.

GROSSETÊTE, Françoise - The European Parliament's contribution to the revision of pharmaceutical legislation and unresolved questions. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 6 (2005), p.29-32.

Grupo de trabalho "Revisão do Sistema" da APREFAR - Revisão da legislação europeia do medicamento: as mudanças em curso. **Revista da Ordem dos Farmacêuticos**. XII: 65 (2005), p.74-78.

- GUERRA, Artur Campos - Problemas com os novos medicamentos. **Eco Farmacêutico**. agosto/setembro (1969), p.16-17.
- GUIBENTIF, Pierre - Génese da Previdência Social. Elementos sobre as origens da segurança social portuguesa e suas ligações com o corporativismo. **Ler História**. 5 (1985), p.27-58.
- GUIMARÃES, Licínio J. - "Mea Culpa". **Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos**. I: 5-6 (1940), p.8-9.
- HARRON, Dean W.G. - "Technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: the ICH process" In Griffin, John P. **The Textbook of Pharmaceutical Medicine**. . 6th Edition. Oxford: BMJ Books, 2009. p. 522-533.
- Heads of Medicines Agencies; European Medicines Agency - EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020. Working together to improve health. Consultation draft. London, 27 March 2015.
- HERVEY, Tamara K.; MCHALE, Jean V.- **Health Law and the European Union**. Cambridge University Press, 2004.
- HOEBERT, Joëlle M., [et al.] - Future of the European Union regulatory network in the context of the uptake of new medicines. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 76: 1 (2013), p.1-6.
- HOOG, Truus Janse-de - New challenges for the Coordination Group for Mutual recognition and Decentralised procedures. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 9 (2007), p.343-356.
- HORTON, Richard - London bids for European drug agency. **The Lancet**. 341: 8855 (1993), p.1275.
- HTA Network - **EU Health Technology Assessment Network. Strategy for EU Cooperation on Health Technology Assessment**. Rome, 29 October 2014, 2014.

http://www.oa.pt/Conteudos/Artigos/detalhe_artigo.aspx?idc=31559&idsc=54103&ida=54121.

ICH - **The value and benefits of ICH to industry**. Paper prepared by Caroline Nutley for IFPMA, 2000.

ICH - **The value and benefits of ICH to Drug Regulatory Authorities - advancing harmonization for better health**. Geneva: ICH, 2010.

INFARMED - EMA. European Medicines Agency. **Saiba mais sobre**. 26: agosto (2010).

INFARMED - Chefes das Agências do Medicamento. HMA - Heads of Medicines Agencies. **Saiba mais sobre**. 30: dezembro (2010).

INFARMED - Comissão de Avaliação de Medicamentos. **Saiba mais sobre**. 32: fevereiro (2011).

INFARMED - Desafios da Inovação Terapêutica. **Saiba mais sobre**. 33: março (2011).

IVO, Rui Santos - Revisão do sistema europeu de medicamentos. Reforçar os Mecanismos de Protecção da Saúde Pública. **Boletim do CIM - Centro de informação do medicamento. Ordem dos Farmacêuticos**. In Revista da Ordem dos Farmacêuticos, Ano XI, nº 61 (2004), p.1-2.

IVO, Rui Santos; GOUVEIA, António Melo - "Aspectos legislativos e regulamentares do medicamento" In **Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas**. 4ª edição. Porto: Porto Editora, 2001. p. 1264-1285.

J.P.O. - Novo sistema europeu de registo de medicamentos. **Tempo Medicina**. 24 de julho (1995), p.7-8.

JACINTO, M. Isilda - Departamento de comprovação de medicamentos. **Arquivos do Instituto Nacional de Saúde**. VI: (1981), p.63-65.

- JACINTO, M. Isilda - I Congresso Nacional de Ciências Farmacêuticas. O Controle de Qualidade a exigir ao Medicamento. **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXXIII: 1 (1983), p.102-105.
- JACINTO, Isilda - O controlo de qualidade a exigir ao medicamento. **Arquivos do Instituto Nacional de Saúde**. IX/X (1984/1985), p.195-199.
- JACINTO, Isilda - O controlo de qualidade a exigir ao medicamento. **Interfarma**. Ano V: 49, setembro (1987), p.11-17.
- JACINTO, Maria Isilda, [et al.] - Avaliação da qualidade de medicamentos comercializados em Portugal. **Arquivos do Instituto Nacional de Saúde**. XIX (1993), p.61-66.
- JARDIM, Sara Vera - Saúde Pública made in União Europeia. Base legal habilitadora e limites da competência europeia em matéria de Saúde Pública (artigo 152º do TCE). **Lex Medicinæ. Revista Portuguesa de Direito da Saúde**. Ano 6: 11 (2009), p.67-94.
- JEFFERYS, David B. - The new pharmaceutical regulatory procedures for Europe. **TiPS**. 16: July (1995), p.226-231.
- JUILLET, Yves - Internationalisation of regulatory requirements. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 9 (2007), p.369-382.
- KRAPOHL, Sebastian - Credible Commitment in Non-Independent Regulatory Agencies: A Comparative Analysis of the European Agencies for Pharmaceuticals and Foodstuffs. **European Law Journal**. 10: 5, Setembro (2004), p.518-538.
- KRAPOHL, Sebastian - Thalidomide, BSE and the single market: An historical-institutionalist approach to regulatory regimes in the European Union. **European Journal of Political Research**. 46 (2007), p.25-46.

- KRAPOHL, Sebastian - **Risk Regulation in the Single Market. The Governance of Pharmaceuticals and Foodstuffs in the European Union.** Hampshire: Palgrave Macmillan, 2008.
- L.S.C. - Farmácia Industrial. Editorial. A Indústria Farmacêutica Portuguesa e o momento histórico europeu. **Revista Portuguesa de Farmácia.** XII: 1, janeiro-março (1962), p.63-65.
- L.S.C. - Farmácia Industrial. Editorial. Características dos problemas actuais... **Revista Portuguesa de Farmácia.** XIV: 4, outubro - dezembro (1964), p.452-454.
- LAINS, Pedro - O Estado e a industrialização em Portugal , 1945-1990. **Análise Social.** XXIX: (1994), p.923-958.
- LALOIRE, Marcel - Objectivos e dificuldades de uma Política Social Europeia. **Análise Social.** I: 4 (1963), p.525-537.
- LEAL, A. Marques; GODINHO, Ana - I Congresso Nacional Ciências Farmacêuticas. O medicamento e suas implicações científicas, económicas e sociais. Implicações sociais. **Revista Portuguesa de farmácia.** XXXIII: 1 (1983), p.35-40.
- LEITÃO, J. Andersen - A multiplicação das especialidades farmacêuticas. **Revista Portuguesa de Farmácia.** IV: 2 (1954), p.111-112.
- LEITÃO, J. Andresen - Registo de medicamentos. **O Médico (separata).** LXXX: 1296 (1976), p.20-23.
- LEITÃO, J. Anderson - Os medicamentos e a Organização Mundial de Saúde. **Farmácia Portuguesa.** II: outubro/novembro (1979), p.26-32.
- LEITÃO, Andersen - Os medicamentos e a Organização Mundial de Saúde. **Farmácia Portuguesa.** Ano III: 6 (1980), p.26-32.

- LEITÃO, J. Andersen - Base de uma classificação terapêutica dos medicamentos. Formulário Nacional dos Medicamentos. **Farmácia Portuguesa**. agosto/setembro (1980), p.22-26.
- LEITÃO, J. Andersen- **Introdução: Problemática do medicamento em Portugal e a posição da Farmacologia Clínica, I reunião de Farmacologia clínica.**, 1981.
- LEITÃO, J. Andresen - Variações sobre o tema dos medicamentos. **Interfarma**. Ano I: 10, maio (1984), p.5-20.
- LENZ, W., [et al.] - Thalidomide and congenital abnormalities. **The Lancet**. 1: 7219 (1962), p.45-46.
- LEWIS, Graham; ABRAHAM, John - The creation of neo-liberal corporate bias in transnational medicine control: The industrial shaping and interest dynamics of the European regulatory state. **European Journal of Political Research**. 39 (2001), p.53-80.
- LINO, Roque - Direito Farmacêutico (conferência pronunciada na Ordem dos Advogados em 20/04/89). **Revista Portuguesa de Farmácia**. XLI: julho-agosto-setembro (1991), p.57-62.
- LOBO, J. M. Sousa - Avanços científico-tecnológicos na produção de medicamentos. **Interfarma**. Ano II: 15, novembro (1984), p.50-51.
- LONNGREN, Thomas - The European Medicines Agency: Preparing the ground for the future. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 6 (2005), p.69-72.
- LOUREIRO, Manuel Rodrigues - Especialidades Farmacêuticas. **Jornal dos Farmacêuticos**. III: 7-8 (1942a), p.173-175.
- LOUREIRO, Manuel Rodrigues - Especialidades farmacêuticas II. **Jornal dos Farmacêuticos**. III: 9-10 (1942b), p.243-247.

- LOUREIRO, Manuel Rodrigues - Especialidades Farmacêuticas III. **Jornal dos Farmacêuticos**. III: 11-12 (1942c), p.301-304.
- LOURO, Maria Isilda S. Jacinto M. - Proposta de Reestruturação do Sistema de Controlo de Medicamentos em Portugal. **Arquivos do Instituto Nacional de Saúde**. XV: 15 (1990), p.141-153.
- LUCENA, Manuel de; LARCHER, Laura (trad.) - **A evolução do sistema corporativo português**. Lisboa: Perspectivas & Realidades, 1976.
- LÚCIO, António José - E o curandeiro continua a propaganda... **Jornal do Médico**. IX: 227 (1947), p.626-627.
- LÚCIO, António José - Alguns reparos sobre especialidades farmacêuticas. **Jornal do Médico**. XVIII: 447 (1951), p.294.
- MACEDO, Ana; REIS, Ana - **Como Nascem Novos medicamentos - Descobertas ou invenções**. Lisboa: Edições Sílabo, Lda, 2010.
- MAHLER, H. - Crónica da OMS. Perspectivas sociais em matéria de saúde. **Farmácia Portuguesa. Boletim informativo**. 3, agosto (1976), p.6.
- MATEUS, Augusto - A economia portuguesa depois da adesão às Comunidades Europeias: transformações e desafios. **Análise Social**. XXVII: 118-119 (1992 (4º-5º)), p.655-671.
- MATTA, Gerardo - A Indústria Farmacêutica Portuguesa. **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXII: outubro-dezembro (1972), p.291-297.
- MCKEE, Martin; MOSSIALOS, Elias - Health policy and European law: Closing the gaps. **Public Health**. 120 (2006), p.16-22.
- MILMO, Sean - Collaboration and Innovation in European Medicine Regulation. **Pharmaceutical Technology**. 37: 8 (2014), p.16-17.

- MILMO, Sean - Great expectations from New European Commission. **Pharmaceutical Technology**. 39: 1 (2015), p.20-22.
- MILONGO - Laboratórios de especialidades. **O Monitor de Farmácia**. IX: 200, 1 de outubro (1938), p.3-4.
- MONTPART, Elisabet; MARTÍN, M^a Pilar - Código comunitario sobre medicamentos de uso humano. **Offarm**. 21 (2002), p.108-110 .
- MONTPART, Elisabet; MARTÍN, Maria Pilar - Propuesta de modificación del código comunitario sobre medicamentos de uso humano. **Offarm**. 21 (2002), p.111-116.
- MORAIS, José - Opinião. O sistema de controlo de qualidade de medicamentos em Portugal. **Revista Portuguesa de Farmácia**. XLI: 2, abr./mai./jun. (1991), p.55-57.
- MOREIRA, Fausto - Sinopse Histórica do Homem e da Farmácia. **Interfarma**. Ano X: 115, março (1993), p.52-61.
- MOREIRA, Fausto - Sinopse Histórica do Homem e da Farmácia. **Interfarma**. Ano X: 116/117, abril/maio (1993), p.49-58.
- MOREIRA, Fausto - Sinopse Histórica do Homem e da Farmácia. **Interfarma**. Ano X: 118/119, junho/julho (1993), p.7-16.
- MOREIRA, Fausto - Sinopse Histórica do Homem e da Farmácia. **Interfarma**. Ano X: 120, agosto (1993), p.60-64.
- MOREIRA, Fausto - Sinopse Histórica do Homem e da Farmácia. **Interfarma**. Ano X: 121, setembro (1993), p.18-24.
- MORGADINHO, Maria Teresa dos Santos, [et al.] - A garantia de qualidade na indústria farmacêutica. As relações cliente-fornecedor. **Boletim da Faculdade de Farmácia de Coimbra**. VI-VIII: 1-4 (1982-1984), p.35-38.

- MORGADINHO, Maria Teresa S.; MILHEIRO, Henrique S. - Algumas reflexões sobre "círculos de qualidade" na indústria farmacêutica. **Boletim da Faculdade de Farmácia de Coimbra**. X: 1 (1986), p.14-18.
- MOSSIALOS, Elias; MRAZEK, Monique; WALLEY, Tom - **Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality**. Berkshire: Open University Press, 2004.
- MOSSIALOS, Elias; WALLEY, Tom; MRAZEK, Monique - "Regulating pharmaceuticals in Europe: an overview" In Elias Mossialos, Monique Mrazek, Tom Walley. **Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality**. Berkshire: Open University Press. McGraw-Hill Education, 2004b. p. 1-36.
- MOURATO, Alberto - Aspectos da Indústria Farmacêutica Nacional. **Revista Portuguesa de Farmácia**. IV: 3 (1954), p.204-210.
- MURTEIRA, Mário - O desenvolvimento industrial português e a evolução do sistema económico. **Análise Social**. II: 7-8 (1964), p.483-497.
- MURTEIRA, Mário - O planeamento da Investigação Científica nos países em desenvolvimento. **Análise Social**. IV: 16 (1966), p.573-585.
- NAVARRO, Francisco González - El sistema del medicamento en el derecho de la comunidad europea (una propuesta metodológica). **DS**. 3: Enero-Diciembre (1995), p.5 - 44.
- NETTESHEIM, M. - EU law on marketing authorization of medicines. History, current state of development and perspectives. **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz**. 51: 7 (2008), p.705-12.
- NOGUEIRA, Helena - Novas instruções para pedidos de AIM. **Tempo Medicina**. 13 de setembro (1999), p.10E.

- NOZAL, Raúl Rodríguez - Orígenes, desarrollo y consolidación de la industria farmacéutica española (ca. 1850-1936). **Asclepio** LII 1(2000), p.127 - 159.
- NOZAL, Raul Rodríguez - Del pasado al presente. El medicamento industrial: el rostro de la revolución terapéutica. **Eidon Revista de la Fundación de Ciencias de la Salud**. 30, Marzo-Junio (2009), p.59-64.
- NOZAL, Raul Rodríguez; BUENO, Antonio Gonzalez - **Entre el arte y la técnica: los orígenes de la fabricación industrial el medicamento**. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 2005
- OLIVEIRA, Marília Graça de - I Congresso Nacional de Ciências Farmacêuticas. Que Indústria Farmacêutica em Portugal? - Suas perspectivas futuras e algumas propostas de alteração à legislação. **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXXIII: 1 (1983), p.98-101.
- OLIVEIRA, Marília Graça de - Autorização de lançamento de medicamentos no mercado. **Interfarma**. Ano V: 52, dezembro (1987), p.47-52.
- OMS- **Resolução WHO 22.50, 22ª Assembleia da OMS: “Esquema de Certificação da Qualidade dos produtos Farmacêuticos”**. 1969.
- OMS- **Resolução WHO 28.65, 28ª Assembleia da OMS: “Guia para as Boas Práticas de Fabrico para a Indústria Farmacêutica” e “Guia para a Inspeção da Indústria Farmacêutica”**. 1975.
- OMS- **Por una reglamentación farmacéutica eficaz como garantía de seguridad, eficacia y calidad**. Génève: OMS, 2003.
- ORTIZ, Alejandro Silva- **El régimen de autorización de nuevos medicamentos en estados unidos de américa y la unión europea**. Universidad de Navarra, 2011. Tesis Doctoral.

- OSSWALD, Walter - Iatrogenia Medicamentosa. **Interfarma**. Ano I: 7, Fevereiro (1984), p.33-34.
- PAGÉS, Maria Teresa - Las políticas farmacéuticas en Europa. **Rev Adm Sanit**. 2: I (2004), p.15-27.
- PALERMO, A. Campos - Colaboração médico-farmacêutica. **O Monitor de Farmácia**. VII: 156 (1936), p.6.
- PALERMO, Campos - A situação das farmácias perante os reflexos da guerra. **O Monitor de Farmácia**. X: 224 (1939), p.8.
- PENN, R.G. - The state control of medicines: the first 3000 years. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 8: 4 (1979), p.293-305.
- PEREIRA, André Gonçalo Dias - Um direito da saúde para a europa? **Debater a Europa**. 2/3, janeiro/dezembro (2010), p.25-37.
- PEREIRA, Maria João - História do medicamento. «Avalancha de inovações». **Tempo Medicina**. XVIII: 857 (2001), p.8-9.
- PEREIRA, Miriam Halpern - "As origens do Estado Providência em Portugal: as novas fronteiras entre público e privado" In **A primeira República Portuguesa - entre o Liberalismo e o Autoritarismo**. Lisboa: Edições Colibri, 1999. p. 47-76.
- PEREIRINHA, José A.; CAROLO, Daniel F.- **A construção do Estado-Providência em Portugal: evolução da despesa social de 1935 a 2003**. Working paper nº 36. Lisboa: GHES - Gabinete de História Económica e Social, 2009.
- PERMANAND, Govin - **EU Pharmaceutical Regulation: The Politics of Policy-Making**. Manchester: Manchester University Press, 2006.
- PERMANAND, Govin; ALTENSTETTER, Christa - "The politics of pharmaceuticals in the European Union" In Mossialos, Elias, [et al.]. **Regulating pharmaceuticals in**

- Europe: striving for efficiency, equity and quality.** Berkshire: Open University Press - McGraw-Hill Education, 2004. p. 38-54.
- PERMANAND, Govin; MOSSIALOS, Elias; MCKEE, Martin - Regulating medicines in Europe: the European Medicines Agency, marketing authorisation, transparency and pharmacovigilance. **Clinical Medicine.** 6: 1 January/February (2006), p.87-90.
- PERMANAND, Govin; VOS, Ellen- **Between Health and the Market: The Roles of the European Medicines Agency and European Food Safety Authority.** Maastricht Faculty of Law Working Paper 2008/4, 2008.
- PERMANAND, Govin; VOS, Ellen - "EU regulatory agencies and health protection" In Mossialos, Elias, [et al.]. **Health Systems Governance in Europe.** Cambridge University Press, 2010.
- PINHEIRO, Paulo; GORJÃO-HENRIQUES, Miguel - **Direito do Medicamento.** Coimbra: Coimbra Editora, 2009.
- PIRES, Henrique; LEAL, J. Ferraz - I Congresso Nacional Ciências Farmacêuticas. O medicamento e suas implicações científicas, económicas e sociais. Implicações económicas. **Revista Portuguesa de Farmácia.** XXXIII: 1 (1983), p.26-34.
- PITA, João Rui - Primeiro Congresso Nacional de Farmácia - 60 anos depois. **Boletim da Faculdade de Farmácia de Coimbra.** 10: 2 jul.-dez. (1986), p.59-82.
- PITA, João Rui - A farmácia em Portugal: de 1836 a 1921. Introdução à sua história. Parte I Ensino farmacêutico e saúde pública - formação e actividade dos farmacêuticos portugueses. **Revista Portuguesa de Farmácia.** XLIX: 1 jan./fev./mar. (1999a), p.11-20.
- PITA, João Rui - A Farmácia em Portugal: de 1836 a 1921. Introdução à sua história. Parte II. Exercício profissional, industrialização do medicamento e literatura farmacêutica. **Revista Portuguesa de Farmácia.** 49: 2 abril/maio/junho (1999b), p.61-70.

PITA, João Rui - "Sanitary normalization in Portugal. Pharmacies, Pharmacopeias and medicines (19th-20th centuries)" In **Papers presented at the seminar "European health and social welfare policies"**. Phoenix - European Thematic Network on Health and Social Welfare Policy, 2002.

PITA, João Rui- **Ciências Médico Farmacêuticas e Normalização Social (1900 - 1950): Separata das Actas do Colóquio - 2 a 5 de Abril de 2003 Portugal-Brasil- Uma Visão Interdisciplinar do Século XX**. Coimbra, 2003.

PITA, João Rui - Farmácia, Farmacêuticos e Sociedade. Da crise da farmácia à revalorização do papel do farmacêutico. **Mundo Farmacêutico**. novembro-dezembro (2003), p.42-44.

PITA, João Rui - "Mutualismo farmacêutico no início do século XX. Teses apresentadas ao I Congresso Nacional de Farmácia: a defesa da dignidade do farmacêutico e dos valores da profissão" In **Farmacêuticos. O exercício da solidariedade. 20 anos do MONAF - Montepio Nacional da Farmácia**. Lisboa: MONAF, 2005. p. 34-39.

PITA, João Rui - "Dos manipulados à indústria dos medicamentos - ciência e profissão farmacêutica em Portugal (1836 - 1921)" In **História ecológico-institucional do corpo**. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2006. p. 29-50.

PITA, João Rui - **História da Farmácia**. 3ª ed. rev. Coimbra: MinervaCoimbra, 2007.

PITA, João Rui - O Notícias Farmacêuticas e o retrato da profissão farmacêutica em Portugal. **Estudos do Século XX**. 7 (2007), p.271-287.

PITA, João Rui - "A farmácia na I República" In **Corpo. Estado, memória e sociedade no tempo da I República**. Lisboa: Centenário da República 1910, 2010a. p. 85-96.

PITA, João Rui - "O primeiro Congresso Nacional de Farmácia (1927). A solidariedade e mutualismo farmacêutico no início do século XX" In Machado, Fernando Augusto,

- [*et al.*]. **Caminhos de cultura em Portugal. Homenagem ao Professor Doutor Norberto Cunha**. V.N. Famalicão: Húmus, 2010b. p. 199-212.
- PITA, João Rui - A Farmácia e o medicamento em Portugal nos últimos 25 anos. **Debater a Europa**. 2/3 janeiro/dezembro (2010c), p.38-55.
- PITA, João Rui; BROJO, A. Pinho de - O conceito de farmácia em Portugal. Resenha histórica. **Revista Portuguesa de Farmácia**. XLV: 1 (1995), p.31-40.
- PITA, João Rui; PEREIRA, Ana Leonor - Histórias da medicina e da farmácia na oficina do profissional de história. **Revista Portuguesa de Farmácia**. 1, jan./fev./mar. (2001), p.17-24.
- PITA, João Rui; PEREIRA, Ana Leonor - Europa científica e a farmácia portuguesa na época contemporânea. **Estudos do Século XX**. 2: 2 (2002), p.231-266.
- PONTES, João pedro - Tecnologia e especialização industrial na adesão à CEE. **Análise Social**. XVIII: 70 (1982 - 1º), p.215-229.
- PRISTA, L. Nogueira - I Congresso Nacional de Ciências Farmacêuticas. O medicamento e suas implicações científicas, económicas e sociais. Implicações científicas (I). **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXXIII: 1 (1983), p.14-18.
- QUALUNQUE, Uomo - O CORPORATIVISMO e a sua projeção nas profissões Médica e Farmacêutica. **Eco Farmacêutico**. fevereiro (1951), p.12-15.
- RAGO, Lembit; SANTOSO, Budiono - "Drug Regulation : History , Present and Future" In Boxtel, C.J. van, [*et al.*]. **Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology**. 2nd ed. New York: IOS Press, 2008a. p. 65 - 77.
- RAHALKAR, Hasumati - Historical overview of Pharmaceutical Industry and Drug Regulatory Affairs. **Pharmaceutical Regulatory Affairs**. S11:002 (2012), p.11.
- RALHA, Alberto - O medicamento através do tempo. **Farmácia Portuguesa**. outubro-novembro (1980), p.4-13.

- RATANAWIJITRASIN, Sauwakon; WONDEMAGEGNEHU, Eshetu - **Effective Drug Regulation. A multicountry study**. World Health Organization, 2002.
- RAYMOND, Agnes Saint - EMA initiatives for innovation. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 12 (2010), p.15-18.
- RIBEIRO, J. J. - O Grémio. **O Monitor de Farmácia**. VIII: 181 (1937), p.p. 1.
- RIBEIRO, J. J. - A guerra interna. **O Monitor de Farmácia**. X: 224, 1 de Outubro (1939), p.2.
- RICO, J.M. Toscano - Os medicamentos: passado, presente e futuro. **Interfarma**. Ano IV: 38, outubro (1986), p.5--7.
- RITTER, J. M. - Drug regulation & therapeutic efficacy. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 65: 6 (2008), p.801-802.
- RODRIGUES, António Simões (Coord.) - **História de Portugal em datas**. Lisboa: Círculo de Leitores, Lda, 1994.
- RODRIGUES, H. Luz - Registo de medicamentos em Portugal. Memórias ou renovação? **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXXVIII: 3, Julho-Setembro (1988), p.9-19.
- RODRIGUES, J.L.B. Garcia- **Sobre as definições de medicamento, especialidade farmacêutica e armazenista de produtos químicos e farmacêuticos**. Coimbra: Coimbra Editora Lda, 1960.
- RODRIGUES, L. Duarte - Verificação de medicamentos na indústria farmacêutica. **Boletim da Escola de Farmácia. Edição científica. Universidade de Coimbra**. 25: (1965), p.79-101.

- RODRIGUES, Manuel Ferreira; MENDES, José M. Amado - **História da Indústria Portuguesa - Da Idade Média aos Nossos Dias**. Mem Martins: Publicações Europa-América, Lda, 1999.
- RODRIGUES, Pedro - Harmonização do sector farmacêutico. Futuros membros da UE reunidos em Lisboa. **Tempo Medicina**. XX: 960 (2003), p.22.
- RODRIGUES, Pedro - Comissão Europeia quer um «genuíno» mercado farmacêutico único. **Tempo Medicina**. XX: 981 (2003), p.5.
- RODRIGUES, Pedro - CE apresenta proposta de acção. **Tempo Medicina**. XX: 982 (2003), p.8-9.
- RODRIGUES, Pedro - Legislação farmacêutica. EFPIA quer revisão pronta antes das eleições europeias. **Tempo Medicina**. XX: 996 (2003), p.13.
- RODRIGUES, Pedro - Debate no Parlamento Europeu. Legislação farmacêutica europeia. **Tempo Medicina**. XX: 999 (2003), p.10.
- RODRIGUES, Pedro - Sector Europeu do medicamento reunido em Dublin. **Tempo Medicina**. XXI: 1024 (2004), p.20.
- ROSA, Linda - Na União Europeia. Acesso aos medicamentos pode ter duas velocidades. **Tempo Medicina**. 26 junho (2000), p.ES1.
- ROSAS, Fernando - Estado Novo e desenvolvimento económico (anos 30 e 40): uma industrialização sem reforma agrária. **Análise Social**. XXIX: 128 (1994 (4º)), p.871-887.
- ROSAS, Fernando - **História de Portugal - O Estado Novo (1926 - 1974)**. Direção de José Mattoso. Vol. XIII. Círculo de Leitores, 2008.
- ROSAS, Fernando - **História de Portugal - O Estado Novo (1926 - 1974)**. Direção de José Mattoso. Vol. XIV. Círculo de Leitores, 2008.

- SÁENZ, Francisco Miguel Bombillar- **Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la unión europea**. Granada: Universidad de Granada, 2010. Tese de Doutoramento.
- SAMPAIO, Maria Manuel Correia de - A Farmácia na Comunidade Europeia. **Farmácia Portuguesa**. XI: 51, Maio/junho (1988), p.8-16.
- SANTOS, Fernando Bettencourt dos - Contribuição para o estudo da reorganização da Farmácia. **Jornal dos Farmacêuticos**. III: 11-12 (1942), p.134-139.
- SANTOS, João Marcolino dos - O medicamento na política de saúde. **Interfarma**. Ano III: 34, junho (1986), p.7-12.
- SANTOS, João Marcolino dos - Análise sumária do sector farmacêutico e consequências da adesão de Portugal à C.E.E. **Interfarma**. Ano IV: 40, dezembro (1986), p.12-19.
- SANTOS, Maria Margarida Freire Leitão Candeias Silva- **Enquadramento regulamentar do comércio internacional de medicamentos: o papel das autoridades reguladoras**. Universidade de Coimbra, 2010.
- SAUER, Fernand - Europa dos medicamentos. **Interfarma**. Ano XII: 134, novembro (1994), p.4-7.
- SAUER, Fernand - European pharmaceutical harmonisation. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 17 (2015), p.9-15.
- SERRANO, José Ferreira do Vale - Acêrca das Especialidades Farmacêuticas. **Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos**. I (Serie II): Maio-junho (1940), p.3-5.
- SHAH, Rashmi R.; RAYMOND, Agnés Saint - "Regulation of human medicinal products in the European Union. " In Griffin, John P. **The Textbook of Pharmaceutical Medicine**. 6th edition. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009. p. 444-499.

- SILVA, Henrique d'Assunção - Indústria Farmacêutica. **Eco Farmacêutico**. dezembro (1953), p.25-28.
- SILVA, Henrique d'Assunção - Indústria Farmacêutica (II). **Eco Farmacêutico**. abril (1954), p.4; 6; 8-10; 15.
- SILVA, Henrique d'Assunção - Indústria Farmacêutica. Breves considerações reflexas. **Eco Farmacêutico**. dezembro (1955), p.18; 20; 22; 26.
- SILVA, J.A. Aranda da - **A Europa do Medicamento Ano 2000 O Futuro Já Começou**. Tribuna Médica Press, 2000.
- SILVA, José Aranda da - Vinte e Cinco Anos de Evolução do INFARMED, I.P.: Os Atuais Desafios. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**. 9: 2 (2017), p.45-49.
- SILVA, José Aranda da; SOUTO, Carlos do Amaral; VILÃO, Sérgio da Palma - **Os Meus Medicamentos - Conhecimento, Risco e Modo de Utilização**. Lisboa: Texto Editores, 2010.
- SILVA, José Aranda da - Vinte e Cinco Anos de Evolução do INFARMED, I.P.: Os Atuais Desafios. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**. 9: 2 (2017), p.45-49.
- SILVA, J. A. Aranda da; OLIVENÇA, Pedro - **Medicamentos: farmacoterapia**. Lisboa: Tribuna Médica Press: 1997.
- SILVEIRA, João - A Farmácia como serviço de saúde. **Farmácia Portuguesa**. VIII: 32, março/abril (1985), p.21-23.
- SIMÕES, Jorge (coord.) - **30 anos do Serviço Nacional de Saúde: um percurso comentado**. Coimbra: Almedina, 2010.
- Sociedade Industrial Farmacêutica; Laboratórios Azevedos (co-autor) - **Catálogo de especialidades farmacêuticas**. Lisboa: Soc. Astória, 1945.

- SOUSA, Alfredo de - O desenvolvimento económico e social português: reflexão crítica. **Análise Social**. VII: 27-28 (1969), p.393-419.
- SOUSA, M. A. da Silva e - Política do Medicamento - Perspectiva do médico. **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXXIX: 2, abril-junho (1989), p.44-46.
- SOUSA, Marcelo Rebelo de - A integração europeia pós-Maastricht e o sistema de governo dos Estados membros. **Análise Social**. XXVII: 118-119 (1992 (4º-5º)), p.789-799.
- SOUSA, Micaela Figueira de; PITA, João Rui; PEREIRA, Ana Leonor- **Ciência, técnica e indústria Farmacêutica em Portugal: primórdios da regulação dos medicamentos, anos 40-50: Congresso Luso Brasileiro de História das Ciências**. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2011.
- SOUSA, Micaela Figueira de; PITA, João Rui; PEREIRA, Ana Leonor - Farmácia e medicamentos em Portugal em meados do século XX: o papel da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos (1940). **CEM/cultura, espaço & memória, Dossier temático "População e Saúde"**. 5 (2014), p.11-26.
- SOUSA, Micaela Figueira de; PITA, João Rui; PEREIRA, Ana Leonor - "O poder institucional e a regulação do medicamento em Portugal. Da DGAF ao INFARMED (1984 – 1993)." In Malaquias, Isabel, [et al.]. **Perspetivas sobre Construir Ciência**. Aveiro UA Editora, 2015.
- SOUSA, Micaela Figueira de; PITA, João Rui; PEREIRA, Ana Leonor - 50 anos de legislação farmacêutica na Europa (1965-2015). O caso específico de AIM. . **Debater a Europa**. 14, jan.-jun (2016), p.73-105.
- TEIXEIRA, Adolfo - O grossista coveiro do Farmacêutico. **O Monitor de Farmácia**. VI: 133 (1935), p.1.
- TEIXEIRA, Adolfo - Grémio? - Não! **O Monitor de Farmácia**. VIII: 170 (1937a), p.3.

- TEIXEIRA, Adolfo - "Intrusismo" triunfante. Como se pretende fundar o "Grémio" dos proprietários de Farmácias. **O Monitor de Farmácia**. VIII: (1937b), p.p. 8-9.
- TEIXEIRA, Adolfo - O passado, o presente e o futuro da Farmácia Portuguesa. **O Monitor de Farmácia**. VIII: 174 (1937c), p.1-10.
- TEIXEIRA, Adolfo - Laboratórios de especialidades. **O Monitor de Farmácia**. IX: 198 (1938a), p.1.
- TEIXEIRA, Adolfo - Laboratórios de especialidades **O Monitor de Farmácia**. IX: 202 (1938b), p.1-2.
- TEIXEIRA, Adolfo - Laboratórios de especialidades. **O Monitor de Farmácia**. IX: 199 (1938c), p.1-5.
- TEIXEIRA, Adolfo - A nossa atitude. **O Monitor de Farmácia**. IX: 203 (1938d), p.1.
- TEIXEIRA, Adolfo - Percentagem de Lucros. **O Monitor de Farmácia**. X: 231 (1940a), p.1-2.
- TEIXEIRA, Adolfo - Percentagem de lucros. **O Monitor de Farmácia**. X: 232 (1940b), p.1-2.
- TEIXEIRA, A. Moz - Condicionamento da Indústria de Especialidades Farmacêuticas. **Revista Portuguesa de Farmácia**. IV: 3 (1954a), p.210-212.
- TEIXEIRA, A. Moz - Subsídios para a remodelação do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados. **Revista Portuguesa de Farmácia**. IV: 1 (1954b), p.48-50.
- TEIXEIRA, A. Moz - Ainda e sempre acerca do Regulamento da Indústria Farmacêutica dos Medicamentos Especializados. **Revista Portuguesa de Farmácia**. janeiro-março (1955), p.165-167.

- TEIXEIRA, António Perquilhas - Problemática dos Novos Medicamentos. Critérios de apreciação. **Farmácia Portuguesa**. III: outubro-novembro (1980), p.13-20.
- TEIXEIRA, Frederico - "Aspectos históricos da Farmacovigilância" In Maria, Vasco A. **Farmacovigilância em Portugal**. Lisboa: Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, 2003.
- TEIXEIRA, José do Souto - Serviço Técnico do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos (Organização, importância e extensão do Serviço). **Boletim dos Serviços de Saúde Pública**. IV: 3 (julho-setembro) (1957), p.357-369.
- TEIXEIRA, Manuel J. - Assistencia Farmaceutica. **O Monitor de Farmácia**. IX: 184, 1 de Janeiro (1938), p.7.
- TORGAL, Luís Reis - **Estados Novos - Estado Novo**. . 2 vols. 2ª ed. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2009.
- TORSTENSSON, David; PUGATCH, Meir- **Keeping Medicines Safe. A Study of the Regulations Guiding the Approval of Medicines in Emerging Markets**. Stockholm Network, 2010.
- TRAKATELLIS, Antonios; GEROCHRISTOS, Ioannis; TRAKATELLI, Myrto - The programe of Community action in the field of health (2007-2013). **Pharmaceuticals Policy and Law**. 8 (2005), p.3-11.
- VALVERDE, José Luis - **Europa una idea en marcha**. Granada: Graficas del Sur, S.A., 1994.
- VALVERDE, José Luis - El debate legislativo sobre la creación de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos. **Cuadernos de Derecho Europeo Farmacéutico**. I: 1 (1995), p.139-190.
- VALVERDE, José Luís - "El estatuto jurídico del medicamento en la unión europea" In Ministerio de Sanidad y Consumo. **España y Europa, hacia un ideal sanitario común**. Madrid, 2002. p. 85-165.

- VALVERDE, José Luis - Pharmaceuticals and health policy in the context of the new EU Treaty. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 6 (2005), p.3-21.
- VALVERDE, José Luis - The European Union's policy on medicinal products. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 8 (2005,2006), p.103-113.
- VALVERDE, José Luis (Editor) - The need of one International Statute for Medicinal Products. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 9 (2007), p.271-272.
- VALVERDE, José Luis - Toward a global legal statute for medicinal products **Pharmaceuticals Policy and Law**. 9 (2007), p.273-315.
- VALVERDE, José Luis (Editor) - Challenges for the pharmaceuticals Policy in the EU. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 13 (2011), p.1-5.
- VALVERDE, José Luis - Regulatory harmonisation for better global health. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 17 (2015), p.17-22.
- VERDÉRIO, Ennio - I Congresso Nacional de Ciências Farmacêuticas. Situação das actuais directrizes da CEE no que respeita ao registo de medicamentos e à livre circulação de medicamentos. **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXXIII: 1 (1983), p.112-116.
- VERMELHO, M. Mourato - Contribuição ao estudo para reorganização da indústria farmacêutica portuguesa. **Revista Portuguesa de Farmácia**. VII: 3 (1957), p.144-153.
- VIEGAS, Valentino; FRADA, João; MIGUEL, José Pereira - **A Direcção-Geral da Saúde. Notas históricas**. Lisboa: DGS, 2006.
- VOGEL, David - The Globalization of Pharmaceutical Regulation. **Governance: An International Journal of Policy and Administration**. 11: 1, January (1998), p.1-22.

WAHLROOS, Hannes - Control of medicines in the European Union and drug information. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 6 (2005), p.59-67.

WEINSHILBOURN, Richard M. - The therapeutic revolution. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. 42: 5 (1987), p.481-484.

WEISSENBERG, Paul - The new pharmaceutical legislation - Paving the way for a European pharmaceutical policy. **Pharmaceuticals Policy and Law**. 6 (2005), p.23-27.

WOODS, Alasdair Breckenridge; Kent - Medicines regulation and the pharmaceutical industry. **British Medical Journal**. 331 (2005), p.834-836.

World Health Organization - **How to develop and implement a national drug policy**. 2nd. ed.. Geneva: World Health Organization, 1988.

World Health Organization - **Quality assurance of pharmaceuticals**. Volume 2. Geneva: World Health Organization, 2004.

WORTHEN, Dennis B. - Pharmaceutical legislation: An historical perspective. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**. 10: 1 (2006), p.20-28.

Artigos sem autor definido

"A Qualidade dos Medicamentos em Portugal. Que Realidade?". - **Revista da Ordem dos Farmacêuticos**. III: 10 (1996), p.17-19.

...em seara alheia. C.R.P.Q.F. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. outubro (1949), p.4-5.

1º Congresso Nacional da Indústria Farmacêutica. - **Eco Farmacêutico**. maio-julho: (1968), p.10-14.

- A avaliação de novos fármacos. - **Interfarma**. Ano I: 12, julho (1984), p.5-11.
- A Comissão Europeia adopta três Directivas no âmbito dos medicamentos. - **Farmácia Portuguesa**. Ano XIV: 71, setembro/outubro (1991), p.62.
- A crise da Farmácia. Alguns aspectos do mesmo problema. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. abril (1946), p.1;3.
- A Direcção-Geral de Saúde ordenou a apreensão do medicamento que parece ter provocado a morte de duas crianças no Fundão. - **O Século**. Ano 75º: 26345, 7 de Agosto (1955), p.2.
- A Federação Internacional da Indústria de Medicamentos e a informação 615 da O.M.S. - **Farmácia Portuguesa**. III: 10, novembro/dezembro (1980), p.16-23.
- A Indústria Farmacêutica - Situação e Perspectiva. - **Interfarma**. Ano VII: 82, junho (1990), p.5-13.
- A intervenção oportuna da Comissão Reguladora promete solucionar a questão do fornecimento de medicamentos à Federação das Caixas. - **Eco Farmacêutico**. março (1949), p.8.
- A questão do "Grémio". - **O Monitor de Farmácia**. VIII: 189, 15 de março (1938), p.1;
- A sentença do julgamento do caso da Lipocina deve ser lida na sexta-feira. - **O Século**. Ano 80º: 28122, 23 de julho (1960), p.4.
- A situação da Farmácia SERVIDORA DO PÚBLICO. - **Eco Farmacêutico**. janeiro (1954), p.3-4;6.
- A vida médica nacional. O Director-geral de Saúde presta esclarecimentos sobre o caso da "Talidomida" e sobre os cuidados que rodeiam a autorização de venda ao público

- de novas preparações farmacêuticas. - **Jornal do Médico**. XLVIII: 1022 (1962), p.900-901.
- A vigilância, na Inglaterra, sobre os novos medicamentos. - **Interfarma**. Ano I: 8, março (1984), p.50-52.
- Amostras de especialidades. - **O Monitor de Farmácia**. X: 229 (1939), p.9.
- Anteprojecto sobre Laboratorio Nacional de Verificação de Medicamentos, Instituto de Investigação Científica e Especialidades Farmacêuticas. - **Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos**. I (II Série): 5-6 (1940), p.46-57.
- Autorizados os primeiros genéricos. - **Interfarma (suplemento informativo)**. Ano IX/X: 107/108, julho/agosto (1992), p.1.
- Avaliação de medicamentos. Portugal reforça posição no sistema europeu. - **Infarmed notícias**. 34, abril (2010), p.2.
- Base de uma classificação terapêutica dos medicamentos. Formulário Nacional de Medicamentos. - **Farmácia Portuguesa**. III: (1980), p.22-26.
- Boletim do Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge**. Ano I: 2 (1946), p.99.
- Challenges for the pharmaceuticals Policy in the EU. - *Pharmaceuticals Policy and Law*. 13 (2011), p.1-5.
- Código do Marketing de Produtos Farmacêuticos. - **Interfarma**. Ano I: 5, dezembro (1983), p.9-12.
- Comércio e circulação de medicamentos no mercado comum. - **Farmácia Portuguesa**. IX: 42, novembro/dezembro (1986), p.48-49.
- Comércio e circulação de medicamentos no Mercado Comum. - **Interfarma**. Ano IV: 39, novembro (1986), p.20-23.

- Comércio e indústria de medicamentos. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. setembro (1956), p.4-6.
- Comissão para a redução do consumo de medicamentos (criada por despacho de S. Ex.^a o Ministro dos Assuntos Sociais de 23 de novembro de 1977. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXVIII: 4, outubro-dezembro (1978), p.317-338.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - extinção. - **Farmácia Portuguesa**. XII: 55, janeiro/fevereiro (1989), p.66.
- Comissão Técnica de Novos Medicamentos. - **Jornal do Médico**. XXXVII: 819 (1958), p.205.
- Comissão Técnica dos novos Medicamentos. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. janeiro (1959), p.11.
- Comité de Especialidades Farmacêuticas da CEE em Lisboa. - **Interfarma (suplemento informativo)**. Ano IX: 102, fevereiro (1992), p.16.
- Competitiveness of the EU Market and Industry for Pharmaceuticals. Final report**. Rotterdam: ECORYS Nederland BV, 2009.
- COMUNICAÇÃO do Sub-Director Geral de Assuntos Farmacêuticos. - **Interfarma (suplemento informativo)**. Ano X: 110, outubro (1992), p.4-8.
- Condicionamento da Indústria de Preparação de Medicamentos. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. junho (1954), p.9.
- Condicionamento da indústria farmacêutica. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. IV: janeiro-março (1955), p.106.
- Conferência anual do Infarmed - Do sistema de saúde ao cidadão- Os desafios à regulação do medicamento e tecnologias da Saúde. - **Farmácia Portuguesa**. março/abril (2005), p.44-46.

- Confirma-se que foi o soro a misturar com a penicilina a causa da morte das crianças no Fundão. - **Diário de Lisboa**. Ano 35º: 11745, 16 de agosto (1955), p.5.
- Consequências sobre a indústria e comércio farmacêutico da integração de Portugal na CEE. - **Interfarma**. Ano IV: 38, outubro (1986), p.32-42.
- Conservação e Estabilidade dos Medicamentos. - **Interfarma**. Ano IX: 101, janeiro (1992), p.29.
- Considerações preliminares sobre um ante-projecto de lei de Verificação dos Produtos Medicamentosos. - **Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos**. II (II Série): 9-10 (1941), p.54-64.
- Constituir-se-á o "Grémio dos Proprietários de Farmácia?". - **O Monitor de Farmácia**. IX: 184 (1938), p.2.
- Consumidores: O Gabinete Europeu das Uniões de Consumidores (BEUC) definiu as orientações e as prioridades de uma política global e racional dos medicamentos na CEE. - **Farmácia Portuguesa**. XIII: 64, julho/agosto (1990), p.38-39.
- Contribuição industrial. - **O Monitor de Farmácia**. X: 226, 1 de novembro (1939), p.1.
- Controlo de Qualidade dos medicamentos em Portugal. - **Interfarma (suplemento informativo)**. Ano X: 120, agosto (1993), p.7.
- Cuidado, Senhores!... - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. janeiro (1954), p.1.
- Curso Teórico de Aperfeiçoamento Profissional II Parte. Abordagem histórica e social do medicamento. - **Interfarma**. Ano III: 31, março (1986), p.5-9.
- DADOS ESTATÍSTICOS. Venda de especialidades farmacêuticas no mercado nacional. - **Farmácia Portuguesa**. abril (1964), p.37.

- Definições de especialidade farmacêutica. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. III: abril-junho (1953), p.100-103.
- Definir campos de actividade. O velho problema da venda das especialidades farmacêuticas nos estabelecimentos de drogaria. - **Jornal dos Farmacêuticos**. III: 3-4 (1942), p.105-109.
- Descontos das farmácias à Legião Portuguesa. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. dezembro: (1940), p.7.
- Direcção Geral de Assuntos Farmacêuticos e Centro de Estudos do Medicamento. Empossados os respectivos Director Geral, Dr. José António Aranda da Silva e Presidente da Comissão Instaladora, Prof. Dr. A.G. Peres Gomes. - **Interfarma (suplemento informativo)**. 87, novembro (1990), p.1S-9S.
- Direcção Geral de Assuntos Farmacêuticos. - **Farmácia Portuguesa**. Ano VII: 30, setembro/dezembro (1984), p.3-6.
- Discurso do Senhor Director-Geral dos Assuntos Farmacêuticos. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXXV: 1 e 2, janeiro-junho (1985), p.29-30.
- Disposições oficiais. Serviço Nacional de Saúde. Lei nº 56/79, de 15 de setembro. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXX: 1, janeiro-março (1980), p.29-41.
- Ecos e Factos. Divulgando... - **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXI: abril-junho (1971), p.106-107.
- Efeitos adversos dos medicamentos. Farmacovigilância. - **Hospital Militar Principal. Informação terapêutica. Comissão de Farmácia e Terapêutica e centro de Informação de Medicamentos**. 5, abril (1983), p.8.
- EMA regista. Diminuição do número de pedidos para aprovação de novos medicamentos. - **Revista da Ordem dos Farmacêuticos**. IX: 50, novembro/dezembro (2002), p.49.

Entrevista com o Director Geral de Assuntos Farmacêuticos. - **Farmácia Portuguesa**.
Ano VII: 30, setembro/dezembro (1984), p.6-10.

Entrevista com o Professor Andressen Leitão. O medicamento: da investigação à
clínica. - **Tempo Medicina**. Ano III: 18, novembro (sep.) (1986), p.6;8.

Entrevista com o Snr. Dr. Aranda da Silva, Digníssimo Director Geral dos Assuntos
Farmacêuticos. - **Interfarma (suplemento informativo)**. Ano IX: 99, novembro
(1991), p.1-4.

Entrevista Fernand Sauer, ex-director para a Saúde Pública da Comissão Europeia. -
Revista da Ordem dos Farmacêuticos. XII: 71 (2006), p.14-17.

Entrevista. Aranda da Silva nos Caminhos do INFARMED. - **Interfarma**. Ano XII:
143, agosto (1995), p.4-9.

Especialidades em série para doentes em série. - **O Monitor de Farmácia**. X: 228
(1939), p.4-5.

Especialidades em série para doentes em série. - **O Monitor de Farmácia**. X: 222, 1 de
setembro (1939), p.4-5.

Especialidades Farmacêuticas. - **O Monitor de Farmácia**. IX: 214 (1939e), p.3.

Especialidades Farmacêuticas. - **O Monitor de Farmácia**. IX: 215 (1939c), p.4-5.

Especialidades Farmacêuticas. - **O Monitor de Farmácia**. IX: 216 (1939d), p.5-6.

Especialidades Farmacêuticas. - **O Monitor de Farmácia**. X: 218 (1939f), p.5-6.

Especialidades Farmacêuticas. - **O Monitor de Farmácia**. X: 220 (1939b), p.10-11.

Especialidades Farmacêuticas. - **O Monitor de Farmácia**. X: 221 (1939a), p.4-5.

- Especialidades farmacêuticas. O exagero do preço destes medicamentos segundo informações do sr. Adolfo Teixeira. - **O Monitor de Farmácia**. X: 221 (1939), p.8-9.
- Estudo da Reorganização da Indústria de Produtos Farmacêuticos. Portaria nº 17147. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. IX: 2 (1959), p.158-159.
- Europa do Medicamento: realidades e ambições. - **Tempo Medicina**. Ano VII: 387, 8 de janeiro (1991), p.4; 8-9.
- Exercício Farmacêutico. Uma importante deligência do Sindicato nacional dos Farmacêuticos junto dos poderes públicos. - **O Monitor de Farmácia**. IX: 204 (1938), p.8-9.
- Exposição enviada a Sua Excelência o Ministro da Economia. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. IV: 3 (1954), p.217-219.
- Exposições do nosso sindicato sobre a produção de especialidades farmacêuticas. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. VI: 3 (1956), p.142-145.
- Exposições do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos. I - Exposição enviada a S. Excelências o Ministro da Economia e Subsecretário de Estado da Assistência Social. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. IV: 3 (1954), p.216-217.
- Exposições do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos. II - Exposição enviada a Sua Excelência o Ministro da Economia. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. IV: 3 (1954), p.217-219.
- Farmacêuticos e laboratórios. - **O Monitor de Farmácia**. IX: 193 (1938), p.8-9.
- FIP-78. 27ª Reunião da Assembleia Geral. 38º Congresso Internacional das Ciências Farmacêuticas. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. XXVIII: 3, julho-setembro (1978), p.161-170.

- I Jornadas do INFARMED. O Medicamento e os desafios da internacionalização. - **Farmácia Portuguesa**. janeiro/fevereiro (1997), p.61-63.
- II Jornadas do INFARMED. O Medicamento na Estratégia de Saúde. - **Farmácia Portuguesa**. março/abril (1998), p.63-66.
- Inaugurada Agência europeia do Medicamento. - **Farmácia Portuguesa**. janeiro/fevereiro (1995), p.7-10.
- Indicadores de Saúde. - **Farmácia Portuguesa**. XIII: janeiro/fevereiro (1990), p.34-43.
- Indústria Farmacêutica na Europa em mudança. - **Tempo Medicina**. 24 de julho (2000), p.8-9.
- Indústria Farmacêutica portuguesa e a C.E.E. - **Farmácia Portuguesa**. IX: janeiro/fevereiro (1986), p.74.
- Interesses Colectivos. A acção do G.N.F. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. agosto (1941), p.4-5.
- Intervenção do Dr. Luís Barbosa (Ministro dos Assuntos Sociais). Criação de um gabinete para assuntos farmacêuticos. - **Farmácia Portuguesa**. IV: 20 (1982), p.28.
- Introdução no mercado de novas especialidades farmacêuticas. Decreto ° 41 448. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. VII: outubro - dezembro (1957), p.198-201.
- Isto cada vez vae melhor! - **O Monitor de Farmácia**. IX: 198, 1 de setembro (1938), p.8.
- J. Aranda da Silva. Novo Director-Geral de Assuntos Farmacêuticos. - **Farmácia Portuguesa**. Ano XIII: 65, setembro/outubro (1990), p.4-7.
- Jornadas sobre o medicamento. - **Interfarma**. Ano I: 3-4, agosto-setembro (1983), p.63.

- La regulación de medicamentos en España y la Unión Europea. La armonización como necesidad. - **Eidon Revista de la Fundación de Ciencias de la Salud**. 30, marzo-junio (2009), p.44-47.
- Lançamento no mercado de novas especialidades farmacêuticas. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. XII: 1, janeiro-março (1962), p.77.
- Legislação farmacêutica portuguesa: avanços em relação à CEE, poucos e lentos. - **Farmácia Portuguesa**. XI: 51, maio/junho (1988), p.50.
- Legislação. - **Interfarma**. Ano I: 5, dezembro (1983), p.47-48.
- Lei que regula o condicionamento da indústria dos medicamentos especializados. - **O Monitor de Farmácia**. IX: 214 (1939), p.4-6.
- Livro Branco da Farmácia Europeia. - **Farmácia Portuguesa**. Ano XIII: setembro/outubro (1990), p.15-20.
- MEDICAMENTO RETIRADO DA VENDA. "LIPOCINA". - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. Julho: (1955), p.7.
- Medicamentos e saúde pública na UE. - **Farmácia Portuguesa**. novembro/dezembro (2000), p.82.
- Medicamentos órfãos. Regulamento da UE entrará em vigor em Março de 2000. - **Tempo Medicina**. 3 de janeiro (2000), p.6.
- Mercado Único lança novos desafios. - **Interfarma (suplemento informativo)**. 62, outubro (1988), p.5S-6S.
- Ministério da Saúde. Direcção Geral da Saúde. Circular Informativa nº 51/DSFH. Desp. 13/93 de 10/09/93 - Autorização de introdução no mercado dos medicamentos. - **Interfarma (suplemento informativo)**. Ano XI: 122/123, outubro/novembro (1993), p.13.

- No julgamento do caso da Lipocina o sr. dr. Tito Arantes procurou demonstrar que a sua constituinte ultrapassou em cuidados a sua obrigação. - **O Século**. Ano 80º: 28122, 23 de julho (1960), p.4.
- Notas e Impressões. Amostras de especialidades. - **O Monitor de Farmácia**. X: 229, 15 de dezembro (1939), p.9.
- Notas e Impressões. Laboratório para a verificação dos medicamentos. - **O Monitor de Farmácia**. X: 228, 1 de dezembro (1939), p.7.
- Notas e impressões. Não está certo. - **O Monitor de Farmácia**. X: 226 (1939), p.8.
- Noticiário Geral. Direcção-Geral dos Assuntos Farmacêuticos. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. XLI: 3, julho/agosto/setembro (1992), p.67-68.
- Nova C.T. de Medicamentos. - **Tempo Medicina**. 8 de julho (1996), p.13.
- Nova Comissão Reorganizadora da Indústria de Produtos Farmacêuticos. Portaria nº 18947. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. XII: 1, janeiro-março (1962), p.75-76.
- Nova Legislação Farmacêutica aprovada no Parlamento Europeu. - **Farmácia Portuguesa**. janeiro (2004), p.46.
- Novas realidades europeias pós-alargamento. - **Farmácia Portuguesa**. novembro/dezembro (2004), p.24-25.
- O acordo entre a Federação dos Serviços Médico-Sociais e os Grémios Nacionais das Farmácias e dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. VI: 3 (1956), p.133-134.
- O cancro das farmácias é a especialidade. - **O Monitor de Farmácia**. X: 227, 15 de novembro (1939), p.5-6.
- O caso da "Lipocina". - **Jornal do Fundão**. Ano XV: 732, 24 de julho (1960), p.1;7.

- O caso da "Lipocina". Deve terminar amanhã o julgamento. - **Jornal do Fundão**. Ano XV: 731, 17 de julho (1960), p.1;4.
- O caso da intoxicação com Lipocina. Foram exumados os cadáveres e estão a decorrer as investigações. - **Jornal do Fundão**. X: 474, 14 de agosto (1955), p.1.
- O caso da lipocina. São da responsabilidade do laboratório preparador os acidentes aqui verificados diz uma nota oficiosa do Ministério do Interior. - **Jornal do Fundão**. X: 476, 21 de agosto (1955), p.1;4.
- O grupo farmacêutico da CEE em Lisboa. - **Farmácia Portuguesa**. III: dezembro/janeiro (1980), p.3.
- O I Congresso Nacional da Indústria Farmacêutica. - **Jornal do Médico**. LXVI: (1968), p.760-771.
- O INFARMED na Presidência do Conselho da UE. - **Infarmed notícias**. 24, julho (2007), p.8-9.
- O Medicamento na Europa após 1992. - **Farmácia Portuguesa**. Ano XV: 75, maio/junho (1992), p.7-14.
- O medicamento na Europa após 1992. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. XLI: 2, abril/maio/junho (1992), p.57-61.
- Obrigatoriedade de inscrição em Grémios e em Sindicatos. - **O Monitor de Farmácia**. X: 224, 1 de outubro (1939), p.3-4.
- Organização corporativa. - **O Monitor de Farmácia**. IX: 209 (1939), p.4.
- Os acidentes no Fundão foram causados ao que parece pelo soro destinado a misturar com a penicilina para injectar. - **Diário de Lisboa**. Ano 35º: 11735, 6 de agosto (1955), p.3.

Os farmacêuticos e o Sindicato. - **O Monitor de Farmácia**. IX: 207, 15 de janeiro (1939), p.1.

Os senhores "grossistas". - **O Monitor de Farmácia**. IX: 184 (1938), p.5.

Os senhores "grossistas". - **O Monitor de Farmácia**. IX: 210, 1 de março (1939), p.9.

Panorama da terapêutica médica contemporânea. - **Portugal Médico**. XXXIV: (1950), p.691-696.

Parecer da Comissão Técnica dos Novos Medicamentos, aprovado em sua sessão de 16 de outubro de 1967. - **Saúde Pública (Boletim dos Serviços de Saúde Pública)**. XV: 1 (janeiro-março) (1968), p.2.

Parecer da Procuradoria-Geral da República no processo nº61/61 sobre especialidades farmacêuticas - Autorizações - Aplicações das leis no tempo. 1962.

Passou um ano sobre o caso da "Lipocina". - **Jornal do Fundão**. XI: 526, 12 de agosto (1955), p.1.

Pelo Brasil. Requisitos que devem ser obedecidos para se requerer a aprovação de uma especialidade farmacêutica no Departamento Nacional de Saúde Pública. - **O Monitor de Farmácia**. XI: 230 (1940), p.14.

Pharmaceuticals and Public Health in the EU: Proposals to the high level Committee on Health for policies and actions in the framework of the Treaty of Amsterdam. Report of the Working Group on "Pharmaceuticals and Public Health" of the High Level Committee on Health, 2000.

Política do Medicamento. - **Farmácia Portuguesa**. novembro/dezembro (1995), p.14-15.

Política do medicamento. - **Tempo Medicina**. 18 de janeiro: (1999), p.10.

Portugal favorito na corrida para a Agência Europeia de Medicamentos. - **Interfarma (suplemento informativo)**. Ano X: 116/117, abril/maio (1993), p.1.

Portugal quer Agência Europeia do Medicamento. - **Farmácia Portuguesa**. Ano XVI: 81, maio/junho (1993), p.45-47.

Presidência grega da União Europeia. Prioridade à revisão da legislação farmacêutica comunitária. - **Revista da Ordem dos Farmacêuticos**. X: 51 (2003), p.20.

Presidência Portuguesa da União Europeia em 2000. Área do Medicamento e Afim. - **Revista da Ordem dos Farmacêuticos**. V: 24 (1998), p.56-57.

Presidência Portuguesa da União Europeia. Balanço Positivo. - **Infarmed notícias**. Ano 2: 7 (2000), p.1.

Problemática do medicamento em Portugal e a posição da farmacologia clínica: I Reunião de Farmacologia Clínica, 1981.

Produtos estrangeiros fabricados em Portugal. - **Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos**. I (Série II): 3-4 (1940), p.59-60.

Programa do governo para os sectores da segurança social e saúde. - **Farmácia Portuguesa. Boletim informativo**. Agosto: 3 (1976), p.21-23.

Propaganda das especialidades estrangeiras. - **O Monitor de Farmácia**. IX: 194 (1938), p.8.

Public Health. Title XIV. Article 168. (ex Article 152 TEC). Treaty on the Functioning of the European Union. - **Pharmaceuticals Policy and Law**. 13 (2011), p.299-300.

Queremos, apenas a verdade! - **Jornal do Fundão**. X: 474, 14 de agosto (1955), p.1;4.

Reconhecimento mútuo e descentralizado. Infarmed atinge 4º lugar na Europa. - **Infarmed notícias**. 41, Janeiro (2012), p.2.

Reconhecimento mútuo. Reforçada capacidade nacional. - **Infarmed notícias**. 17, II Série, maio (2005), p.15.

REGIMENTO DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. junho (1941), p.1.

REGIMENTO DE PREÇOS. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. maio (1941), p.6.

Regimento de preços. Exposição enviada a S. Excelência o Ministro do Interior em 28 de Junho do ano corrente. - **Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos**. I: 3-4 (1940), p.52-53.

Registo de medicamentos na União Europeia. Ministros da Saúde chegam a acordo sobre revisão da legislação farmacêutica. - **Revista da Ordem dos Farmacêuticos**. X 53 (2003), p.39.

Regulamento do Comércio de Medicamentos Especializados. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. abril (1941), p.3-5.

Regulamento do comércio de Medicamentos Especializados. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. julho (1955), p.5.

Regulamento do Comércio de Medicamentos Especializados. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. setembro (1956), p.7-8.

Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. junho (1941), p.2; 6-7.

Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. abril (1953), p.18.

Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. fevereiro (1958), p.2.

Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. IV: 1 (1954), p.56-58.

Regulamento do comércio dos Medicamentos Especializados. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. IV: janeiro/março (1955), p.168.

Relatório da Comissão Encarregada de Proceder ao Estudo do Programa da Instalação do Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge. - **Boletim dos Serviços de Saúde Pública**. III: 3 (julho-setembro) (1956), p.334-347.

Relatório das Actividades do Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge no Ano de 1960. Sede do Instituto. - **Boletim dos Serviços de Saúde Pública**. VIII: 1 (1961), p.168-181.

Relatório e contas de gerência de 1950. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. março (1951), p.1-9.

Relatórios e contas da gerência de 1951. - **Boletim do Grémio Nacional das Farmácias**. abril (1952), p.3.

Reunião do CEF em Lisboa. - **Interfarma (suplemento informativo)**. Ano IX: 105, maio (1992), p.14-15.

REVIEW PANEL ON DRUG REGULATION- **Interim reports**. 1977.

Saúde Pública. Assegurar o acesso a medicamentos com segurança, qualidade e eficácia. - **Infarmed notícias**. 2: 7 (2000), p.5-6.

- Secção Profissional. I - Doutrina. Vai-se passar finalmente a cumprir o Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. VI: 3 (1956), p.132-133.
- Serviço Nacional de Saúde. Parecer da Ordem dos Farmacêuticos à proposta de regulamentação da Lei de Bases da Saúde. - **Revista Portuguesa de Farmácia**. XLII: 4, out./nov./dez. (1992), p.52-54.
- Serviço Técnico do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos. - **Boletim do Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge**. Ano IV: 19 (1949), p.214-218.
- Sessão de encerramento do Simpósio 'O medicamento na Europa após 1992'. - **Farmácia Portuguesa**. Ano XV: 75, maio/junho (1992), p.65-73.
- Simpósio conjunto INFARMED/DIA. Assuntos regulamentares do medicamento em Portugal. - **Infarmed notícias**. 17, II Série, maio (2005), p.16-17.
- Sistema de Saúde Português. Que Rumo? - **Farmácia Portuguesa**. setembro/outubro (1996), p.9-19.
- Sistema Europeu de Autorização e Supervisão de medicamentos. Novo impulso à qualidade. - **Infarmed notícias**. 2: 7 (2000), p.6-7.
- Sistema europeu de avaliação e supervisão do medicamento. - **Boletim do CIM in Revista da Ordem dos Farmacêuticos**. X: 51 (2003), p.1-4.
- Sistema europeu de avaliação. Infarmed reforça posição de Portugal. - **Infarmed notícias**. 29, Janeiro (2009), p.12.
- Sistema Futuro e Agência Europeia do Medicamento. - **Interfarma (suplemento informativo)**. Ano X 115, março (1993), p.3-7.

- Situação em Portugal no que diz respeito ao controlo da qualidade das preparações farmacêuticas. - **Saúde Pública (Boletim dos Serviços de Saúde Pública)**. XV: 3 (julho-dezembro) (1968), p.23-29.
- Sobre a venda de medicamentos ao Público fora das Farmácias. - **O Monitor de Farmácia**. X: 228, 1 de dezembro (1939), p.1;4.
- Teoria E Prática. Organização do "contrôle" biológico dos medicamentos no estrangeiro. - **O Monitor de Farmácia**. X: 229, 15 de dezembro (1939), p.5.
- Thomas Lonngren, Agência Europeia de Medicamentos: Peritos do Infarmed são essenciais para o sistema. - **Infarmed notícias**. 36, outubro (2010), p.8-11.
- Um ano à frente da Direcção Geral de Assuntos Farmacêuticos. Que balanço faz dr. Aranda da Silva? - **Farmácia Portuguesa**. Ano XIV: 72, novembro/dezembro (1991), p.7-20.
- Um enorme desequilíbrio entre importações e exportações de medicamentos e produtos farmacêuticos em 1982. - **Interfarma**. Ano I: 3-4, agosto-setembro (1983), p.12-14.
- Um ponto de direito civil. A responsabilidade dos farmacêuticos. - **O Monitor de Farmácia**. IX: 1939, 1 de janeiro (1939), p.1.
- Uma circular apócrifa sobre o Grémio dos "intrusos". - **O Monitor de Farmácia**. IX: 186, 1 de fevereiro (1938), p.3.
- União Europeia aprova legislação. Sector farmacêutico tem novo quadro legal. - **Revista da Ordem dos Farmacêuticos**. XI: 57 (2004), p.43.
- União Europeia. Agências do medicamento reuniram-se em Viena. - **Infarmed notícias**. 20, II Série, maio (2006), p.15.
- Unificação dos Serviços de Saúde e de Segurança Social. - **Notícias Médicas**. I: 64, 28 de novembro (1972), p.8; 11.

Uso racional dos medicamentos na Europa. - **Farmácia Portuguesa**. Ano XIV: 70, julho/agosto (1991), p.37-40.

Utilização racional dos medicamentos. - **Interfarma (suplemento informativo)**. Ano IV: 35, julho (1986), p.1S-12S.

V Encontro de Autoridades Competentes em Medicamentos dos Países Ibero-Americanos/ Org. Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Lisboa: Infarmed, 2004.

Vários casos de intoxicação por causa, ao que se supõe dum medicamento deteriorado. Duas mortes e três crianças em estado grave - **Jornal do Fundão**. X: 473, 7 de agosto (1955), p.1; 4.

XLIV Encontro Interfarma em Mangualde. Alocução de Abertura do Exm.º Senhor Director-Geral dos Assuntos Farmacêuticos. - **Interfarma (suplemento informativo)**. Ano VIII: 94, Junho (1991), p.1-6.

Legislação e documentos conexos (por ordem cronológica de publicação)

Legislação nacional

Ministério do Trabalho - Decreto nº 9431 que regula o exercício da profissão farmacêutica. Diário do Governo, I Série, nº 36, de 16 de fevereiro de 1924. p. 292-293.

Ministério do Trabalho - Direção Geral de Saúde - Repartição de Saúde - Decreto nº 10011 que retifica o Decreto nº 9431, de 16 de fevereiro de 1924. Diário do Governo, I Série, nº 182, de 16 de agosto. p. 1096-1097.

Ministério da Instrução Pública - Decreto nº 12477 promulga a reorganização geral dos Serviços de Saúde Pública. Diário do Governo, I Série, nº 227, de 12 de outubro de 1926. p. 1519-1530.

Ministério da Instrução Pública - Direcção Geral de Saúde - Decreto nº 13470, de 18 de Abril de 1927 que regula o exercício da profissão farmacêutica. Diário do Governo, I Série, nº 77, de 18 de abril de 1927. p. 570-572.

Ministério da Instrução Pública - Direcção Geral do Ensino Superior - Decreto nº 13903, de 5 de julho de 1927 que aprova o regulamento do Instituto Bacteriológico de Câmara Pestana. Diário do Governo, I Série, nº 140.

Ministério do Comércio e Comunicações - Direcção Geral do Ensino Comercial e Industrial - Decreto nº 16697, de 9 de abril de 1929 cede definitivamente ao Instituto Superior de Comércio de Lisboa o edifício da Rua do Quelhas n.º 6, da mesma cidade, ficando sem efeito a cedência feita ao referido Instituto dos terrenos do extinto Convento das Francesinhas, que são pelo presente diploma cedidos à Direcção Geral de Saúde. Diário do Governo, I Série, nº 79, de 9 de abril de 1929. p. 816-817.

Ministério do Interior - Decreto nº 17636, de 21 de novembro de 1929 que regula o exercício da arte de farmácia. Concede vantagens aos ajudantes de farmácia que pretendam cursar a respectiva legislatura. Diário do Governo, I Série, nº 268, de 21 de novembro de 1929. p. 2378-2380.

Ministério do Interior - Decreto nº 19331, de 10 de fevereiro de 1931 aprova o regulamento da importação e venda de medicamentos especializados de origem estrangeira. Diário do Governo, I Série nº 34. p. 267-268.

Ministério do Comércio e Indústria - Decreto nº 19354 torna dependente de autorização ministerial a instalação de novos estabelecimentos industriais ou a reabertura dos que tiverem paralisado a sua exploração por mais de dois anos, bem como a montagem ou substituição de maquinismos de que resulte aumento de produção, e a passagem por alienação ou arrendamento, de estabelecimentos industriais para a posse de

estrangeiros e suspede a concessão de patentes de introdução de novas indústrias e novos processos industriais. Diário do Governo, I Série, nº 38, de 14 de fevereiro de 1931 p. 311-312.

Ministério do Comércio, Indústria e Agricultura - Decreto nº 22037, de 27 de Dezembro de 1932 promulga diversas disposições com o fim de defender a colocação da produção nacional, dando-lhe maiores possibilidades de expansão e consumo. Diário do governo, I Série, Nº 303, de 27 de Dezembro de 1932.

Presidência do Conselho - Sub. Secretariado de Estado das Corporações e Previdência Social - Decreto-lei nº 23049, de 23 de setembro de 1933 que estabelece as bases a que devem obedecer os grêmios, organismos corporativos das entidades patronais. Diário do Governo, I Série, nº 217, de 23 de setembro de 1933. p. 1658-1659.

Presidência do Conselho - Lei nº 1884, de 16 de março de 1935 especifica as instituições que ficam reconhecidas como sendo de previdência social. Diário do Governo, I Série, nº 61, de 16 de março de 1935. p. 385-387.

Ministério do Interior - Direcção Geral de Saúde - Decreto nº 25524, de 21 de junho de 1935 promulga o regulamento da importação e venda dos medicamentos especializados de origem francesa, britânica ou nacionalidade a que deva conceder-se igual tratamento. Diário do Governo , I Série, nº 141, de 21 de junho de 1935. p. 893-894.

Presidência do Conselho - Decreto nº 25935, de 12 de outubro de 1935 que promulga o regulamento das caixas sindicais de previdência. Diário do Governo, I Série, nº 237, de 12 de outubro. p. 1465-1476.

Ministério do Comércio e Indústria - Lei nº 1956 estabelece as bases para o condicionamento das indústrias ou modalidades industriais. Diário do Governo, I Série, nº 113, de 17 de maio de 1937. p. 488-489.

Presidência do Conselho - Decreto nº 28321, de 27 de dezembro de 1937 que promulga o regulamento das caixas de reforma ou de previdência. Diário do Governo, I Série, Nº 300, de 27 de dezembro de 1937. p. 1509-1518.

Ministério do Interior - Decreto-lei nº 29537, de 18 de abril de 1939 promulga várias disposições sobre instalações de futuros laboratórios de produtos farmacêuticos, bem como a reabertura dos que tiverem paralisado a sua laboração durante períodos superiores a dois anos. Diário do governo, I Série, nº 89, de 18 de abril de 1939. p. 279-280.

Ministério do Comércio e Indústria - Decreto nº 30270, de 12 de janeiro de 1940 cria a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, organismo de coordenação económica, com funções oficiais, personalidade jurídica e administração autónoma, dependente do Ministério. Diário do Governo, I Série nº 10, de 12 de janeiro de 1940. p. 61-65.

Ministério do Interior - Direcção Geral de Saúde - Portaria nº 9480, de 19 de março de 1940 aprova as instruções e o modelo do impresso anexo referentes à execução do inquérito à indústria farmacêutica Diário do Governo, I Série, Nº 65, de 19 de março de 1940. p. 406-408.

Ministério das Finanças - Decreto nº 30 356, de 5 de abril de 1940 regula a aposição das estampilhas nas especialidades farmacêuticas, nacionais ou estrangeiras. Diário do governo, I Série, Nº 79, de 5 de abril de 1940. p. 461-462.

Ministério das Finanças - Decreto nº 30 356, de 5 de abril de 1940 regula a aposição das estampilhas nas especialidades farmacêuticas, nacionais ou estrangeiras. Diário do governo, I Série, Nº 79, de 5 de abril de 1940.

Ministério do Interior - Decreto nº 30428, de 9 de maio de 1940 dá competência ao Sindicato Nacional dos Farmacêuticos Portugueses para fiscalizar o cumprimento das disposições e das tabelas de preços inscritas ao regimento dos preços dos medicamentos e do preceituado no artigo 2º do Decreto nº 17636 - Subordina à orientação da Direcção Geral de Saúde, pela Inspeção do Exercício Farmacêutico, a

acção fiscalizadora do referido Sindicato. Diário do Governo, I Série, nº 107, de 9 de maio de 1940. p. 573.

Ministério das Colónias - Decreto nº 32114 que estabelece preceitos sobre o regime fiscal das especialidades farmacêuticas importadas nas colónias portuguesas. Diário do Governo, I Série, nº 151, de 1 de julho de 1942. p. 544-547.

Ministério da Justiça - Decreto-lei nº 32171, de 29 de julho de 1942 insere várias disposições atinentes a regular a actividade da profissão médica e estabelece as necessárias medidas para a repressão do exercício ilegal da medicina. Diário do Governo, I Série, nº 175, de 29 de julho de 1942. p. 991-993.

Ministério do Interior - Decreto-lei nº 35108, de 7 de novembro que reorganiza os serviços da assistência social. Diário do Governo, I Série, nº 247, de 7 de novembro de 1945. p. 899-922.

Ministério das Finanças - Direcção Geral das Contribuições e Impostos - Decreto-lei nº 36607, de 24 de novembro de 1947 reduz a taxa do imposto de selo a que estão sujeitas as especialidades farmacêuticas nacionais e estrangeiras e as águas minero-medicinais estrangeiras. Determina que fiquem sujeitos ao imposto de selo, com taxa de 10% sobre o preço de venda ao público, os produtos de perfumaria e toucador, nacionais ou estrangeiros, destinados a venda no continente da República e ilhas adjacentes. Diário do Governo, I Série, nº 273, de 24 de novembro de 1947. p. 1162-1171.

Presidência do Conselho - Decreto nº 37762, de 24 de fevereiro de 1950 que regula a concessão de subsídio pecuniário e assistência médica e medicamentosa aos beneficiários das caixas sindicais de previdência e das caixas de reforma ou de previdência e revoga várias disposições dos Decretos nº 25935 e 28321. Diário do Governo, I Série, Nº 38, de 24 de fevereiro de 1950. p. 119-126.

Presidência da República - Lei nº 2052, de 11 de março de 1952 que promulga as bases do condicionamento das indústrias. Diário do Governo, I Série, nº 56. p. 387-388.

Ministério da Economia - Decreto nº 38909, de 12 de setembro de 1952 introduz modificações na estrutura da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, à qual fica competindo a coordenação e disciplina das actividades de produção, comércio e indústria do sal - Revoga os artigos 7º, 8º, 9º, 19º e 20º do Decreto nº 30270, que cria a referida Comissão. Diário do Governo, I Série nº 203. p. 910.

Ministérios do Interior e da Economia - Decreto nº 39633, de 5 de maio de 1954 estabelece o regime de condicionamento a que fica sujeita a indústria de preparação de especialidades farmacêuticas e outros medicamentos, soros, vacinas e produtos congêneres de uso humano. Diário do Governo, I Série, nº 97. p. 509-511.

Ministério do Interior e da Economia - Decreto nº 41448, de 18 de dezembro de 1957 regula a introdução no mercado de novas especialidades farmacêuticas - Institui a Comissão Técnica dos Novos Medicamentos. Diário do Governo, I Série, nº 287. p. 1327-1330.

Ministérios da Economia e da Saúde e Assistência - Portaria nº 17147, de 2 de maio de 1959 nomeia uma comissão para proceder ao estudo da reorganização da indústria de produtos farmacêuticos. Diário do Governo, I Série, nº 100, de 2 de maio de 1959. p. 480.

Ministério das Corporações e Previdência Social - Portaria nº 17964, de 23 de setembro de 1960 amplia o esquema de assistência farmacêutica pela Federação de Caixas de Previdência - Serviços Médico-Sociais aos beneficiários das caixas de previdência e seus familiares com direito a assistência médica. Diário do Governo, I Série, Nº 222, de 23 de setembro de 1960. p. 2066-2067.

Ministérios da Economia e da Saúde e Assistência - Portaria nº 18947, de 12 de janeiro de 1962 nomeia uma nova comissão reorganizadora da indústria de produtos farmacêuticos. Diário do Governo, I Série, nº 8, de 12 de janeiro de 1962. p. 31-32.

Ministério da Saúde e Assistência - Direcção Geral de Saúde - Portaria nº 19078, de 15 de março de 1962 que estabelece certos preceitos destinados a facilitar a fiscalização

sanitária dos produtos medicamentosos importados. Diário do Governo, I Série, nº 58 de 15 de março de 1962. p. 238.

Presidência da República - Lei nº 2115, de 18 de junho de 1962 promulga as bases da reforma da previdência social - Revoga a Lei nº 1884. Diário do Governo, I Série, nº 138, de 18 de junho de 1962. p. 829-833.

Ministério das Corporações e Previdência Social - Portaria nº 19555, de 10 de dezembro de 1962 que dá nova redacção aos nº 1), 3) e 4) da Portaria nº 17964, que amplia o esquema da assistência farmacêutica pela Federação de Caixas de Previdência - Serviços médico-Sociais aos beneficiários das caixas de previdência e seus familiares com direito a assistência médica. Diário do Governo, I Série, Nº 282, de 10 de dezembro de 1962.

Presidência da República - Lei nº 2120, de 19 de julho de 1963 promulga as bases da política de saúde e assistência. Diário do Governo, I Série, nº 169 de 19 de julho de 1963. p. 969-973.

Ministério da Saúde e Assistência - Decreto nº 45534, de 17 de janeiro que introduz alterações ao Decreto nº 41448, que institui a Comissão técnica dos Novos Medicamentos. Diário do Governo, I Série, Nº 14, de 17 de janeiro de 1964. p. 48.

Presidência do Conselho - Rectificação ao p. 2º do artigo 28º do Decreto nº 41448, que instituiu a Comissão Técnica dos Novos Medicamentos, aditado pelo artigo 2º do Decreto nº 45534. Diário do Governo, I Série, Nº 41, de 18 de fevereiro de 1964. p. 283.

Presidência da República - Lei nº 2125, de 20 de março de 1965 promulga as bases para o exercício da actividade de farmácia. Diário do Governo, I Série, nº 67 de 20 de março de 1965. p. 387-389.

Ministério da Economia - Secretaria de Estado do Comércio - Comissão de Coordenação Económica - Decreto nº 47546, de 17 de fevereiro de 1967 acresce um representante do Grémio Nacional das Farmácias aos dez vogais que constituem a

Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos. Diário do Governo, I Série, nº 41. p. 200.

Ministério da Saúde e Assistência - Decreto nº 48547, de 27 de agosto de 1968 que regula o exercício da profissão farmacêutica - Revoga os Decretos nº 9431, 13470 e 17636 e os Decretos-Leis nºs 23422 e 43724. Diário do Governo, I Série, nº 202, de 27 de agosto de 1968. p. 1235-1248.

Ministério dos Negócios Estrangeiros - Direcção-Geral dos Negócios Económicos - Decreto-lei nº 169/71, de 27 de abril de 1971 aprova, para ratificação, a Convenção para o Reconhecimento Mútuo das Inspecções Relativas ao Fabrico de Produtos Farmacêuticos (e Notas Explicativas), concluída em Genebra em 8 de outubro de 1970. Diário do Governo, I Série, nº 98, de 27 de abril de 1971. p. 577-587.

Ministério da Saúde e Assistência - Decreto-lei nº 413/71, de 27 de setembro de 1971 promulga a Organização do Ministério da Saúde e Assistência - Revoga disposições legislativas. Diário do Governo, I Série, nº 228, de 27 de setembro de 1971. p. 1406-1434.

Ministério da Saúde e Assistência - Decreto nº 35/72, de 31 de janeiro de 1972 promulga o Regulamento do Instituto Nacional de Saúde. Diário do Governo, I Série, Supl., nº 25, de 31 de janeiro de 1972. p. 120(2)-120(9).

Conselho da Revolução - Decreto-lei nº 352/75, de 7 de julho de 1975 que extingue a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos (CRPQF). Diário do governo, I Série nº 154, de 7 de julho. p. 937-939.

Ministério dos Assuntos Sociais - Decreto nº 319/76, de 3 de maio altera a constituição da Comissão Técnica dos Novos Medicamentos. Diário da República, I Série, Nº 103 de 3 de maio de 1976. p. 964.

Ministério dos Assuntos Sociais - Decreto Regulamentar nº 72/77, de 31 de outubro que altera o artigo 28º do Decreto nº 41448, de 18 de dezembro de 1957, e revoga o Decreto nº 45534, de 17 de janeiro de 1964 - Comissão Técnica dos Novos

Medicamentos. Diário da República, I Série, Nº 252, de 31 de outubro de 1977. p. 2630-2631.

Ministério do Comércio e Turismo - Decreto-lei nº 379/78, de 5 de dezembro de 1978 suspende a liquidação da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos. Diário do Governo, I Série, nº 279, de 5 de dezembro de 1978. p. 2561.

Presidência do Conselho de ministros e Ministérios das Finanças e do Plano, da saúde, da Indústria e Energia e do Comércio e Turismo - Decreto-lei nº 103-A/84, de 30 de março de 1984 que cria no âmbito do Ministério da Saúde a Direcção-Geral dos Assuntos Farmacêuticos. Diário do Governo, I Série, Nº 76, supl., de 30 de março de 1984. p. 1084(1) - 1084(10).

Ministério da Saúde - Decreto-lei nº 154/86 de 20 de junho que altera os Decretos nºs 19331, de 10 de fevereiro de 1931, e 41448, de 18 de dezembro de 1957. Harmoniza a comercialização de especialidades farmacêuticas de acordo com o disposto nas Diretivas 65/65/CEE e 75/319/CEE. Diário da República, I Série, Nº139 de 20 de junho de 1986. p. 1453-1454.

Ministério da Saúde - Portaria nº 57/88, de 27 de janeiro de 1988 determina a revisão das especialidades farmacêuticas nos termos do artigo 39º da Directiva 75/319/CEE, de 20 de Maio, e do artigo 2º da Directiva 87/21/CEE, de 22 de dezembro de 1986. Diário da República, I Série, Nº 22 de 27 de janeiro de 1988.

Ministério do Comércio e Turismo - Decreto-lei nº 466/88, de 15 de dezembro de 1988 extingue a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, o Instituto dos Produtos Florestais e o Instituto dos Têxteis. Diário da República, I Série, nº 288, de 15 de dezembro de 1988. p. 4947-4951.

Ministério da Saúde - Portaria nº 71/90, de 29 de janeiro de 1990 cria, no Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, o Centro de Estudos do Medicamento. Diário da República, I Série, Nº 24, de 29 de janeiro de 1990. p. 398-400.

Ministério da Saúde - Decreto-lei nº 81/90, de 12 de março de 1990 que regula a produção, autorização de introdução no mercado e distribuição de medicamentos genéricos. Diário da República, I Série, Nº 59, de 12 de março de 1990. p. 1138-1140.

Assembleia da República - Lei nº 48/90, de 24 de agosto. Lei de Bases da Saúde. Diário da República, I Série, nº 195, de 24 de agosto de 1990. p. 3452-3459.

Ministério do Comércio e Turismo - Decreto-lei nº 326/90, de 20 de outubro estabelece o regime de conclusão do processo de liquidação dos organismos de coordenação económica extintos pela Decreto-lei nº 466/88, de 15 de dezembro. Diário do Governo, I Série, nº 243. p. 4337-4338.

Ministério da Saúde - Decreto-lei nº 72/91, de 8 de fevereiro de 1991 que regula a autorização de introdução no mercado, o fabrico, a comercialização e a comparticipação de medicamentos de uso humano. Diário da República, I-A Série, Nº 33, de 8 de fevereiro de 1991. p. 618-634.

Ministério da Saúde - Portaria nº 258/91 de 30 de março de 1991 regulamenta a composição e funcionamento da Comissão Técnica de Medicamentos. Diário da República, Série I-B, Nº 74, de 30 de março de 1991. p. 1618-1619.

Ministério da Saúde - Portaria nº 259/91, de 30 de março de 1991 regulamenta o processo de revisão das especialidades farmacêuticas. Diário da República, Série I-B, Nº 74, de 30 de março de 1991. p. 1619-1620.

Ministério da Saúde - Decreto-lei nº 10/93, de 15 de janeiro aprova a Lei Orgânica do Ministério da Saúde. Diário da República, Série I-A, Nº 12, de 15 de janeiro de 1993. p. 126-129.

Ministério da Saúde - Decreto-lei nº 353/93, de 7 de outubro aprova a orgânica do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Diário da República, Série I-A, Nº 235, de 7 de outubro 1993. p. 5623-5631.

Ministério da Saúde - Portaria nº 72/96, de 7 de março aprova o novo Regulamento da Comissão Técnica de Medicamentos. Revoga a Portaria nº 258/91, de 30 de março. Diário da República, Série I-B de 7 de março de 1996. p. 460-463.

Ministério da Saúde - Decreto-lei nº 495/99, de 18 de novembro aprova a nova orgânica do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Diário da República, Série I-A, Nº 269, de 18 de novembro de 1999. p. 8189-8197.

Constituição da República Portuguesa. VII Revisão Constitucional (2005).

Ministério da Saúde - Decreto-lei nº 176/2006, de 30 de agosto estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, transpondo a Directiva nº 2001/83/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, bem como as Directivas nº 2002/98/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de janeiro, 2003/63/CE, da Comissão, de 25 de junho, e 2004/24/CE, ambas do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março e altera o Decreto-lei nº 495/99, de 18 de novembro. Diário da República, I Série, Nº 167 de 30 de agosto de 2006.

Ministério da Saúde - Decreto-lei nº 269/2007, de 26 de julho que aprova a orgânica do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Diário da República, 1ª série, nº 143, de 26 de julho de 2007. p. 4771-4777.

Legislação da UE e documentos conexos

Tratados

Tratados constitutivos e modificativos

Tratado que institui a Comunidade Europeia do Carvão e do Aço. Paris. 1951. Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/collection/eu-law/treaties-founding.html>.

Tratados que instituíram a Comunidade Económica Europeia e a Comunidade Europeia da Energia Atómica. Roma. 1957. Disponíveis em <http://eur-lex.europa.eu/collection/eu-law/treaties-founding.html>.

Acto Único Europeu. JO nº L169, de 29 de junho de 1987.

Tratado da União Europeia, assinado em Maastricht em 7 de fevereiro de 1992. JO nº C191, de 29 de julho de 1992, 1992.

Tratado de Amesterdão que altera o Tratado da União Europeia, os Tratados que instituem as Comunidades Europeias e alguns actos relativos a esses Tratados, de 2 de outubro de 1997. JO nº C340, de 10 de novembro de 1997, 1997.

Tratado de Lisboa que altera o Tratado da União Europeia e o Tratado que institui a Comunidade Europeia, assinado em Lisboa em 13 de dezembro de 2007. JO nº C306, de 17 de dezembro de 2007, 2007.

Tratados de adesão

Tratado de adesão da Espanha e de Portugal. JO nº L302, de 15 de novembro de 1985.

Legislação

Conselho - Directiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de janeiro de 1965 relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas. JO nº 369 de 09 de fevereiro de 1965. p. 18-22.

Conselho - Directiva 75/318/CEE do Conselho de 20 de maio de 1975 relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas. JO nº L147 de 09 de junho de 1975. p. 80-91.

Conselho - Directiva 75/319/CEE do Conselho, de 20 de maio de 1975 relativa á aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas. JO nº L147 de 09 de junho de 1975 p. 92-101.

Conselho - Decisão 75/320/CEE do Conselho, de 20 de maio de 1975 que institui um Comité Farmacêutico.

Conselho - Directiva 78/420/CEE do Conselho, de 2 de maio de 1978 de modificação da segunda Directiva 75/319/CEE relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas sobre especialidades farmacêuticas. JO nº L123 de 11 de maio de 1978. p. 26.

Conselho - Diretiva 83/570/CEE do Conselho, de 26 de outubro de 1983 de modificação das Diretivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relativas à

aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas sobre especialidades farmacêuticas. JO nº L332, de 28 de novembro de 1983. p. 205-214.

Conselho - Recomendação do Conselho 83/571/CEE, de 26 de outubro de 1983, relativa aos ensaios com vista à colocação no mercado das especialidades farmacêuticas. JO nºL332, de 28 de novembro de 1983 p. 215-236.

Conselho - Directiva 87/19/CEE do Conselho, de 22 de dezembro de 1986 que modifica a Directiva 75/318/CEE relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros sobre normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas. JO nº L15 de 17 de janeiro de 1987. p. 31-33.

Conselho - Directiva 87/21/CEE do Conselho, de 22 de dezembro de 1986 que altera a Directiva 65/65/CEE relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas. JO nº L15 de 17 de janeiro de 1987. p. 36-37.

Conselho - Directiva 87/22/CEE do Conselho, de 22 de dezembro de 1986 relativa à aproximação das medidas nacionais respeitantes à colocação no mercado dos medicamentos de alta tecnologia, nomeadamente dos resultantes da biotecnologia. JO nºL15, de 17 de janeiro de 1987. p. 38-41.

Conselho - Directiva 89/105/CEE do Conselho, de 21 de dezembro de 1988 relativa à transparência das medidas que regulamentam a formação do preço das especialidades farmacêuticas para uso humano e a sua inclusão nos sistemas nacionais de seguro de saúde. JO Nº L40, de 11 de fevereiro de 1989. p. 8-11.

Conselho - Directiva 89/341/CEE do Conselho, de 3 de maio de 1989, que altera as Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas. JO nº L142, de 25 de maio de 1989. p. 11-13.

Conselho - Diretiva 89/342/CEE do Conselho, de 3 de maio de 1989 que alarga o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE e que estabelecem disposições complementares para os medicamentos imunológicos que consistam em vacinas, toxinas ou soros e alergénios. JO nº L142 de 25 de maio de 1989. p. 14.

Conselho - Diretiva 89/343/CEE do Conselho, de 3 de maio de 1989 que amplia o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE e prevê disposições complementares para os medicamentos radio-farmacêuticos. JO nº L142, de 25 de maio de 1989. p. 16-18.

Conselho - Diretiva 89/381/CEE do Conselho, de 14 de junho de 1989 que alarga o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas e que prevê disposições especiais para os medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos. JO nº L181 de 28 de junho de 1989. p. 44-46.

Comissão Europeia - Diretiva 91/507/CEE da Comissão, de 19 de julho de 1991 que altera o anexo da Diretiva 75/318/CEE do Conselho, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos. JO nº L270, de 26 de setembro de 1991. p. 32-52.

Conselho - Directiva 92/25/CEE do Conselho de 31 de março de 1992 relativa à distribuição por grosso dos medicamentos para uso humano. JO nº L113 de 30 de abril de 1992. p. 1-4.

Conselho - Directiva 92/26/CEE do Conselho de 31 de março de 1992 relativa à classificação dos medicamentos para uso humano. JO nº L113 de 30 de abril de 1992. p. 5-7.

Conselho - Directiva 92/27/CEE do Conselho de 31 de março de 1992 relativa à rotulagem e bula dos medicamentos para uso humano. JO nº L113 de 30 de abril de 1992. p. 8-12.

Conselho - Diretiva 92/28/CEE do Conselho de 31 de março de 1992 relativa à publicidade dos medicamentos para uso humano. JO nºL113 de 30 de abril de 1992. p. 13-18.

Conselho - Directiva 92/73/CEE do Conselho, de 22 de setembro de 1992 que alarga o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE, relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes aos medicamentos e que estabelecem disposições complementares para os medicamentos homeopáticos. JO nºL297 de 13 de outubro de 1992. p. 8-11.

Conselho - Directiva 93/39/CEE do Conselho de 14 de junho de 1993 que altera as Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE respeitantes às especialidades farmacêuticas. JO nº L214 de 24 de agosto de 1993. p. 22-30.

Conselho - Directiva 93/40/CEE do Conselho de 14 de junho de 1993 que altera as Directivas 81/851/CEE e 81/852/CEE relativas à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes aos medicamentos veterinários. JO nº L 214 de 24 de agosto de 1993. p. 31-39.

Conselho - Diretiva 93/41/CEE do Conselho de 14 de junho de 1993 que revoga a Diretiva 87/22/CEE, relativa à aproximação das medidas nacionais respeitantes à colocação no mercado dos medicamentos de alta tecnologia, nomeadamente dos resultantes da biotecnologia. JO nº L214, de 24 de agosto de 1993. p. 40.

Conselho - Regulamento (CEE) Nº 2309/93 do Conselho de 22 de julho de 1993 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos.

Conselho - Regulamento (CEE) Nº 2309/93 do Conselho de 22 de julho de 1993 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos.

Comissão Europeia - Regulamento (CE) n° 540/95 da Comissão, de 10 de março de 1995, que institui medidas quanto à notificação de possíveis reacções adversas inesperadas e sem gravidade a medicamentos para uso humano ou veterinário autorizados em conformidade com o disposto no Regulamento (CEE) n° 2309/93 do Conselho que ocorram na Comunidade ou em países terceiros. JO n° L055 de 11 de março de 1995. p. 5-6.

Comissão Europeia - Regulamento (CE) n° 541/95 da Comissão, de 10 de março de 1995, relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos concedidas pelas autoridades competentes dos Estados-membros. JO n° L055 de 11 de março de 1995. p. 7-14.

Comissão Europeia - Regulamento (CE) n° 542/95 da Comissão, de 10 de março de 1995, relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos abrangidas pelo Regulamento (CEE) n° 2309/93 do Conselho. JO n° L055 de 11 de março de 1995. p. 15-21.

Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (CE) N° 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de dezembro de 1999 relativo aos medicamentos órfãos. JO n° L18 de 22 de janeiro de 2000. p. 1-8.

Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril de 2001 relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-membros respeitantes à aplicação das boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. JO n°L121 de 01 de maio de 2001. p. 34-44.

Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001 que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. JO n° L311 de 28 de novembro de 2001. p. 67-128.

Parlamento Europeu e Conselho - Decisão nº 1786/2002/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 23 de setembro de 2002 que aprova um programa de acção comunitária no domínio da saúde pública (2003-2008). JO nº L271 de 9 de outubro de 2002. p. 1-11.

Comissão Europeia - Regulamento (CE) nº 1084/2003 da Comissão de 3 de junho de 2003 relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários concedidas pelas autoridades competentes dos Estados-Membros. JO nº L159 de 27 de junho de 2003. p. 1-23.

Comissão Europeia - Regulamento (CE) Nº 1085/2003 da Comissão de 3 de junho de 2003 relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários no âmbito do Regulamento (CEE) nº 2309/93 do Conselho. JO nº L159 de 27 de junho de 2003. p. 24-45.

Comissão Europeia - Diretiva 2003/63/CE da Comissão de 25 de junho de 2003, que altera a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. JO nº L159 de 27 de junho de 2003. p. 46-94.

Conselho Europeu - Conclusões do Conselho de 22 de setembro de 2003 relativas ao reforço da competitividade da indústria farmacêutica de base europeia. . JO nº C250, de 18 de outubro de 2003.

Comissão Europeia - Diretiva 2003/94/CE da Comissão de 8 de outubro de 2003 que estabelece princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano. JO nº L262 de 14 de outubro de 2003. p. 22-26.

Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 que altera, em relação aos medicamentos tradicionais à base de plantas, a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código

comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. JO n°L 136 de 30 de abril de 2004. p. 85-90.

Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 que altera a Directiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. JO n°L136 de 30 de abril de 2004. p. 34-57.

Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2004/28/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 que altera a Diretiva 2001/82/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários. JO n°L136 de 30 de abril de 2004. p. 58-84.

Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (CE) n° 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos. JO n° L136, de 30 de abril de 2004. p. 1-51.

Comité Económico e Social Europeu - Parecer do Comité Económico e Social Europeu sobre a "Comunicação da Comissão ao Conselho, ao Parlamento Europeu, ao Comité Económico e Social e ao Comité das Regiões — Uma indústria farmacêutica mais forte de base europeia em benefício dos pacientes — Um convite à acção". JO n° C241, de 28 de setembro de 2004. p. 7-13.

Comissão Europeia - Regulamento (CE) n° 507/2006 da Comissão de 29 de março de 2006 relativo à autorização condicional de introdução no mercado de medicamentos para uso humano.

Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (CE) n° 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n° 1768/92, a Diretiva 2001/20/CE, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n° 726/2004. JO n°L378 de 27 de dezembro de 2006. p. 1-19.

Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (CE) N° 1902/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de dezembro de 2006 que altera o Regulamento (CE) n° 1901/2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico. JO n°L 378 de 27 de dezembro de 2006. p. 20-21.

Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (CE) N° 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho de 13 de novembro de 2007 relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n° 726/2004. JO n° L324 de 10 de dezembro de 2007. p. 121-137.

Comissão Europeia - Directiva 2009/120/CE da Comissão, de 14 de setembro de 2009, que altera a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano no que diz respeito aos medicamentos de terapia avançada. JO n° L242 de 15 de setembro de 2009. p. 3-12.

Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (UE) n° 1235/2010, de 15 de dezembro de 2010 altera, no que diz respeito à farmacovigilância dos medicamentos para uso humano, o Regulamento (CE) n° 726/2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos, e o Regulamento (CE) n° 1349/2007 relativo a medicamentos de terapia avançada. JO, n° L348, de 31 de dezembro de 2010. p. 1-16.

Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de dezembro de 2010 que altera, no que diz respeito à farmacovigilância, a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. JO n°L348 de 31 de dezembro de 2010. p. 74-99.

Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2011/62/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 8 de junho de 2011 que altera a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, para impedir a

introdução na cadeia de abastecimento legal, de medicamentos falsificados. JO n° L174, de 1 de julho de 2011. p. 74-87.

Comissão Europeia - Regulamento (UE) n° 712/2012 da Comissão de 3 de agosto de 2012 que altera o Regulamento (CE) n° 1234/2008 relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários. JO n° L209 de 4 de agosto de 2012. p. 4-14.

Parlamento Europeu e Conselho - Diretiva 2012/26/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2012 que altera a Diretiva 2001/83/CE no que diz respeito à farmacovigilância. JO n°L299 de 27 de outubro de 2012. p. 1-4.

Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (UE) n° 1027/2012 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2012 que altera o Regulamento (CE) n° 726/2004 no que diz respeito à farmacovigilância. JO n°L316 de 14 de novembro de 2012. p. 38-40.

Parlamento Europeu e Conselho - Regulamento (UE) n° 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE JO n°L158 de 27 de maio de 2014. p. 1-76.

Atos preparatórios

Commission of the European Communities - COM (79) 59 final. First Commission report to the Council on the functioning of the Committee for Proprietary Medicinal Products and its impact on the development of intra-Community trade.

Commission of the European Communities - COM (80) 149 final. Second Commission report to the Council on the functioning of the Committee for Proprietary Medicinal Products and its impact on the development of intra-Community trade (1979).

Commission of the European Communities - COM (81) 363 final. Third Commission report to the Council on the functioning of the Committee for Proprietary Medicinal Products.

Commission of the European Communities - COM (82) 787 final. Fourth Commission report to the Council on the functioning of the Committee for Proprietary Medicinal Products

Commission of the European Communities - COM (88) 143 final. Report from the Commission on the activities of the Committee for Proprietary Medicinal Products.

Comissão Europeia - COM (90) 283 final. Futuro Sistema de Livre Circulação de Medicamentos na Comunidade Europeia. Proposta de Diretiva (CEE) do Conselho que altera as Diretivas 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE respeitantes a especialidades farmacêuticas. Proposta de Diretiva (CEE) do Conselho que revoga a Diretiva 87/22/CEE relativa à aproximação das medidas nacionais relativas à colocação no mercado dos medicamentos de alta tecnologia, nomeadamente dos resultantes da biotecnologia. Proposta de Regulamento (CEE) do Conselho que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos. Proposta de Diretiva (CEE) do Conselho que altera as Diretivas 81/851/CEE e 81/852/CEE respeitantes aos medicamentos veterinários. JO nº C330, de 31 de dezembro de 1990.

Commission of the European Communities - COM (91) 39 final. Report from the Commission to the Council on the activities of the Committee for Proprietary Medicinal Products.

Commission of the European Communities - SEC (93) 771. Report on the Operation of the Committee for Proprietary Medicinal Products in 1991 and 1992.

Commission of the European Communitites - COM (93) 718 final. Communication from the Commission to the Council and the European Parliament on the outlines of an industrial policy for the pharmaceutical sector in the European Community.

Comissão Europeia - COM (98) 588 final. Comunicação da Comissão relativa ao mercado único dos medicamentos. Bruxelas 25 de Novembro 1998.

Comissão Europeia - COM (2001) 606 final, 23rd October 2001. Report from the Commission on the experience acquired as a result of the operation of the procedures for granting marketing authorisations for medicinal products laid down in Regulation (EEC) N° 2309/93, in chapter III of directive 75/319/EEC and chapter IV of directive 81/851/EEC. Report on the basis of Article 71 of Regulation (EEC) No 2309/93.

Commission of the European Communities - COM (2001) 404 final, 26th November 2001.

Comissão das Comunidades Europeias - COM (2003) 383 final. Comunicação da Comissão ao Conselho, ao Parlamento Europeu, ao Comité Económico e Social e ao Comité das Regiões. Uma indústria Farmacêutica mais forte de base europeia em benefício dos pacientes - um convite à acção.

European Commission - COM (2008) 666 final. Safe, Innovative and Accessible Medicines: a Renewed Vision for the Pharmaceutical Sector.

European Commission - COM (2009) 351 final. Executive Summary of the Pharmaceutical Sector Inquiry Report.

COM (2013) 443 final. Better Medicines for Children. From concept to reality. Progress report on the paediatric regulation (EC) n° 1901/2006.

Guideline on the definition of a potential serious risk to public health in the context of Article 29(1) and (2) of Directive 2001/83/EC. JO n°C133 de 08 de junho de 2006, 2006.

Anexos

Anexo I

Fotografia da fachada do laboratório da CRPQF.

Fonte: Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos - **Fabrico e importação de medicamentos especializados. Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados.** Lisboa: 1948, p.3.

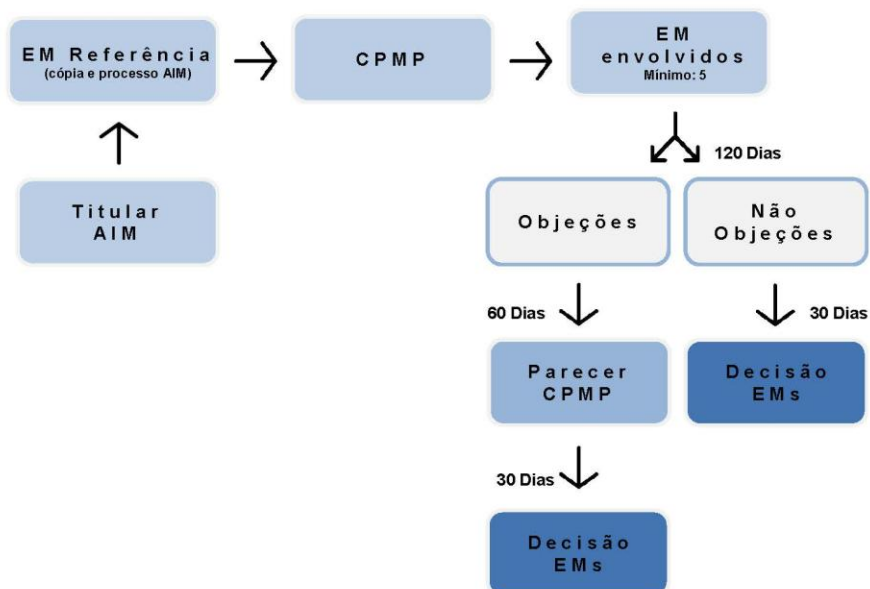


Anexo II

Esquema 1 - Procedimento CPMP ao abrigo da Diretiva 75/319/CEE.

Fonte: elaboração própria.

PROCEDIMENTO CPMP



Esquema 1: Procedimento CPMP ao abrigo da Diretiva 75/319/CEE(elaboração própria)

Anexo III

Formulário de notificação ao CPMP (1981).

Fonte: Commission of the European Communities - COM (81) 363 final. Third Commission report to the Council on the functioning of the Committee for Proprietary Medicinal Products.

ANNEXE III FORMULAIRE COMMUN DE NOTIFICATION DES DECISIONS NATIONALES

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
NOTIFICATION UNDER ARTICLE 33

State of origin _____

Product reference numbers _____

1. Name of the Product: _____

2. Name of the licence holder: _____

3. Qualitative and quantitative particulars in terms of its active ingredients

4. Pharmaceutical form _____

5. Method and route of administration _____

6. Notification only - copy to other Member States not required
(Product with established use)
Marketing Authorization granted: _____ Date _____

7. ^{DR} To be brought to the attention of other Member States.
Marketing Authorization granted _____ Other Action _____

Date _____ Date _____

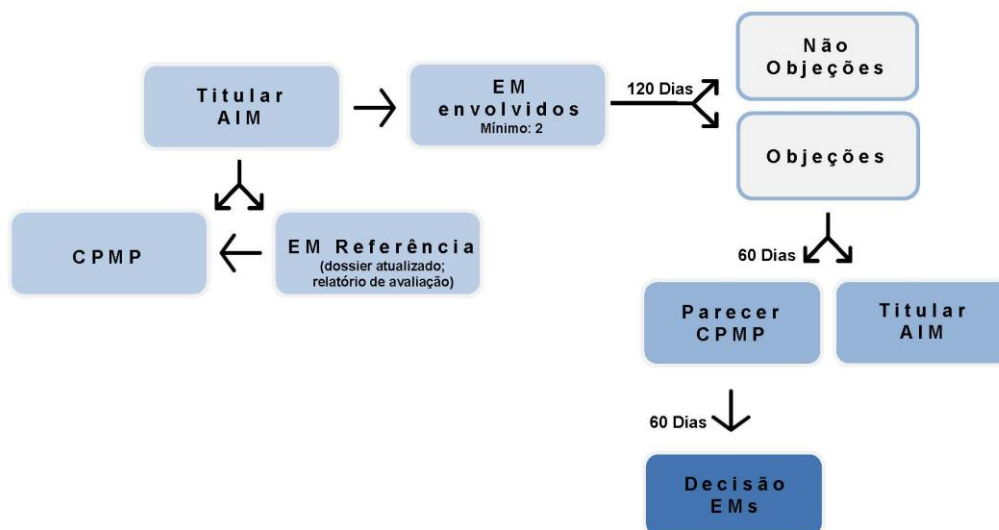
- | | |
|--|--|
| 1.1 <input type="checkbox"/> New drug substance, salt or ester | 2 <input type="checkbox"/> Refused |
| 1.2 <input type="checkbox"/> New route of administration | 3 <input type="checkbox"/> Revocation |
| 1.3 <input type="checkbox"/> New combination | 4 <input type="checkbox"/> Cancellation of 2 above |
| 1.4 <input type="checkbox"/> Major new use | 5 <input type="checkbox"/> Prohibition of supply
(Article 28) |
| 1.5 <input type="checkbox"/> New dosage form | 6 <input type="checkbox"/> Withdrawn from market
(Article 28) |
| 1.6 <input type="checkbox"/> Other | 7 <input type="checkbox"/> Cancellation of 5 above |
| 8. Reasons for action (where appropriate) | 8 <input type="checkbox"/> Cancellation of 6 above |

Anexo IV

Esquema 2 – Procedimento Multiestados ao abrigo da Diretiva 83/570/CEE.

Fonte: elaboração própria

PROCEDIMENTO MULTIESTADOS



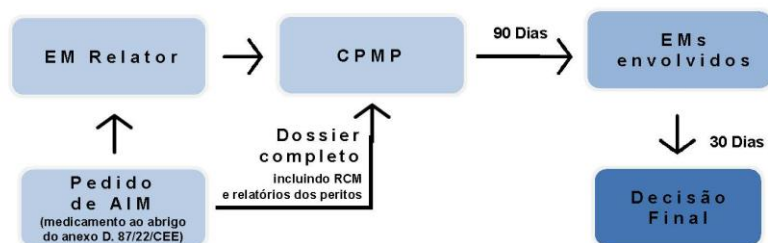
Esquema 2: Procedimento Multiestados ao abrigo da Diretiva 83/570/CEE (elaboração própria)

Anexo V

Esquema 3 - Procedimento de Concertação ao abrigo da Diretiva 87/22/CEE.

Fonte: elaboração própria.

PROCEDIMENTO DE CONCERTAÇÃO



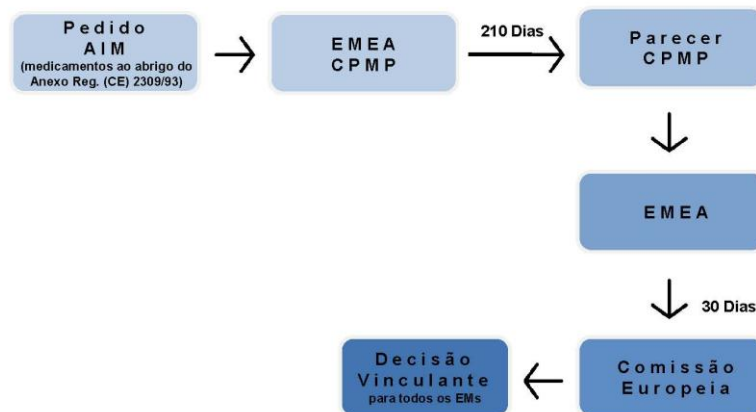
Esquema 3: Procedimento de Concertação ao abrigo da Diretiva 87/22/CEE (elaboração própria)

Anexo VI

Esquema 4 - Procedimento Centralizado ao abrigo do Regulamento (CEE) nº 2309/93.

Fonte: elaboração própria.

PROCEDIMENTO CENTRALIZADO



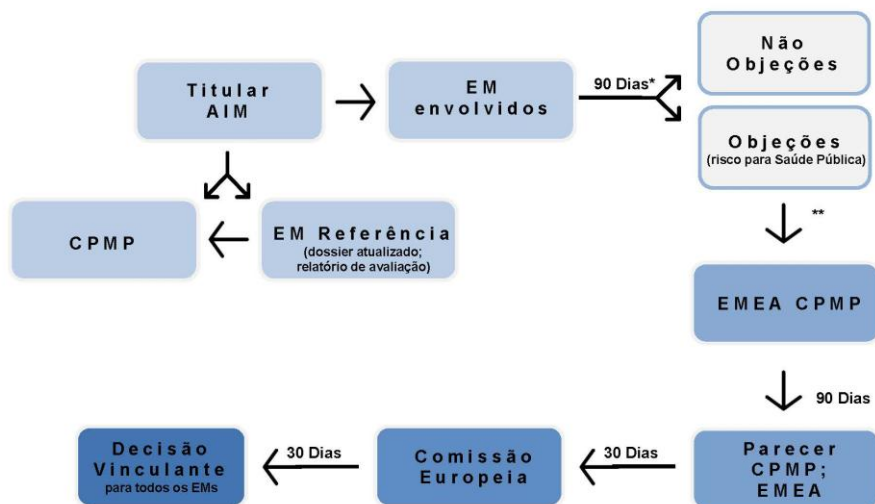
Esquema 4: Procedimento Centralizado abrigo do Reg. (CE) nº 2309/93 (elaboração própria)

Anexo VII

Esquema 5 – Procedimento de Reconhecimento Mútuo ao abrigo da Diretiva
93/39/CEE.

Fonte: elaboração própria.

PROCEDIMENTO DE RECONHECIMENTO MÚTUO



*Durante este período se houver divergências entre o(s) Em(s) tenta-se alcançar o consenso. Se esta tentativa falhar, segue o procedimento descrito.

**Neste momento o titular de AIM pode retirar o pedido do(s) Estado(s) membro(s) que levantou objeções, interrompendo o procedimento de arbitragem pelo CPMP

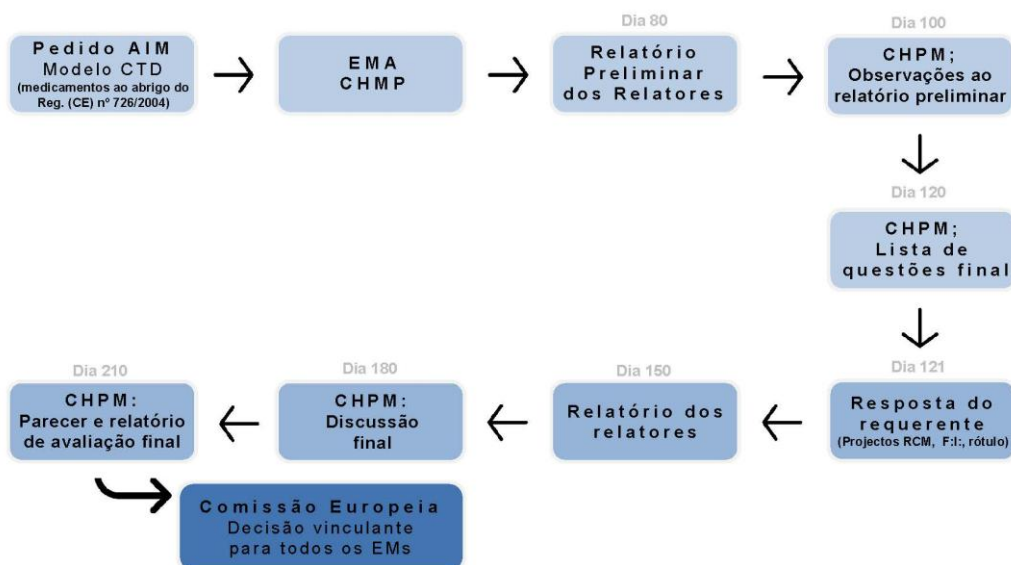
Esquema 5: Procedimento de Reconhecimento Mútuo ao abrigo da Diretiva 93/39/CEE (elaboração própria)

Anexo VIII

Esquema 6 - Procedimento Centralizado ao abrigo do Regulamento (CE) n° 726/2004.

Fonte: elaboração própria.

PROCEDIMENTO CENTRALIZADO



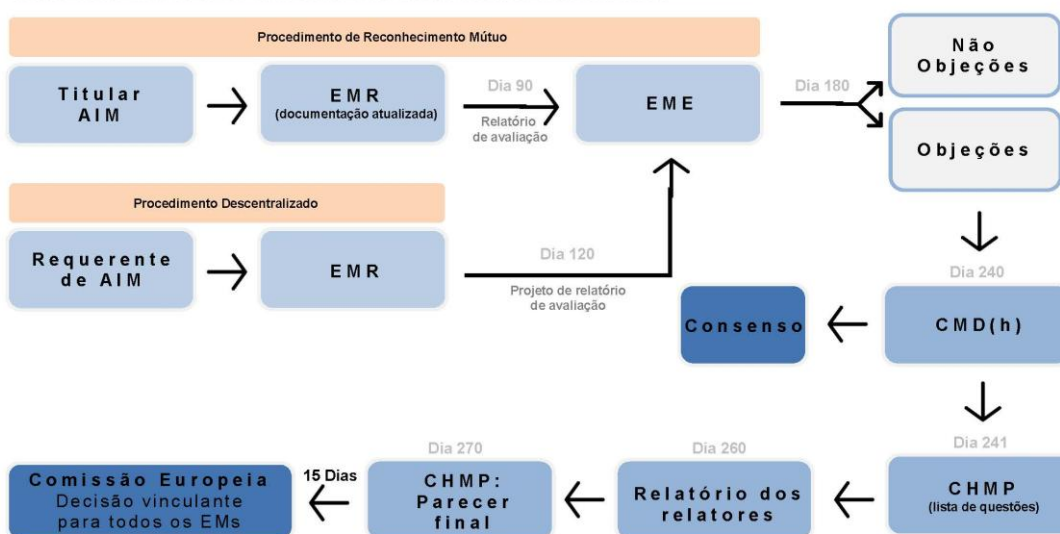
Esquema 6: Procedimento Centralizado abrigo do Regulamento(CE) nº 726/2004 (elaboração própria)

Anexo IX

Esquema 7 - Procedimento de Reconhecimento Mútuo/Descentralizado ao abrigo da
Diretiva 2004/27/CE.

Fonte: elaboração própria.

PROCEDIMENTO DE RECONHECIMENTO MÚTUO/DESCENTRALIZADO



Esquema 7: Procedimento de Reconhecimento Mútuo /Descentralizado ao abrigo da Diretiva 2004/27/CE (elaboração própria)