



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Luzia Alves Brás

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Drug Repurposing: Uma oportunidade para as empresas farmacêuticas nacionais” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. Paulo Carvalho, da Dra. Ana Andrade e do Professor Doutor António Augusto Miranda Lemos Romão Donato e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Luzia Alves Brás

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Drug Repurposing: Uma oportunidade para as empresas farmacêuticas nacionais” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. Paulo Carvalho, da Dra. Ana Andrade e do Professor Doutor António Augusto Miranda Lemos Romão Donato e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Ana Luzia Alves Brás, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015246020, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Drug Repurposing: Uma oportunidade para as empresas farmacêuticas nacionais” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de setembro de 2020.

Ana Luzia Alves Brás

(Ana Luzia Alves Brás)

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor António Donato por me ter proposto este desafio, pela sua disponibilidade ao longo da elaboração deste projeto e por me ter presenteado com a sua
confiança.

Agradeço ao meu orientador Dr. Paulo Carvalho por me ter recebido na Farmácia Santa Clara.

Agradeço ao Dr. Ricardo Andrade por me ter recebido na Owlpharma.

Para aqueles a quem um agradecimento nunca será suficiente. Aos meus pais e ao meu irmão Joel pela força, pelo carinho e por acreditarem sempre em mim. Obrigado por todo o amor!

Agradecimento final aos Professores da FFUC, pelos conhecimentos transmitidos, por estimularem o meu interesse nesta área e pela sua acessibilidade.

Índice

PARTE I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	6
1) Introdução	7
2) Farmácia de Santa Clara	8
3) Análise SWOT	9
4) Casos Clínicos.....	15
5) Conclusão.....	17
6) Referências Bibliográficas	18

PARTE II: Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento

Lista de Abreviaturas.....	19
1) Introdução	21
2) Owlpharma – Consulting, Lda.....	21
3) Análise SWOT	23
4) Conclusão.....	28
5) Referências Bibliográficas	29

PARTE III: “Drug repurposing: Uma oportunidade para as empresas farmacêuticas nacionais ”

Lista de Abreviaturas.....	31
Resumo.....	32
Abstract.....	33
1) Introdução.....	34
a. Esquematização do processo de drug repurposing.....	36
b. Metodologias computacionais, biológicas e experimentais	37
2) Colaborações no drug repurposing	38
3) Área emergente	40
4) Análise do drug repurposing.....	43
5) Desafios do drug repurposing.....	44
6) Perspetivas futuras	46
7) Conclusão.....	47
8) Referências Bibliográficas	50
9) Anexo I: Excerto de dados de ensaios clínicos	55

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



SANTA CLARA
farmácia



Sob a orientação do Dr. Paulo Carvalho

Lista de Abreviaturas

ADSE: Instituto de Proteção e Assistência na Doença

COVID-19: do inglês *Coronavirus Disease 2019*

DCI: Denominação Comum Internacional

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM: Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*

I) Introdução

A Unidade Curricular “Estágio Curricular” é parte integrante do Plano de Estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). Esta contempla um período de estágio necessário à obtenção do grau Mestre. No início do mesmo comecei a realizar o estágio em Farmácia Comunitária. Para além das competências teóricas e práticas adquiridas na instituição de ensino é importante destacar o papel do farmacêutico no desempenho da sua atividade, sendo estas proficiências bases iniciais imprescindíveis para o desencadear do estágio curricular.

Segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos ¹, o exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo primordial o doente. O n.º 1 do artigo 10.º deste código destaca que “A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança”. No artigo 36.º realça-se os deveres para com os utentes - “Nas relações com os utentes o farmacêutico deve observar a mais rigorosa correção, cumprindo escrupulosamente o seu dever profissional e tendo sempre presente que se encontra ao serviço da saúde pública e dos doentes”.

A escolha do local de estágio, a Farmácia Santa Clara, teve por base a sua localização e o número de vagas cedidas à FFUC. Esta encontra-se inserida numa superfície comercial, o que aumenta a afluência de pessoas, permitindo-me, assim, um maior contacto com diversos utentes. O facto de ter cedido apenas 2 vagas de estágio, potencia a experiência que se pode adquirir, pela possibilidade de um acompanhamento mais individualizado do estagiário.

Após uma breve apresentação da Farmácia Santa Clara segue-se uma análise SWOT do estágio concretizado. Uma análise SWOT, do inglês *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças), permite analisar determinado exercício, identificando os pontos fortes e fracos internos, assim como as oportunidades e ameaças externas.

2) Farmácia de Santa Clara

A Farmácia Santa Clara era a antiga Farmácia Duarte, tendo mudado a sua localização e o seu proprietário. O atual proprietário, o Dr. Paulo Carvalho, é também o Diretor Técnico da farmácia e é farmacêutico há 25 anos. A equipa da farmácia é constituída por 4 Farmacêuticos e 4 Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica. A missão da Farmácia Santa Clara é servir a população e melhorar a saúde pública.

Esta farmácia insere-se no Grupo Unica, distribuído de norte a sul do país. ² Dentro das 124 farmácias pertencentes a este grupo, a 17 de fevereiro de 2020, a Farmácia de Santa Clara era 5.^a em maior volume de compras e a 1.^a em rentabilidade total.

Tabela 1: Contextualização da Farmácia de Santa Clara.

Contextualização da Farmácia ³	
Localização	Rua Central da Mesura, 35-Edif. Intermarché, Lj. I Santa Clara
Horário de Funcionamento	9:00h-21:00h
Propriedade	Dr. Paulo Carvalho
Direção Técnica	Dr. Paulo Carvalho
Contactos	
Telefone	239445830
<i>E-mail</i>	farmasclara@gmail.com
<i>Website</i>	https://www.facebook.com/farmaciasantaclaracbr/

3) Análise SWOT

Tabela 2: Análise SWOT

 <p>FORÇAS</p> <ul style="list-style-type: none">- Recetividade e integração;- Planificação do estágio;- Localização da farmácia- Flexibilidade de horários;- Atendimento e contacto com o público;- Contacto com grande quantidade de entidades participadoras e sub-sistemas de saúde;- Serviços farmacêuticos, medição da pressão arterial e da glicémia;- Número de Estagiários;- Importância do Robot e Cashguard.	 <p>FRAQUEZAS</p> <ul style="list-style-type: none">- Reduzida atividade de manipulação de medicamentos;- Diversidade de genéricos;- Interpretação de receitas;- Proximidade dos balcões de atendimento.
 <p>OPORTUNIDADES</p> <ul style="list-style-type: none">- Participação em ações de formação;- Melhoria na interação com os utentes;- Desenvolvimento de competências;- Diferenciação dos serviços da farmácia;- Aconselhamento de produtos veterinários e contacto com as suas receitas.	 <p>AMEAÇAS</p> <ul style="list-style-type: none">- Dificuldade no aconselhamento de alguns produtos;- Medicamentos esgotados;- Dificuldade na associação do princípio ativo ao respetivo nome comercial;- Constantes pedidos de cedência de MSRM;- Pandemia da COVID-19.

➤ Recetividade e integração

A equipa constituída por 8 profissionais é diversificada, trabalha num ambiente de empatia e entendimento, com boa comunicação, transmite confiança e é flexível. Assim sendo, fui muito bem recebida, em primeiro lugar pelo meu orientador, o Dr. Paulo Carvalho e, de seguida, fui apresentada à equipa. Senti o apoio de toda a equipa e reconheço os enormes conhecimentos que me foram transmitidos.

➤ [Planificação do estágio](#)

O meu estágio começou pela realização de atividades de *back office* e pela observação de atendimentos. Na segunda semana de estágio já realizei atendimentos, sempre acompanhada com um elemento da equipa, até que me sentisse preparada para o fazer sozinha. Este é um ponto forte que destaco, pois por relatos de antigos colegas, sei que algumas farmácias só permitem o atendimento numa fase mais tardia, mas sinto que foi através da realização de atendimentos que adquiri a maioria dos conhecimentos.

➤ [Localização da farmácia](#)

A farmácia localiza-se numa superfície comercial, o que incrementa os seus clientes, permitindo uma experiência constituída por situações diversificadas.

➤ [Flexibilidade de horários](#)

Pelo horário alargado da farmácia a realização das horas de estágios foi facilitada, visto que era dada a oportunidade do estagiário gerir o seu horário.

➤ [Atendimento e contacto com o público](#)

Na minha ótica este é um ponto forte do estágio em Farmácia Comunitária, comparativamente com outras oportunidades de estágio que nos são fornecidas. Tenho imenso gosto em contactar com o público e considero esta uma forma de atuar como agente de saúde pública, visto que posso contribuir para a literacia em saúde dos utentes.

➤ [Contacto com grande quantidade de entidades participadoras e subsistemas de saúde](#)

Considero que seja do conhecimento geral uma grande entidade participadora, o Instituto de Proteção e Assistência na Doença (ADSE), contudo através do meu estágio tive contacto com muitas outras. Em seguida enumero alguns exemplos: Seguradoras Unidas, Militares e Bancários.

➤ [Serviços farmacêuticos, medição da pressão arterial e da glicémia](#)

Pela oferta em serviços farmacêuticos desta farmácia realizei diversas medições, que já nos tinham sido ensinadas na faculdade. Para além da oportunidade de ganhar experiência nestas atividades, estes serviços permitem criar uma relação entre o farmacêutico e o utente. No decorrer do estágio verifiquei que, muitas vezes, as

peessoas iam à farmácia todos os dias para fazer estas medições, no entanto o que procuravam era um pouco de companhia.

➤ Número de Estagiários

No meu período de estágio estive sempre com mais um estagiário, primeiro com uma colega da Escola Superior de Tecnologia de Saúde de Coimbra e, mais tarde, por uma colega de MICF. Na minha opinião a existência de mais um estagiário em nada prejudicou a minha aprendizagem, até pelo contrário, foi possível uma partilha de conhecimentos.

➤ Importância do Robot e Cashguard

A presença destas tecnologias na farmácia agiliza o trabalho e decresce a existência de pequenos erros. O *Robot* (sistema controlado por um computador que garante a preservação da qualidade dos medicamentos) armazena grande parte dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e alguns dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM). A introdução dos produtos no *Robot* requer 2 dados, o código nacional do produto e o prazo de validade, que permite ao *Robot* escoar em primeiro lugar os produtos com menor validade. A gestão do dinheiro também é informatizada pelo *Cashguard*. Este regista os movimentos efetuados e os seus operadores, minimizando erros e facilitando o fecho de caixa no final do dia.

➤ Reduzida atividade de manipulação de medicamentos

Pela diversidade de produtos no mercado, de formas farmacêuticas e de dosagens, a procura por medicamentos manipulados é cada vez menor. No entanto, esta ainda é a única solução para certas subpopulações para as quais não existem opções no mercado. Assim, considero que o único manipulado que realizei foi insuficiente para o desenvolvimento desta capacidade.

➤ Diversidade de genéricos

Os genéricos surgiram como alternativa terapêutica a medicamentos que outrora eram inovadores, diminuindo assim os custos para o doente. Apesar de esta ser uma vantagem, este é um mercado cada vez mais em expansão, existindo muitas marcas diferentes, o que dificultava, por vezes, a apresentação destes medicamentos aos doentes, pois não percebiam porque é que o mesmo medicamento tem tantas caixas diferentes e preços tão discrepantes.

➤ Interpretação de receitas

A transição para as receitas eletrónica está quase concluída, sendo que antes da pandemia da COVID-19, era objetivo das Autoridades de Saúde a sua retirada de circulação. Esta medida facilitaria muito o atendimento dos utentes, visto que, muitas vezes, as receitas não vêm corretamente preenchidas ou no modelo certo. Esta situação causa uma dicotomia, pois ou a farmácia não cede o medicamento ao doente, porque só com a receita válida a farmácia consegue receber o valor da comparticipação do medicamento, ou a farmácia cede o medicamento na modalidade de “venda suspensa”, tendo de ser o utente a pagar a percentagem comparticipada, que lhe será devolvida se trouxer uma receita válida.

➤ Proximidade dos balcões de atendimento

Por a Farmácia Santa Clara se encontrar em instalações recentes, a modernidade e qualidade do espaço é elevada, porém para possuir os 6 balcões de atendimento, que permitem um maior fluxo de utentes, perde-se muito a privacidade no atendimento. Esta é uma situação que a meu ver deveria ser retificada, pois acaba por ser desconfortável para o doente estar a expor a sua vida e, por vezes, inibe certas perguntas de diagnóstico, que se fossem feitas poderiam causar embaraço ao utente.

➤ Participação em ações de formação

No quotidiano da farmácia, em especial em farmácias que fazem grandes volumes de compras, muitas são as formações recebidas. Na Farmácia de Santa Clara tive a possibilidade de participar em inúmeras formações, nas quais nos era explicado o mecanismo de uma patologia, como o diagnosticar e técnicas de venda. Estas formações são muito importantes para quem está em início de carreira, sedento de conhecimento. Adicionalmente, as formações são um complemento interessante para todos os profissionais, pela nossa “obrigação” de atualização de conhecimentos e por facilitar o profissional a dispensar um MNSRM, em detrimento de outros. Estas formações são uma vantagem também para a vertente económica da farmácia, por potenciar a venda de produtos com maiores margens.

De destacar que ainda surgiu a oportunidade de ir a formações externas, a convite do Grupo Unica e da Pharma Nord.

➤ Melhoria na interação com os utentes

O estágio foi profícuo na melhoria de comunicação com os utentes, porque no atendimento temos de ter em consideração os utentes (as suas necessidades, o seu feitio, as suas convicções, entre outros aspetos), os objetivos da farmácia (apesar de o foco ser o utente, torna-se crucial para a viabilidade económica da farmácia, cruzar as necessidades do utente com a venda mais benéfica para a farmácia, nunca prejudicando o doente) e as obrigações legais e éticas do farmacêutico (como por exemplo, não ceder MSRM sem a apresentação da receita).

➤ Desenvolvimento de competências

A experiência do estágio permitiu evoluir muito a minha capacidade de trabalho no Sifarma 2000®. Em paralelo, aumentei os meus conhecimentos científicos, as minhas aptidões de comunicação e o manuseamento de outros programas, como por exemplo, o sistema que gere o *Robot*, bem como o programa do *Cashguard*. Adicionalmente, reforcei anteriores conhecimentos acerca dos cartões das Farmácias Portuguesas e aprendi a manusear um sistema que gere cartões de adesão, técnica explorada em muitas farmácias.

➤ Diferenciação dos serviços da farmácia

A Farmácia de Santa Clara prime pela sua inovação e modernidade com o objetivo de cativar um maior número de utentes. A farmácia tem um serviço de entregas ao domicílio (às terças-feiras e às sextas-feiras), o que aproxima o farmacêutico do utente, prestando uma maior comodidade a este (nomeadamente para doentes com dificuldades de deslocação). Para além disto, a farmácia fornece a oportunidade dos seus utentes terem consultas de podologia e nutrição.

➤ Aconselhamento de produtos veterinários e contacto com as suas receitas

O meu primeiro contacto com receitas veterinárias foi neste estágio. Uma das diferenças em relação às receitas para uso humano é que quando os animais estão a fazer medicação crónica, não necessitam de apresentar receita, desde que esta tenha ficado armazenada na farmácia para que se justifique outras cedências. Outra novidade neste estágio foi perceber que os animais fazem alguma da medicação utilizada em humanos, tal como o alopurinol (utilizado para o tratamento da leishmaniose canina).

➤ Dificuldade no aconselhamento de alguns produtos

No mercado farmacêutico, a diversidade de produtos e apresentações dificulta, por vezes, a um profissional em início de carreira a realização do aconselhamento mais completo. Quando se faz aconselhamento é importante ouvirmos as necessidades do utente e ir ao seu encontro, mostrando sempre segurança nas informações dadas e explicitando as vantagens da escolha de um produto em detrimento de outro.

Esta é uma dificuldade que diminui com a experiência, exigindo, no entanto, uma constante atualização por parte do farmacêutico.

➤ Medicamentos esgotados

Os medicamentos esgotados já não são uma problemática recente. Apesar de esta situação não poder ser resolvida pela farmácia, os utentes associam a falta de medicamentos na farmácia ao pouco empenho da farmácia para satisfazer as suas necessidades. Assim, é responsabilidade do profissional de saúde explicar a situação ao utente e fornecer outras opções de tratamento (quando possível) ou incentivar o doente a contactar o clínico com vista a uma substituição da terapêutica.

➤ Dificuldade na associação do princípio ativo ao respetivo nome comercial

Os medicamentos são nomeados com uma denominação comum internacional (DCI). Esta permite que um fármaco seja conhecido mundialmente pelo mesmo nome. A DCI é utilizada também para nomear genéricos. A DCI facilita a comunicação internacional, sendo mesmo a denominação utilizada nas aulas de Farmacologia. No entanto não abrange os nomes comerciais, que se tornam do conhecimento do farmacêutico através da experiência. Saber fazer esta associação é muito relevante, visto que, por vezes, os doentes dizem que querem um medicamento genérico referindo-se ao seu nome comercial. Assim, este conhecimento é essencial no decorrer dos atendimentos.

➤ Constantes pedidos de cedência de MSRM, sem a receita

A população está muito familiarizada com a ideia de que a farmácia é apenas um lugar de dispensa, considerando ser obrigatoriedade do farmacêutico fornecer o que lhe foi pedido. Muitas vezes, se lhes for negada a cedência, os utentes respondem “Vou buscar a outra farmácia e não volto cá” Compreensivelmente muitos utentes não têm a literacia em saúde que permita perceber o porquê de a dispensa requerer uma prescrição médica. É de conhecimento geral que muitas farmácias acabam por ceder ao pedido dos utentes, mas na minha opinião esta prática deveria ser mais escrutinada

pelas autoridades competentes, com vista a diminuir esta prática. Todos sabemos que esta prática é errada por vários motivos, contudo estas situações são pouco calculadas. De destacar, que a crise de resistência aos antibióticos está a emergir, sendo competência dos profissionais de saúde lutar contra este problema.

➤ Pandemia da COVID-19

A COVID-19 alterou a vida de todos nós e no contexto da farmácia comunitária não foi diferente. Numa fase inicial, a afluência de doentes à farmácia quase que duplicou, visto que todos queriam comprar paracetamol e ibuprofeno para ter em casa. Neste seguimento surgiu a necessidade de se começarem a ratear o número de caixas por pessoa, para que a medicação estivesse ao alcance de uma maior população. O mesmo se sucedeu com as máscaras e as embalagens de álcool a 70%, de álcool a 96% e de álcool gel. Mais tarde, a medicação começou a ficar esgotada nos armazenistas, tendo-se normalizado quando o país entrou em estado de emergência, o que levou a uma menor circulação de pessoas. Por medidas de segurança, os estágios da FFUC foram suspensos.

4) Casos Clínicos

Caso Clínico I

Um utente do sexo masculino dirigiu-se à farmácia com o intuito de procurar uma solução para o seu problema. O doente relatou ter diarreia e pediu Imodium Rapid®, pois tinha visto a publicidade na televisão.

Perante os sintomas relatados pelo doente, a cedência não deve ser logo feita, sem que primeiro se faça uma melhor avaliação da situação. Assim, fiz 3 questões ao utente:

1. É a única pessoa em casa com esse sintoma? “Sim”.
2. E desde quando? “Começou hoje de manhã”.
3. Tem febre ou notou mais alguma alteração em si? “Não”.
4. E vômitos teve? “Não”.
5. A sua diarreia é mais aquosa ou mais pastosa? “Mais para o pastoso”.

Atendendo às respostas dadas pelo utente, a dispensa de Imodium Rapid® pode ser realizada, visto que o doente não apresenta nenhum sintoma de diarreia bacteriana (diarreia mais aquosa, febre e vários membros da mesma família com esses sintomas). Aproveito para explicar ao doente que, caso comecem a surgir mais casos na família e outros sintomas, a

diarreia não deve ser parada, pois é uma forma do organismo libertar a bactéria. Claro que reforçaria a importância da hidratação oral. Em caso de persistência ou agravamento dos sintomas o doente deve consultar o seu médico assistente.

Caso Clínico 2

Uma utente do sexo feminino dirigiu-se à farmácia reportando os seguintes sintomas: “tenho andado com dores na barriga, é um estranho desconforto abdominal”. Quando defecava não havia alívio sintomático. Questionei a doente no sentido de procurar sintomas que dirigissem para a escolha da terapêutica mais correta:

1. Tem diarreia? “Não”.
2. Já vomitou? “Não, sinto náuseas, mas não consigo vomitar”.
3. Sente espasmos abdominais? “Sim”.
4. Tem algum problema de saúde? “Não”.
5. Faz alguma medicação habitualmente? “Não”.

A terapêutica que aconselhei foi o Buscopan® Compositum N (pelas suas propriedades antiespasmódica e analgésica) e o Antimetil® (um suplemento alimentar constituído por gengibre, indicado para o bem-estar do sistema digestivo, aliviando as náuseas).

Se os sintomas não melhorassem ou piorassem destaquei a relevância de procurar uma opinião médica.

Caso Clínico 3

Uma mãe dirige-se à farmácia com o seu filho de 18 meses. A senhora referiu “O meu filho tem tosse e a minha irmã disse-me que já utilizou um xarope para a tosse do meu sobrinho que tem três anos. O nome é Bisolvon®!”. Atendendo a estas informações questionei:

1. Há quanto tempo a criança tem tosse? “Começou ontem, mas não quero deixar arrastar a situação, ainda apanha uma infeção, queria esse xarope se faz favor!”
2. Sabe se é uma tosse seca ou produtiva? “Ai isso não sei.”
3. Para além da tosse a criança tem mais algum sintoma? - “Febre não tem, que eu medi ontem e hoje antes de vir para aqui.”
4. A tosse é muito frequente? “Não. Ainda está no início, mas é melhor tratar já disto.”
5. O bebé tem-se alimentado normalmente ou perdeu apetite? “Come bem, sempre foi um comilão, nisso nunca me deu problemas.”

Analisando os sintomas descritos, esta febre pode estar associada a uma constipação, pois não é muito frequente e não houve perda de apetite. A isto associa-se o facto de as crianças serem um grupo de risco. Como a criança tem menos de 2 anos tive de explicar à utente que o Bisolvon® Linctus Criança estava contraindicado. Em alternativa, sugeri o Bronchodual® que pode ser tomado a partir dos 12 meses. Este tanto pode ser utilizado caso se trate de uma tosse seca ou de uma tosse produtiva, sendo indicado quando a tosse está associada à constipação. Como medidas não farmacológicas sugeri o aumento da ingestão de líquidos e evitar a exposição ao frio. Expliquei ainda para não utilizar medicamentos que foram utilizados por outras crianças e, na eventualidade de o fazer, para estar atenta ao prazo de validade (mas sempre sublinhando que isto é uma má prática, pois sintomas semelhantes podem ter várias origens e devem ser avaliados por profissionais de saúde). Reforcei ainda que se os sintomas persistirem ou agravarem, o mais indicado seria apresentar a situação ao pediatra.

5) Conclusão

A farmácia é o primeiro sítio procurado pela maioria dos utentes quando surge algum sintoma, pela sua disponibilidade, proximidade, confiança, dedicação e competência. A farmácia é parte estratégica no sistema de saúde, integrando e articulando a rede de cuidados de saúde primários.⁴

Este estágio foi frutífero tanto em conhecimentos como experiências. A interação com o público e o papel interventivo que podemos ter na sua saúde são o que me apaixonou nesta área. Ingressei neste curso na perspectiva de me tornar uma agente de saúde pública e, com este estágio inferi que é numa farmácia de oficina que quero desempenhar este papel. Reconheço que existe um longo percurso pela frente, visto que os meus conhecimentos são a “ponta do iceberg” do muito que existe ainda para aprender e melhorar.

Não posso deixar de agradecer à excelente equipa que me acolheu, que me acompanhou e que me fez crescer tanto como pessoa, bem como profissional.

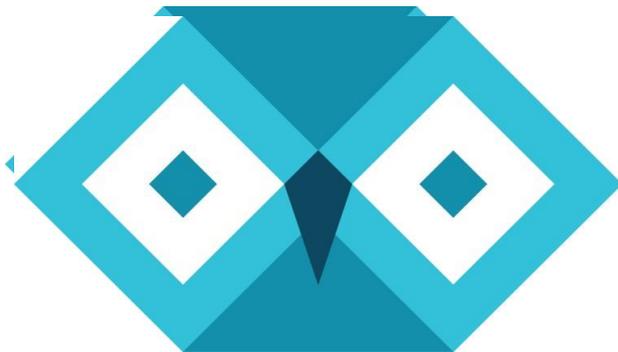
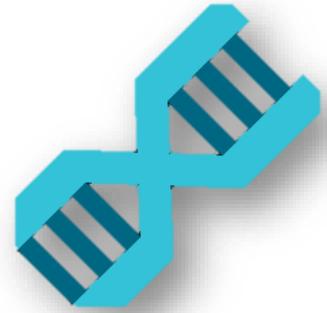
Por fim, destaco que o farmacêutico se distingue dos profissionais que apenas realizam a venda de MNSRM, não por também poder vender MSRMs, mas pelos seus conhecimentos e competências específicas. A prática diária de um farmacêutico é em prol do bem-estar do utente, sendo que o foco é o doente e não a patologia.

6) Referências Bibliográficas

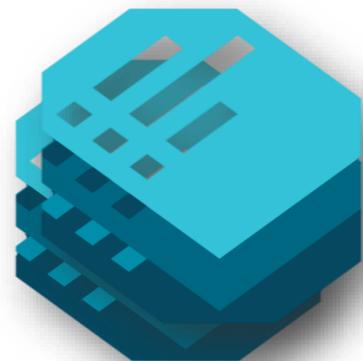
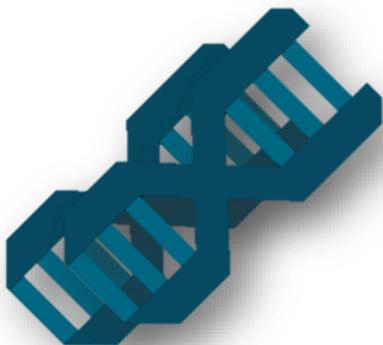
1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. (1998) 1–9.
2. UNICA – Compromissos. [Acedido a 01/06/2020]. Disponível em <https://www.unicafarma.pt/>
3. FARMÁCIAS DE SERVIÇO.NET – Farmácia de Santa Clara. [Acedido a 05/06/2020]. Disponível em: https://www.farmaciasdeservico.net/f/20060/Farmacia_Santa_Clara
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – Áreas profissionais: Farmácia Comunitária. [Acedido a 08/06/2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>

PARTE II

Relatório de Estágio em Assuntos Regulatórios do Medicamento



OWL
PHARMA CONSULTING



Lista de Abreviaturas

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

AR: Assuntos Regulamentares

CCDRC: Comissão de Coordenação e Desenvolvimento Regional do Centro

COVID-19: do inglês *Coronavirus Disease 2019*

CSI: *Core Safety Information*

CTD: *Common Technical Document*

EMA: *European Medicines Agency*

ERA: *Environmental Risk Assessment*

FI: Folheto Informativo

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

IPN: Instituto Pedro Nunes

MedDRA: *Medial Dictionary for Regulatory Activities*

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Owlpharma: Owlpharma – Consulting, Lda

QRD: *Quality Review of Documents*

RCM: Resumo das Caraterísticas do Medicamento

SMUH-ALTER: Sistema de gestão de Medicamentos de Uso Humano – submissão electrónica de pedidos de alteração aos termos de AIM

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

1) Introdução

No século XIII surgiram os boticários, que mais tarde se designariam por farmacêuticos. O boticário é um símbolo da Profissão Farmacêutica na área da Farmácia Comunitária. Na atualidade, o nosso país contabiliza mais de 15.000 farmacêuticos, que exercem em diversas áreas - Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica, Análises Clínicas, Assuntos Regulamentares [AR], entre outros.

De modo a complementar o meu percurso curricular decidi expandir a minha experiência para além da Farmácia Comunitária, envergando pela área dos Assuntos Regulamentares. Este interesse surgiu do contacto com a unidade curricular “Assuntos Regulamentares do Medicamento”.

A escolha do local de estágio apoiou-se em relatos de antigos colegas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). A Owlpharma – Consulting, Lda. (Owlpharma) foi-me referenciada, tanto pelas competências que passa aos seus estagiários, como pela sua equipa jovem e integradora. Adicionalmente a estes pareceres, a sua localização facilitou a escolha, permitindo continuar em Coimbra no decorrer do estágio.¹

O ano de 2020 foi marcado pela pandemia da COVID-19, o que condicionou os portugueses a um período de quarentena em casa e impulsionou o teletrabalho. Decorrente de uma melhoria das circunstâncias, foi possível iniciar o estágio na Owlpharma, permanecendo fisicamente nos escritórios da empresa, mas também realizando parte das tarefas que me foram sendo atribuídas em teletrabalho. O estágio decorreu entre 8 de junho de 2020 e 7 de setembro de 2020, sob a orientação da Dra. Ana Margarida Andrade.

Após uma breve apresentação da Owlpharma segue-se uma análise SWOT do estágio concretizado. Uma análise SWOT, do inglês *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças), permite analisar determinado exercício, identificando os pontos fortes e fracos internos, assim como as oportunidades e ameaças externas.

2) Owlpharma – Consulting, Lda.

A Owlpharma foi fundada no final do ano de 2013 com incubação no Instituto Pedro Nunes (IPN), uma incubadora de empresas que promove a inovação e o estabelecimento de uma ligação entre o meio científico e o tecido empresarial.²

Esta empresa desenvolve a sua atividade no âmbito da indústria farmacêutica, nomeadamente na área de medicamentos, dispositivos médicos e de produtos de saúde, em

articulação com as autoridades competentes, em conformidade com a legislação atualmente em vigor, tanto na vertente nacional, bem como a nível internacional. A estrutura da Owlpharma está subdividida em 4 departamentos: AR, Garantia de Qualidade, Farmacovigilância e departamento Médico e Científico, através dos quais se encontram distribuídos os seus 29 colaboradores.

Desde a sua fundação até à atualidade a Owlpharma encontra-se em crescimento, tendo sido reconhecida com o Prémio “Empresa Gazela”, em maio de 2019, pela Comissão de Coordenação e Desenvolvimento Regional do Centro (CCDRC). O termo “Empresa Gazela” distingue empresas jovens (idade igual ou inferior a cinco anos no início do período de observação) e com elevados ritmos de crescimento, sustentados ao longo do tempo.³

Tabela I: Contextualização da Owlpharma

Contextualização da Owlpharma⁴	
Localização do escritório*	Avenida da Guarda Inglesa, n.º 79, RC/C 3040-193 Coimbra Portugal
Horário de funcionamento	9:00h-18:00h
Diretores Executivos	César Gonçalves Ricardo Andrade
Contactos	
Telefone	239 781 014
<i>E-mail</i>	owlpharma@owlpharma.pt
<i>Website</i>	https://www.owlpharma.pt/

* A Owlpharma dispõe também de um escritório em Lisboa.

3) Análise SWOT

A análise SWOT avalia o ambiente interno, ou seja, os fatores nos quais é possível interferir, e o ambiente externo, que agrega os fatores sobre os quais não se pode interferir.

 FORÇAS <ul style="list-style-type: none">- Integração na equipa;- Diversidade das tarefas realizadas;- Responsabilidade e autonomia;- <i>Feedback</i> sobre as tarefas realizadas.	 FRAQUEZAS <ul style="list-style-type: none">- Trabalho diário dependente das necessidades e dos projetos alocados pelos clientes;- Trabalho quase exclusivo ao computador;- Conhecimentos da língua inglesa.
 OPORTUNIDADES <ul style="list-style-type: none">- Possibilidade de realizar estágio em AR;- Formações iniciais aquando da integração na empresa;- Desenvolvimento de competências;- Conhecimento do mercado farmacêutico e os seus mecanismos;- Treino de competências (linguísticas, informáticas, bibliográficas).	 AMEAÇAS <ul style="list-style-type: none">- Bases adquiridas pelas unidades curriculares;- Termos técnicos;- Pandemia de COVID-19.

➤ Integração da equipa

No primeiro dia de estágio foram-nos dadas a conhecer as instalações da empresa, os diferentes departamentos e a sua equipa. A equipa é constituída exclusivamente por farmacêuticos. Este grupo é jovem e motivado, demonstrando-se sempre disponível para esclarecer dúvidas e realizar críticas construtivas acerca do nosso trabalho.

Infelizmente, a pandemia da COVID-19 teve repercussão nos contactos estabelecidos, uma vez que devido ao distanciamento social a recomendação é o teletrabalho. Portanto, somente uma parte reduzida da equipa da Owlpharma estava no escritório, tendo existido uma reduzida interação interpessoal.

➤ Diversidade das tarefas realizadas:

Os objetivos gerais das tarefas realizadas são a uniformização e harmonização da documentação de medicamentos, o que a nível regulamentar facilita a organização e a gestão da informação, agilizando os processos posteriores.

Em seguida são apresentadas algumas das tarefas realizadas:

- Preparação de alterações aos termos da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) (Dossier, *Cover Letter* e Formulário) e submissão das mesmas através da plataforma *online* do INFARMED (SMUH-ALTER - Sistema de gestão de Medicamentos de Uso Humano - submissão electrónica de pedidos de alteração aos termos de AIM);
- Realização de comparações entre o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de um medicamento genérico, o RCM do medicamento de referência e o CSI (*Core Safety Information*) preparado pelo cliente;
- Elaboração e revisão de RCM, FI (Folheto Informativo) e Rotulagem, de acordo com o *Quality Review of Documents* (QRD);
- Revisão de artes gráficas de RCM, FI e Rotulagem;
- Tradução de RCM e FI de inglês para português;
- Preparação de um protocolo para de dispensa exclusiva em farmácia;
- Leitura e análise de vários artigos e publicações (pesquisa internacional e nacional) com vista à recolha de informações de Farmacovigilância;
- Organização de um *Common Technical Document* (CTD) de acordo com a nomenclatura exigida;
- Colaboração na preparação de um *Environmental Risk Assessment* (ERA).

➤ Responsabilidade e autonomia

Após as formações que me foram dadas, começaram-me a ser distribuídas tarefas. No início de cada tarefa era dada uma breve introdução, explicando o objetivo da mesma e como esta deveria ser desempenhada. A partir deste momento, tinha autonomia total na realização da tarefa, sendo previamente informada da data em que esta deveria estar concluída.

Pela equipa recetiva e disponível que encontrei, que desde o primeiro dia demonstrou confiança nas minhas capacidades, foi possível criar uma rotina de trabalho, gerindo o nosso tempo e inculcando-nos responsabilidade.

➤ Feedback sobre as tarefas realizadas

No final de cada tarefa realizada, sempre que a equipa considerava relevante, eram-me dadas pequenas notas e conselhos, com vista a corrigir alguns erros e a otimizar o meu trabalho. As críticas foram sempre construtivas, dando-me ainda mais confiança para a realização das tarefas e permitindo-me errar para aprender.

➤ Trabalho diário dependente das necessidades dos clientes

A Owlpharma, como uma empresa de consultoria, tem parte das suas atividades dependentes das necessidades do cliente. O objetivo da empresa é ir ao encontro das necessidades dos clientes, oferecendo-lhes soluções. Logo, o trabalho era estruturado em função dos prazos, mas, por vezes, surgiam alterações por aparecerem tarefas mais urgentes. Esta instabilidade no curso de trabalho foi minimizada ao máximo pela equipa, para melhorar o meu desempenho. Para além disto, em certos períodos, não existiam tarefas para elaborar, sendo necessário aguardar pelas necessidades dos clientes. De forma a otimizar o meu tempo, nesse período era-me permitido investigar, esclarecer dúvidas ou desenvolver tarefas exteriores ao estágio, como por exemplo a realização da monografia.

➤ Trabalho quase exclusivo ao computador

Cada vez mais a nossa sociedade depende de meios informáticos para o desempenho das mais diversas funções. No entanto, nos AR e na Farmacovigilância o trabalho é exclusivamente realizado ao computador, pois toda a informação está informatizada. O trabalho sistemático ao computador, para além de fomentar um estilo de vida sedentário, torna-se mais cansativo em termos visuais.

➤ Possibilidade de realizar estágio em AR

A unidade “Estágio Curricular” contempla o estágio obrigatório em farmácia de oficina, dando a oportunidade aos alunos de alargarem as suas capacidades na ciência do medicamento ao possibilitar a realização adicional de um estágio curricular noutra área. A Owlpharma, com o estágio que nos proporciona, possibilita o conhecimento tanto da área dos AR, como da área da Farmacovigilância. Assim, nesta empresa considero que me foi dada uma oportunidade ainda mais completa do que aquela que idealizava.

➤ Formações iniciais e contínuas

Inevitavelmente, ao começar o meu estágio, os meus conhecimentos eram muito restritos, visto que esta é uma área muito específica e com termos próprios. Neste sentido,

elementos de diferentes departamentos da equipa forneceram-me formação em diversas áreas, contextualizando-as, explicitando quais as principais tarefas e como as elaborar. Adicionalmente, foram-nos fornecidas ferramentas para complementar algumas falências no meu conhecimento.

Em seguida são enumeradas as formações realizadas:

- Formação inicial em Farmacovigilância pelo Dr. Ricardo Andrade;
- Formação anual em Farmacovigilância pela Dra. Sara França;
- Formação inicial em AR pelo Dr. Duarte Jesus;
- Formação inicial sobre elaboração/revisão de textos, nomeadamente de QRD e sobre questões a considerar em traduções, dada pela Dr. Rita Agrela;
- Formação inicial na Elaboração de CSI pelo Dr. Frederico Nunes;
- Formação inicial em Pesquisa de Literatura pela Dra. Mariana Rocha.

➤ Conhecimento do mercado farmacêutico e os seus mecanismos

Ao sair da faculdade, pouco é o nosso conhecimento do mercado de trabalho, especialmente em áreas tão específicas. Apesar de existir um contacto prévio com o RCM e o FI de medicamentos, eram-me desconhecidas as regras para as elaborações dos mesmos, as constantes atualizações que sofriam e a responsabilidade por parte das entidades que se responsabilizam pela sua realização. Quanto às rotulagens, como as das imensas caixas que já me tinham passado pelas mãos no estágio de Farmácia de Oficina, desconhecia que existia uma estrutura para as mesmas, que obedece às exigências da Autoridade nacional do Medicamento (INFARMED) e da Autoridade Europeia (*European Medicines Agency* [EMA]).

Neste estágio foi-me possível perceber os exigentes critérios por trás da aprovação de um medicamento, os processos exigidos, as especificações necessárias e a documentação requerida.

➤ Treino de competências (linguísticas, informáticas, bibliográficas)

Para o desenvolvimento de tarefas no decorrer deste estágio, as competências linguísticas, informáticas e bibliográficas eram fundamentais. Assim, no decorrer deste período foi-me possível treinar diariamente diversas aptidões que considero essenciais para o meu futuro profissional.

Para o desempenho das tarefas no estágio o conhecimento da língua inglesa é essencial. O trabalho nesta área requer a comunicação com autoridades nacionais e internacionais, sendo que esta se realiza numa língua internacional, minimizando o tempo em traduções.

Adicionalmente, os formulários a preencher, as informações a trabalhar e os programas utilizados, requerem um conhecimento da língua inglesa semelhante ao da língua portuguesa, o que agiliza a elaboração das tarefas que, muitas vezes, exigem a utilização das duas línguas ao mesmo tempo.

Ao trabalhar todo o dia em inglês considero que evoluí bastante nesta língua, principalmente em termos científicos. Paralelamente, o meu vocabulário científico em português foi alargado.

Para realizar as pesquisas nacionais e internacionais essenciais para este estágio, evoluí as minhas competências de pesquisa, tanto em termos técnicos, como em terminologias específicas. Em adição, melhorei o meu conhecimento acerca de ferramentas de pesquisa, como o PubMed e o dicionário *Medial Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).

Como a realização das tarefas era exclusivamente informática, aumentei o meu desempenho em ferramentas do *Microsoft Office*, como o *Microsoft Word*[®] e o *Microsoft Excel*[®] e no *Portable Document Format* (PDF). Além disto, foi-me possível contactar com o Sistema de gestão de Medicamentos de Uso Humano - submissão electrónica de pedidos de alteração aos termos de AIM (SMUH-ALTER) do INFARMED, para submeter alterações aos termos de AIM.

➤ Bases adquiridas pelas unidades curriculares

O MICF é um curso muito versátil e diversificado, o que possibilita aos seus alunos um leque de opções quanto ao seu futuro profissional. Deste modo, o curso está construído de forma a fornecer conhecimentos em todas as áreas, mas particulariza habilitações mais direcionadas para a Farmácia de Oficina, visto que é neste setor que se encontra o maior número de farmacêuticos.

No decorrer do curso foram lecionadas três unidades curriculares essenciais para o desenvolvimento de competências para a realização deste estágio: Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares e Garantia da Qualidade. Apesar de reconhecer a dificuldade em formar alunos especialistas em todas as áreas, penso que as unidades curriculares opcionais desde o primeiro ano seriam uma boa forma de colmatar esta problemática, por permitir aos alunos selecionar as áreas pelas quais têm maior interesse e por reconhecer a importância das mesmas no 4.º e 5.º ano.

➤ Termos técnicos

O desconhecimento de determinados termos técnicos, aplicados à área dos AR em certos momentos dificultou muito as traduções, no entanto com a experiência, esta tarefa tornou-se uma oportunidade para alongar o pouco vocabulário técnico que conhecia.

➤ Pandemia da COVID-19

O aparecimento desta pandemia alterou muitas coisas no nosso quotidiano, extravasando para a vida profissional. Pelo decorrer desta pandemia, o meu estágio acabou por atrasar uma semana, para permitir uma melhor organização interna da empresa para me receber, visto que até então se encontravam totalmente em teletrabalho. Adicionalmente, o contacto e confraternização com a equipa foi bastante diminuto, em virtude dos protocolos de segurança necessários para a saúde de todos. No entanto, apesar dos pontos negativos, foi-me possível experimentar a modalidade de teletrabalho, que nesta área é viável. Durante todo o processo de teletrabalho, o meu estágio continuou a ser cuidadosamente acompanhado e diminuíram-se os perigos inerentes a este período pandémico.

4) Conclusão

A área dos AR inclui os processos de desenvolvimento, registo, acesso ao mercado, informação, apoio aos profissionais de saúde e monitorização da utilização dos medicamentos, dispositivos médicos, suplementos alimentares e cosméticos. Com este estágio reconheci os exigentes padrões de segurança impostos pelas Autoridades de Saúde, especialmente no setor farmacêutico.⁵

Este estágio alargou o meu horizonte quanto à função do farmacêutico como agente de saúde pública. Com ele foram-me transmitidos valores importantes que levo para a minha vida profissional, tais como autonomia, responsabilidade e interajuda. Para além destas competências humanísticas que diferenciam um bom profissional de um mau profissional, carrego comigo todos os ensinamentos. Sei que muito do que aprendi nesta empresa, com esta equipa pode ser-me útil em qualquer área que trabalhe. Retirei bastantes lições dos meus erros e das suas repercussões, sentido que isto me moldou para o futuro profissional.

Por fim, resta-me agradecer o quão incansável esta equipa foi durante estes três meses. Espero encontrar no meu futuro profissional a confiança que aqui me foi depositada, bem como a autonomia e a liberdade, sempre suportadas por um enorme sentido de responsabilidade.

5) Referências Bibliográficas

1. VALOR DO FARMACÊUTICO – Valor do farmacêutico. [Acedido a 09/09/2020]. Disponível em: <http://www.valordofarmaceutico.com/>
2. INSTITUTO PEDRO NUNES – O IPN. [Acedido a 09/09/2020]. Disponível em: <https://www.ipn.pt/>
3. COMISSÃO DE COORDENAÇÃO E DESENVOLVIMENTO REGIONAL DO CENTRO (CCDRC) – Empresas Gazela 2018. [Acedido a 09/09/2020]. Disponível em: http://www.ccdrc.pt/index.php?option=com_docman&view=download&alias=4633-empresas-gazela-2018&category_slug=2019-1&Itemid=739
4. OWLPHARMA- Team. [Acedido a 09/09/2020]. Disponível em: <https://www.owlpharma.pt/>
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – Áreas profissionais: Assuntos Regulamentares. [Acedido a 09/09/2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/assuntos-regulamentares/>

PARTE III

“Drug repurposing: Uma oportunidade para as empresas farmacêuticas nacionais”



Lista de Abreviaturas

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

COVID-19: doença que é provocada pela infecção por coronavírus

DR: *Drug Repurposing*

FDA: *Food and Drug Administration*

FMI: Fundo Monetário Internacional

I&D: Investigação e Desenvolvimento

MERS-CoV: coronavírus gerador da síndrome respiratória do Médio Oriente

NCATS: Centro Nacional de Ciências Translacionais Avançadas

PIB: Produto Interno Bruto

SARS-CoV: coronavírus gerador da síndrome respiratória aguda grave

SARS-CoV-2: coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave

Resumo

Por *drug repurposing* (DR) entende-se o recurso a fármacos já aprovados para determinada patologia, com o intuito de identificar novas propriedades, direcionando-os para uma nova indicação terapêutica. Pela existência de dados de segurança, esta abordagem beneficia de custos mais reduzidos e de intervalos de tempo mais curtos. Desta forma, combinam-se medicamentos para criar um tratamento com eficácia superior, comparativamente, ao seu uso em monoterapia, ou investigam-se novos mecanismos de ação. Desta investigação surgem novas indicações terapêuticas, normalmente, na mesma classe farmacológica.

Com o intuito de avaliar a hipótese do DR poder ser uma oportunidade para as empresas farmacêuticas nacionais, analisou-se o benefício de colaborações entre organizações, identificou-se uma área emergente e ponderou-se as suas vantagens e desvantagens, bem como os passos futuros a executar.

Em 2020, a doença que é provocada pela infeção por coronavírus (COVID-19) tornou-se uma ameaça à saúde pública, a nível mundial. Por este motivo, emergiu a necessidade de uma vacina e / ou um medicamento para que a transmissão da doença estagnasse e para combater a mortalidade que lhe está associada. Nas circunstâncias atuais, o DR surge como alternativa para avançar de forma fugaz na procura por uma solução para travar esta pandemia, ao contrário do que aconteceu com outras antecedentes. Esta ferramenta tem custos reduzidos associados, pelo que pode ser considerada uma oportunidade de investimento por parte das empresas farmacêuticas nacionais.

De notar que apesar da existência de inúmeros benefícios, ainda se encontram barreiras por ultrapassar, tais como ampliar as propostas de financiamento, simplificar a conjuntura regulamentar e identificar métodos que minimizem erros fortuitos.

Palavras-Chave: *Drug Repurposing*; Empresas; Oportunidade; COVID-19; Investigação.

Abstract

Drug repurposing (DR) means the use of drugs already approved for a given pathology, to identify new properties, directing them to a new therapeutic indication. Due to the existence of safety data, this approach benefits from lower costs and shorter time intervals. In this way, drugs are combined to create a treatment with superior efficacy, compared to its use in monotherapy, or new mechanisms of action are investigated. From this research new therapeutic indications usually arise in the same pharmacological class.

In order to evaluate the hypothesis that DR may be an opportunity for national pharmaceutical companies, the benefit of collaborations between organizations was analysed, an emerging area was identified and its advantages and disadvantages were pondered, as well as the future steps to be taken.

In 2020, the disease caused by coronavirus infection (COVID-19) became a threat to public health worldwide. For this reason, the need for a vaccine and/or a drug has emerged to stagnate the transmission of the disease and to combat the mortality associated with it. In the current circumstances, DR emerges as an alternative to move forward fleetingly in the search for a solution to stop this pandemic, unlike what happened with other precedents. This tool has low associated costs and can therefore be considered an investment opportunity by national pharmaceutical companies.

It should be noted that despite the existence of numerous benefits, there are still obstacles to be overcome, such as extending funding proposals, simplifying the regulatory conjecture, and identifying methods to minimise fortuitous errors.

Keywords: *Drug Repurposing; Companies; Opportunity; COVID-19; Investigation.*

I) Introdução

Diversos são os termos que podem ser utilizados e incluídos no conceito de *Drug Repurposing* (DR) (terminologia internacional) ou Reposicionamento (terminologia nacional), tais como *therapeutic switching*, *drug repurposing*, *drug retasking*, *drug reprofiling*, *repositioning*, *reprofiling*, *indication expansion*, *indication shift* ou *rediscovering*.^{1, 2, 3}

O DR define-se pelo “Estudo de medicamentos já aprovados, para tratar uma doença ou condição, verificando a sua segurança e eficácia no tratamento de outras patologias”, segundo o Centro Nacional de Ciências Translacionais Avançadas (NCATS).⁴

O Reposicionamento expande as potenciais indicações de fármacos que já entraram no mercado, por identificação de novas propriedades moleculares, impulsionando a descoberta de novas terapias, amenizando o custo e os riscos da investigação, bem como o tempo despendido.^{5, 6, 7}

A investigação de forma tradicional, designada por I&D (Investigação e Desenvolvimento), tende a procurar moléculas que ajam sobre alvos específicos, em determinadas patologias, seguindo o modelo uma molécula, um alvo, uma doença. Isto caracteriza um processo de tentativa e erro que se torna muito lento e dispendioso. Em alternativa, o processo de DR relaciona-se com a “promiscuidade” de um fármaco e com o conceito da polifarmacologia, “uma molécula para múltiplos alvos”, que se sustenta no facto do fenótipo de uma patologia ser fruto de vários genes, o que torna a combinação de fármacos uma via para o aumento da efetividade terapêutica.^{5,8,9} A “promiscuidade farmacológica” é a propriedade que permite a uma molécula atuar em múltiplos alvos e exibir efeitos farmacológicos distintos.

O desenvolvimento de um novo medicamento, através de I&D, demora cerca de 13 anos e custa entre 1 e 2 mil milhões de dólares, apesentando uma taxa de sucesso de apenas 55%, que se pode justificar tanto pela imprevisibilidade do ciclo de vida de uma molécula,^{4, 8, 10} como pelo facto de os ensaios clínicos serem direcionados, dificultando a deteção de potenciais indicações terapêuticas.¹¹ Este processo torna-se intolerável para muitas empresas na indústria farmacêutica, especialmente para empresas recentes e mais pequenas.⁴

O DR suscita menos preocupações de segurança, visto que a dosagem ideal e o perfil de segurança e toxicidade já se encontram estabelecidos, permitindo uma aprovação mais precoce e com uma taxa de sucesso superior¹², podendo surgir em qualquer momento do ciclo de vida do fármaco. Estima-se que custa cerca 40-80 milhões de dólares e que o intervalo de desenvolvimento se situa entre os 5 e 7 anos, contudo esta pode ser uma visão otimista

por não ter em conta os ensaios falhados de DR.² Ainda assim, para as pequenas empresas, como as de base nacional, o DR torna-se uma oportunidade.⁴

Para além da indústria, também o doente beneficia com o DR, visto que este confere uma disponibilização mais célere dos fármacos e apoiada por mais documentação do perfil de segurança.⁸

O termo DR, neste texto, incluiu as diferentes formas do mesmo, como a reformulação, a combinação, o reposicionamento e o resgate. A primeira consiste na alteração da formulação, ou seja, usa-se a mesma molécula, mas noutra via de administração. A segunda forma usa duas ou mais moléculas em associação para melhorar o seu perfil de segurança e eficácia.⁶ O reposicionamento consiste no uso de uma formulação de um medicamento para o tratamento de uma nova indicação.^{13, 14} O resgate de fármacos refere-se a medicamentos que na sua indicação inicial não foram bem-sucedidos, mas que mais tarde, para uma indicação diferente, se tornaram eficazes.²

Em 1993, o farmacêutico John Vane, Prémio Nobel da Medicina em 1982, proferiu que “A especificidade de um fármaco vai diminuindo ao longo do tempo”. As suas palavras reforçam a ideia de que quanto mais se estuda uma molécula, mais alvos ou indicações poderão ser descobertas.²

Reconhecer as relações entre fármacos e alvos é a base para a futura descoberta de novas indicações.⁵ No entanto, na atualidade, a maioria dos casos de sucesso resulta de descobertas ao acaso.¹⁵

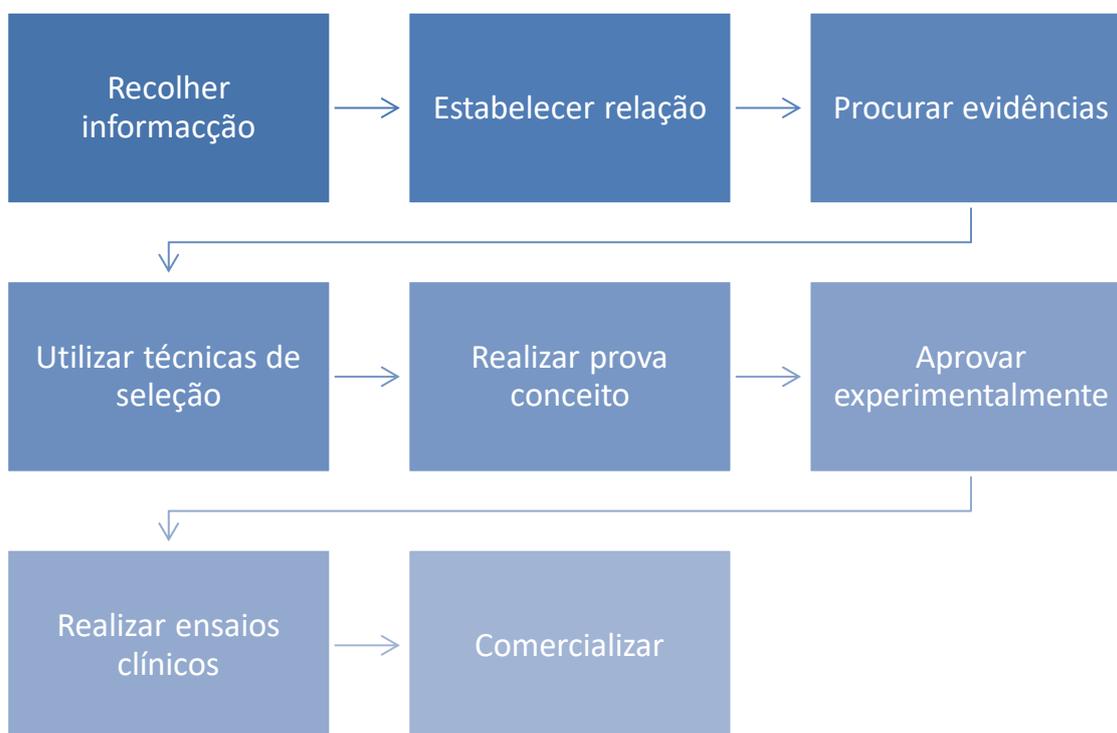
O processo de desenvolvimento do DR ainda conta com barreiras intrínsecas como o financiamento e as dificuldades na área regulamentar.¹⁶ No entanto, o DR tornou-se numa das áreas mais ativas em farmacologia, na última década¹⁷, devido aos avanços recentes na biologia molecular,¹⁶ ao aparecimento de repositórios de dados e aos métodos *in silico*, que permitem contornar os métodos de rotina *in vitro* e *in vivo* utilizados nas fases iniciais de seleção de moléculas e alvos específicos de uma doença.⁴

Entre 2012 e 2017, dos 170 fármacos derivados do *drug repurposing*, 60% demonstraram uma nova indicação farmacêutica numa categoria terapêutica distinta da indicação original, enquanto em 40% a nova indicação terapêutica pertencia à mesma classe.¹⁸ Dados sugerem que o modo de DR mais comum é redirecionar o fármaco para uma indicação na mesma área terapêutica. Redirecionar um medicamento para uma nova classe terapêutica é menos frequente, porém mais relevante e, possivelmente, mais valioso do ponto de vista científico, permitindo a compreensão do mecanismo de ação e da fisiologia da doença. Para além de ser a abordagem menos óbvia, torna-se também a mais arriscada.¹

Diversos são os exemplos históricos do apogeu do DR, como a talidomida e o minoxidil, que demonstraram benefícios terapêuticos fruto de investigações após terem falhado na sua introdução no mercado, sendo a talidomida a responsável por um dos maiores desastres da história da indústria farmacêutica.^{2, 10} O sildenafil viu o seu potencial para outra indicação ser descoberto ainda na fase dos ensaios clínicos.^{2, 4} Um exemplo mais atual é o do bupropiom, tendo eficiência comprovada tanto para a depressão (descoberta através de I&D) como na cessação tabágica (decorrente de um processo de DR).¹

As vacinas não costumam ser alvo de DR, visto que são elaboradas para induzir imunidade contra um ou um conjunto de antígenos, sendo improvável descobrir formas de as utilizar para o tratamento de outras patologias.¹⁹

a. Esquematização do processo de drug repurposing

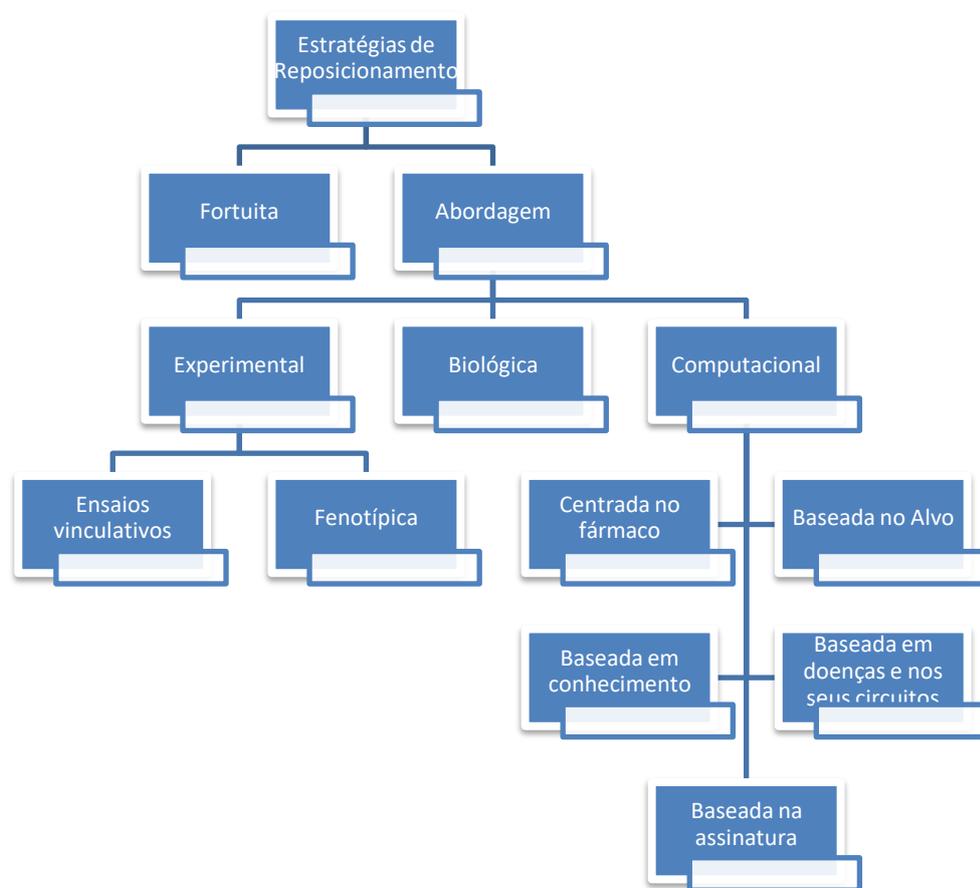


Esquema I: A recolha de dados de genómica, de doenças, de fármacos, de vias de administração, de termos em literatura, do fenótipo e de ensaios clínicos permite instituir relações, sendo necessária a anuência através de evidências. O número de correlações é acentuado, sendo indispensável uma seleção feita a partir de dados *in silico*. Desta eleição resulta matéria para a qual se tem de realizar uma prova de conceito, para que possa prosseguir para a avaliação que permite uma aprovação experimental. Caso a anuição se verifique, segue-se para ensaios clínicos, que são determinantes para a entrada no mercado do medicamento.⁴

b. Metodologias computacionais, biológicas e experimentais

Os métodos têm todos como objetivo analisar informações acerca da interação de fármacos com processos moleculares e relacionar esta interação com os conhecimentos sobre a fisiopatologia molecular da doença em estudo.²⁰

Como referido, o método fortuito é responsável pela maioria dos achados em DR. Todavia, têm sido desenvolvidas diversas abordagens para promover o DR, limitando a sua dependência de acontecimentos inopinados.



Esquema 2: A abordagem experimental inclui a seleção de alvos, os ensaios celulares, os modelos animais e os ensaios clínicos, podendo realizar-se através de ensaios vinculativos ou por meio de ensaios fenotípicos. Enquanto os ensaios vinculativos se reservam a interligações, os ensaios fenotípicos permitem identificar semelhanças entre compostos, possibilitando uma fugaz transição para o desenvolvimento clínico. Na abordagem biológica desenvolvem-se modelos através do conhecimento a nível molecular e da simulação do ambiente celular. Na abordagem computacional recolhe-se informação de diversas áreas com o intento de criar um repertório de dados.²¹

2) Colaborações no drug repurposing

O uso *off-label* pode fornecer, com antecedência, certos tratamentos para os doentes com necessidades médicas urgentes, contudo implica riscos relevantes de segurança, de responsabilidade e de custos financeiros, para doentes, médicos e para a sociedade em geral. Atendendo a tais observações recomenda-se encontrar soluções para facilitar a introdução de novas indicações, como por exemplo, criando colaborações entre organizações sem fins lucrativos, organizações académicas, indústrias farmacêuticas, organismos de avaliação de tecnologias de saúde, entidades pagadoras e entidades regulamentares.²²

Uma colaboração entre investigadores académicos ou independentes e a indústria farmacêutica pode facilitar ensaios e procedimentos de AIM para novas indicações, mas convencer as empresas farmacêuticas a unir forças é um grande desafio.²²

Um dos fatores que potenciou o apogeu do DR foi a série de fusões entre empresas farmacêuticas, que se sucedeu num período de recessão económica, resultando na deslocação de pessoal qualificado para outras unidades de investigação, tal como o meio académico.²³

O meio académico e institutos de investigação, as empresas tecnológicas e as empresas farmacêuticas são os pilares do DR. Estas distinguem-se pelas suas capacidades e especialização, pelos incentivos e pelos seus modelos de negócio. A academia é mais livre, tendo menos pressão para criar benefícios económicos, contudo depende da criação científica para cativar financiamento e para atrair investigadores. Por outro lado, as empresas tecnológicas possuem uma identidade característica e um modelo de negócio pré-definido para ter sucesso. No entanto, o cumprimento de certas metas pode estar dependente de recursos externos. As empresas farmacêuticas apesar da sua dimensão, cingem-se ao ciclo de vida do produto, participando ativamente no desenvolvimento em fases mais avançadas ou até na pós-comercialização. Assim, a interligação destes três componentes chave permite combinar conhecimentos com capacidades, que resultam numa maior probabilidade de sucesso.

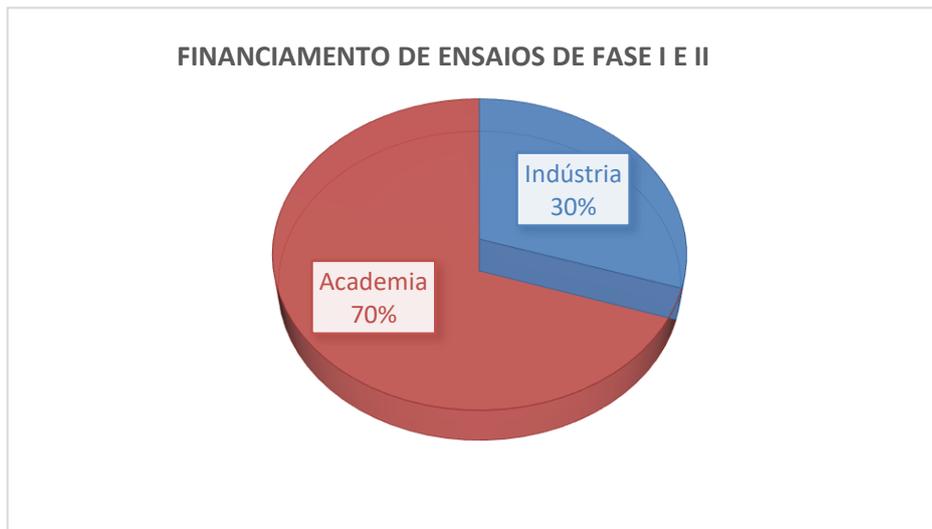


Figura 1: Entre 2012 e 2017, 170 medicamentos fruto do DR entraram na cadeia de desenvolvimento de fármacos. Destes, 70% foram patrocinados pelo meio académico e 30% pela indústria. O papel da indústria é fundamental para impulsionar a fase III, a aprovação regulamentar, o fabrico e a comercialização do produto. ¹⁸

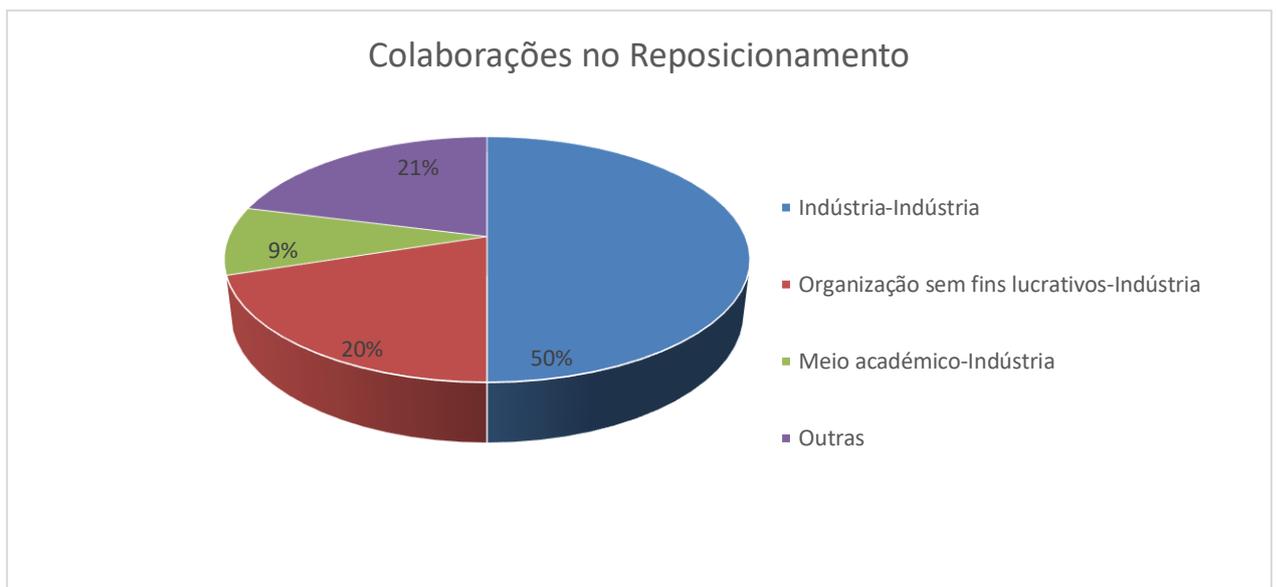


Figura 2: No período acima mencionado ocorreram cerca de 40 colaborações, sendo que 20 se deram entre duas indústrias, 8 entre organizações sem fins lucrativos e a indústria e 4 entre a indústria e o meio académico. ¹⁸

3) Área emergente

Desde o início do século XXI, surgiram 3 epidemias causadas por um vírus pertencente à família Coronaviridae. Em 2003 emergiu a síndrome respiratória aguda grave, infecção provocada pelo SARS-CoV (Coronavírus gerador da síndrome Respiratória aguda grave), em 2012 surgiu a síndrome respiratória do Médio Oriente, infecção provocada pelo MERS-CoV (Coronavírus gerador da síndrome respiratória do Médio Oriente) e, atualmente, vive-se a pandemia provocada pelo SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave).²⁴

A infecção por SARS-CoV-2, devido à sua grande repercussão, foi nomeada de COVID-19 (doença que é provocada pela infecção por coronavírus). A 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou a doença COVID-19 como uma emergência de saúde pública, no entanto o seu epicentro ocorreu em Wuhan, na Província de Hubei, na China, ainda no mês de dezembro de 2019.^{25, 26}

O período de incubação desta patologia é de 1 a 14 dias, criando sintomas como febre, fadiga, tosse seca, dores musculares, falta de ar, anosmia e, em alguns casos, pode conduzir a pneumonia. Nos casos mais graves pode desenvolver síndrome respiratória aguda. Os sintomas e a sua gravidade variam de doente para doente,²⁷ sendo os grupos mais vulneráveis as pessoas idosas, as crianças com menos de 6 anos e os doentes com asma, diabetes e problemas cardíacos.²⁵ Este vírus para além de afetar o coração, o rim, o fígado, o sistema gastrointestinal e o sistema nervoso central, atinge o sistema respiratório inferior, invadindo as células epiteliais pulmonares, libertando a sua nucleocápside e recrutando a maquinaria celular do indivíduo para se replicar, no citoplasma. Habitualmente, elementos desta família não causam doenças potencialmente fatais, contudo, por vezes, a recombinação genética do vírus dentro de um hospedeiro intermediário produz estirpes contagiosas que são patogénicas para os humanos.²⁴

Pela rápida velocidade de transmissão deste vírus, as autoridades de saúde implementaram métodos preventivos, tais como a quarentena para pacientes infetados, testes para grande parte dos casos suspeitos, uso apropriado de máscara e lavagem frequente das mãos.²⁵

Atualmente, não existem fármacos ou vacinas aprovadas para esta doença, o que é preocupante por este agente viral ser mais contagioso em comparação com os que causaram as epidemias anteriores. Uma pessoa assintomática ou pré-assintomática é capaz de infetar mais de 2 indivíduos²⁵ e esta pode ser uma visão otimista, pois os dados estatísticos sobre a COVID-19 podem ser inferiores à realidade devido a altas taxas de infeção subclínica, a testes

insuficientes em múltiplas comunidades e a diferentes potenciais de atribuição da causa de morte a pacientes infetados.²⁸

Dados bioinformáticos e científicos podem ajudar na identificação de potenciais candidatos a partir da informação disponível, para diminuir o tempo de investigação e acelerar a descoberta. Os esforços devem focar-se em medicamentos já aprovados e com perfis de segurança conhecidos, poupando investimentos.²⁹

Esta patologia potenciou o uso do DR, o que não aconteceu com epidemias anteriores.

De momento, encontra-se a ser estudada uma grande quantidade de terapêuticas. No anexo I, encontram-se destacados alguns ensaios clínicos, sendo que a amostra procura evidenciar as diferentes fases em que se encontram, os seus diferentes estados, a multiplicidade de moléculas em estudo e o vasto número de organizações envolvidas. A Food and Drug Administration (FDA) emitiu uma autorização de uso de emergência do Remdesivir, para tratamento de doentes hospitalizados com COVID-19, a 1 de maio de 2020.³⁰ Remdesivir é um pro-fármaco com atividade *in vivo* e *in vitro* contra o coronavírus. Neste momento, estão a realizar-se testes em macacos. Os animais testados com este fármaco não evidenciaram sinais de doença respiratória e, em radiografias, observou-se uma redução dos infiltrados pulmonares. Experiências *in vitro* têm mostrado que as mutações que conferem resistência a este fármaco não são fáceis de aparecer em coronavírus. Concluindo, a terapêutica com remdesivir iniciada em fases precoces da infeção teve benefícios em macacos com COVID-19. Estes dados suportam que o tratamento inicial em pacientes com COVID-19 pode prevenir a progressão para pneumonia severa.³¹

Outro exemplo de um medicamento a ser usado, em certas situações, na patologia COVID-19 é a cloroquina. Este antimalárico, provou ter efetividade no tratamento da COVID-19.²⁵ Num estudo *in vitro* realizado em 2020, tanto a cloroquina como a hidroxicloroquina inibiram a entrada do vírus na célula e, em fases celulares posteriores da infeção, bloquearam o transporte do vírus entre organelos celulares, o que é uma etapa determinante para a libertação do genoma viral nas células. No entanto, verificou-se que a cloroquina tinha eficácia mais elevada.³² Relativamente à hidroxicloroquina, o INFARMED e a Direção Geral de Saúde, por falta de evidência de benefício, bem como por aumento do risco de mortalidade (por exemplo, registaram-se novos casos de arritmia ventricular durante a hospitalização) suspendeu a sua utilização para a COVID-19.³³

As empresas públicas representam 50% das entidades que estão a desenvolver terapêuticas para a COVID-19, já as instituições representam 14% dessa fração.³⁴

Várias foram as empresas farmacêuticas e de biotecnologia que entraram na corrida para encontrar uma vacina ou um tratamento. Algumas destas empresas estão a desenvolver

novos medicamentos, enquanto outras procuram reposicionar fármacos que já têm aprovação regulamentar.³⁴

A maioria dos acordos para a COVID-19 são parcerias, que se concentram na América do Norte e na Ásia. Pelas implicações desta patologia na saúde pública, não será uma surpresa que organizações sem fins lucrativos façam parcerias com agências governamentais.³⁴

Como exemplo da importância do DR, através da abordagem computacional foi possível gerar diversas hipóteses para diferentes questões: Como minorar a infecção pelo vírus e a sua replicação? Como evitar os sintomas da doença? Quais as interações positivas e negativas das diferentes terapêuticas? Quais os mecanismos de suscetibilidade do agente viral? Quais os potenciais efeitos indesejáveis dos tratamentos contra uma resposta imunológica antiviral?³⁵

Esta pandemia causou um grande impacto tanto na área da saúde, como na economia e no marketing. A conjuntura atual aponta para uma recessão, tendo esta já sido declarada pelo FMI (Fundo Monetário Internacional), que previu um decréscimo do PIB (Produto Interno Bruto) em 7,1%. Em resposta a esta situação, os bancos centrais reduziram as taxas de juro.³⁶

Na área da saúde, a escassez e falta de qualidade nos materiais essenciais para o combate a esta pandemia foram as problemáticas essenciais. A carência de reagentes e as taxas dos testes de diagnóstico, conduziram o volume de testes para um planalto. Para além disto, o Reino Unido avaliou os testes serológicos e identificou que estes não atingiram o padrão necessário. Em acréscimo, a procura por respiradores N95 conduziu à sua rutura, o que duplicou a sua produção, tanto por fornecedores tradicionais como por novos concorrentes.³⁷

Nas farmácias, as cadeias de abastecimento foram perturbadas, tanto pelo acréscimo da procura, como pela diminuição da produção devido ao encerramento de fabricos, tal como aconteceu na China. Apesar da procura incessante por soluções profiláticas e terapêuticas, os atrasos nos ensaios clínicos e na área regulamentar podem comprometer as aprovações e receitas futuras. Como exemplo desta situação, grandes empresas farmacêuticas como a Pfizer, a Merck e a Amgen anunciaram o adiamento no começo dos ensaios planeados e suspenderam o recrutamento de participantes para os ensaios já em curso.³⁷

O financiamento e o desenvolvimento das empresas também podem ter decréscimos ou atrasos. Por exemplo, as empresas biotecnológicas, por terem menor dimensão, terão maiores limitações financeiras e poderão despedir funcionários.³⁷

Outro sector afetado foi o marketing, que por as suas atividades comerciais terem sido restringidas poderá originar uma diminuição das vendas.³⁷

Atendendo aos impactos desta pandemia, o DR pode reduzir a sua duração e gravidade, bem como os seus custos económicos.³⁸

4) Análise do drug repurposing

Os médicos prescrevem medicamentos para uma indicação não aprovada (uso *off-label*) em cerca de 20% dos atos de prescrição. Como os dados relativos às prescrições *off-label* são cruciais para avaliar a eficácia, a segurança e a qualidade do medicamento, o seu registo é fundamental, contudo normalmente não acontece. Portanto, destaca-se a importância do processo de DR, porque se um medicamento for aprovado para uma nova indicação, a empresa farmacêutica detentora da sua AIM terá de garantir o controlo dos medicamentos e fornecer informações oficiais sobre os produtos. Para além disto, ao acrescentar conhecimento científico, os médicos e os pacientes terão informações precisas sobre o medicamento para a nova indicação.³⁹

Diversos são os argumentos que podem ser apresentados para evidenciar o facto deste processo poder ser uma oportunidade para as empresas farmacêuticas nacionais. O DR requer um financiamento inferior, em comparação com a I&D, por se excluírem as fases iniciais que são dispendiosas. Estas só se podem omitir porque, neste processo, recorre-se a fármacos já comercializados, que fornecem os dados necessários. Logo, há a redução do tempo de investigação de 10 a 17 anos, para 3 a 12 anos.^{10, 21}

Como já se conhece a toxicidade em seres humanos, o risco de insucesso é menor e há maior facilidade de aprovação, por parte das entidades regulamentares, pelo perfil do fármaco já ser conhecido.^{4, 40}

Recorrendo às abordagens computacionais do DR, torna-se possível a perceção de novas vias terapêuticas, o que irá preencher necessidades médicas não atendidas.²¹

A combinação de fármacos revela-se uma ferramenta importantíssima por permitir culminar com certas resistências a medicamentos.⁴

De destacar que o DR tem potencial no sector de marketing, por poder gerar receitas maiores, o que permite um retorno do investimento mais precoce, e por estimular o crescimento do mercado.^{21, 40}

No entanto, ainda existem alguns pontos negativos no decorrer deste processo. As abordagens computacionais que fornecem uma grande vantagem, muitas vezes, são responsáveis por erros nas descobertas.⁴ A propriedade intelectual dos produtos concebidos

pelo DR ainda acarreta algumas problemáticas, o que dificulta a comercialização da molécula reposicionada.²¹

O DR permite diminuir custos, no entanto requer uma exigente análise do mercado e, momentaneamente, faltam motivações financeiras às empresas para avançar, pois o conhecimento dos requisitos regulatórios é escasso, conquanto fundamental para que ocorra retorno do investimento.²¹

Os elevados custos associados ao desenvolvimento de novos fármacos são uma problemática constante, pois os serviços nacionais de saúde não têm capacidade de investimento.⁴¹ Como o DR possibilita o desenvolvimento das terapêuticas a custos mais baixos, esta é uma oportunidade para aplicar os fundos angariados com o intuito de desenvolver uma vantagem para a sociedade que traga retorno económico. Atualmente, vários países estão incluídos numa estrutura denominada “Organização de vínculo de impacto social”, que recolhe financiamento de agências governamentais e de estruturas externas.⁴²

5) Desafios do drug repurposing

O DR exige conhecer antecipadamente dados de farmacocinética, de farmacodinâmica, de interações medicamentosas e o perfil de toxicidade. Por isto, atualmente, a comunidade científica trabalha em prol da criação de uma base para armazenar dados, poupando investimento temporal e monetário.⁴

Tal como no desenvolvimento tradicional de um medicamento, a seleção incorreta da população que vai participar nos ensaios clínicos pode determinar o fracasso de todo o processo. Porém, se a seleção incorreta já tiver acontecido no desenvolvimento tradicional, o DR pode tomar proveito da mesma. Como exemplo ilustrativo tem-se a talidomida, que depois dos problemas induzidos nos fetos, demonstrou ser essencial a exclusão de grávidas para o estudo de uma nova indicação terapêutica.⁴

A melhoria da formulação, em caso algum pode destabilizar o medicamento. Os desafios técnicos do reposicionamento podem condicionar o seu uso. A identificação de um novo alvo para um fármaco já comercializado tem uma baixa probabilidade de ser mais potente, exigindo assim validações experimentais do alvo.¹⁸

Os fármacos são desenvolvidos para atuar em determinado alvo responsável por uma patologia. O DR, dificilmente, gerará um medicamento com indicação para uma classe terapêutica distinta da inicial. Esta tendência dificulta a geração de propriedade intelectual e a sua aprovação regulamentar.¹⁸ Certos aspetos legais impedem a aplicação dos direitos concedidos a uma patente, o que faz diminuir o interesse das empresas no DR. Certas

legislações impossibilitam a obtenção de patente para indicações alternativas de um medicamento, todavia a maioria dos mercados farmacêuticos permite a proteção dos fármacos reposicionados. Por outro lado, muitos dos usos alternativos para um fármaco já se encontram reportados na literatura especializada ou já estão a ser explorados na prática clínica, com o uso *off-label*. Como a informação já se encontra no domínio público, a inovação é questionada, o que afeta a possível patenteabilidade de uma nova indicação.

A perspectiva regulamentar atual permite que os fármacos que já perderam a patente possam obtê-la para uma nova indicação, contudo isto pode ser posto em causa, se esta fizer uso de pontos fortes já disponíveis na patente primordial. A União Europeia fornece 8 anos de proteção de dados e 2 anos de exclusividade de mercado para uma inovação, sendo que se a entidade de origem durante esse período surgir com uma segunda indicação é-lhe oferecido mais um ano de proteção de dados.³ A reivindicação de patentes para outras indicações oferece, frequentemente, uma proteção mais fraca em comparação com as patentes de produtos primários, aumentando o risco de “parasitismo” por parte dos concorrentes.²²

A patente de um medicamento que surgiu do desenvolvimento tradicional protege a indicação original e a estrutura da molécula.¹⁶ Quando a patente expira, os medicamentos tornam-se melhores candidatos para DR, por a descoberta realizada já poder ser coberta com uma nova patente.⁴¹ Todavia, a obtenção de patente nestes moldes só protege a inovação quanto a um novo uso terapêutico ou quanto a uma nova formulação adaptada a determinada indicação e população alvo.¹⁹ As patentes incluem informação farmacológica, informação tecnológica e a propriedade intelectual.⁴³

A propriedade intelectual define-se por um novo conceito, uma nova formulação, uma combinação de medicamentos, etc. De destacar que formulações com nova propriedade intelectual têm associado um maior risco no processo de desenvolvimento,⁸ (tanto por competir com a prescrição *off-label*, como pela carência de pessoal jurídico especializado no sector do DR, visto que é recente. Quando através de um processo de DR que apresente os novos mecanismos, se propõe patentear uma indicação terapêutica para qual já se faz o uso *off-label*, normalmente, as entidades regulamentares não concedem a proteção.²³ Porém, mesmo que seja conferida proteção para uma nova indicação, isto desencadeia uma reavaliação dos preços que, normalmente, diminuem, não compensando o investimento feito no processo de DR. Isto faz com que os fabricantes estejam mais propensos a investir em fases mais precoces do ciclo de vida do produto, em vez de na fase pós-comercialização. Tal representa uma oportunidade potencialmente perdida, uma vez que a introdução de novas indicações oferece uma alternativa à utilização *off-label* que para além de insegura é demorada e dispendiosa.⁴⁴

Apesar dos dados apresentados, o reposicionamento não se excluiu para os medicamentos que estão no mercado há mais de 8 anos, pois daqui advém benefícios. Estes factos simplesmente reforçam a importância dos incentivos regulamentares e financeiros, a nível Europeu. Como exemplo, sabe-se que a implementação destes incentivos para a investigação e desenvolvimento de medicamentos órfãos e pediátricos, conduziu à promoção da pesquisa nestas áreas.⁴⁴

Se em termos regulamentares o desenvolvimento de medicamentos através do DR é complicado, então para o DR de medicamentos genéricos não existe nenhuma abordagem regulamentar ou de comercialização para estes fármacos.³⁹

O aumento em empresas biotecnológicas e o acréscimo na investigação por parte de instituições académicas pode ainda ser insuficiente.^{18, 21} Daqui surge a necessidade de criar modelos de negócio para apoiar o reposicionamento.⁸

Paralelamente às vantagens e desvantagens evidenciadas há uma questão que se impõe. Será possível esgotar o espaço do reposicionamento? Na teoria não, pois o universo de doenças que requerem melhorias terapêuticas é alargado, contudo o número de candidatos para o reposicionamento é limitado, expandindo-se, a cada ano, mais lentamente. O campo onde há maior espaço para o reposicionamento são as doenças raras. Estas são negligenciadas por o seu custo de desenvolvimento, na maioria das situações, não permitir um retorno financeiro. Porém, os governos e as organizações internacionais encontram-se a fomentar medidas regulamentares e políticas públicas, como a renúncia do pagamento de impostos, a aplicação de medidas para acelerar a aprovação, as subvenções e a dispensa de taxas regulamentares) para estimular a investigação nesta área.³

6) Perspetivas futuras

Nestes últimos anos, Portugal à semelhança da Espanha, da Grécia e da Islândia é dos países com mais alterações a nível regulamentar.⁴⁵

As intervenções no decurso da década de 90 permitiram algum controlo orçamental fundamentalmente através da passagem de custos para os doentes. Em contraste, as medidas de contenção orçamental mais recentes reduziram sobretudo os lucros da indústria farmacêutica sem se traduzirem num acréscimo de encargos para os doentes. Torna-se necessária outra mudança para que a indústria recupere algum rendimento, visto que esta é responsável por todo o avanço médico que permite continuar a salvar vidas. Uma forma de o fazer é incentivar a comunidade científica a desenvolver o DR. Seguem alguns exemplos das medidas que poderiam ser aplicadas:

- A nível europeu pode prolongar-se o período de proteção de dados e de mercado.
- A criação de cupões transferíveis que concedam uma revisão prioritária para futuros pedidos de AIM, permitindo a uma empresa trazer outro produto para o mercado mais cedo.
- As organizações governamentais ou filantrópicas poderiam atribuir prémios ou fundos especiais de investigação de novas indicações terapêuticas para medicamentos não protegidos por patentes.
- Oferta incentivos em cada país (fiscais ou um sistema de preços diferenciado) para as indicações secundárias, contudo este sistema diferenciado exigiria que o médico comunicasse a indicação, o que poderia ser facilitado por um software de prescrição eletrónica. O produto poderia ainda ser prescrito pela sua denominação genérica para indicações já não patenteadas ou pela sua marca para indicações novas e patenteadas.
- Reduzir ou eximir as taxas de aconselhamento científico e/ou pedidos de alteração.²²

Numa análise comportamental dos consumidores, as estimativas médias de elasticidades da procura, indicam que os doentes são relativamente pouco reativos a alterações dos preços, em linha com o limiar superior das estimativas obtidas em estudos para outros mercados. Deste modo, as variações de preços não tenderão a implicar alterações importantes na quantidade procurada.⁴⁵

7) Conclusão

A investigação de forma tradicional, centrada na procura de moléculas para alvos específicos, estagnou nos últimos anos. Uma ferramenta alternativa para avançar na descoberta de novas terapias é o DR. Este caracteriza-se pelo desenvolvimento de medicamentos previamente comercializados, com o intuito de alargar as suas indicações terapêuticas. Esta transição na metodologia de investigação farmacológica permitiu reduzir os custos exorbitantes da I&D e minorar o tempo consumido, beneficiando tanto a indústria farmacêutica como o próprio doente.

A fusão de empresas farmacêuticas, fruto de um período de recessão económica, potenciou o auge do DR, pela transferência de pessoal qualificado para unidades de investigação. As empresas farmacêuticas, as empresas tecnológicas e os institutos de investigação diferem pelas suas especializações, pelo seu financiamento e pela sua dependência

por retorno económico. Para o desenvolvimento de um projeto de DR, com maior probabilidade de sucesso, é crucial a cooperação de todas estas entidades.

As duas primeiras décadas do século XXI encontram-se marcadas pelo apogeu de epidemias causadas por coronavírus (SARS-CoV em 2003, MERS-CoV em 2012 e SARS-CoV-2 em 2019). Em comparação com as anteriores, o SARS-CoV-2 é mais contagioso, tendo sido declarada uma emergência de saúde pública pela OMS. Diversas medidas preventivas foram aplicadas pelas autoridades de saúde a nível mundial, no entanto, só se perspetiva o controlo da doença após a descoberta de uma vacina e/ou de um medicamento. Na atualidade, várias moléculas são consideradas possíveis candidatos terapêuticos, sendo que o número de ensaios clínicos direcionados para esta patologia nos primeiros sete meses deste ano é superior a 1 milhar.

O remdesivir foi sujeito a estudos experimentais nas 3 epidemias por coronavírus, tendo sido sujeito a estudos humanos apenas para o vírus SARS-CoV-2. Pela existência de dados anteriores, a 1 de maio de 2020, este fármaco recebeu uma autorização de uso de emergência para o tratamento de doentes hospitalizados com COVID-19, pela FDA. Paralelamente, têm sido estudados muitos outros medicamentos, sendo de ressaltar que o INFARMED e a Direção Geral de Saúde, em uníssono com a Organização Mundial de Saúde, suspenderam a utilização da hidroxicloroquina, por questões de segurança.

A realidade atual evidenciou argumentos que justificam a implementação do DR como metodologia de investigação para as empresas farmacêuticas, principalmente para as nacionais, por terem menos recursos disponíveis. Esta ferramenta exclui a necessidade das fases iniciais do ciclo de vida do medicamento, que são as mais dispendiosas, reduz o período de investigação e está associada a maiores taxas de sucesso. Assim, o DR permite gerar receitas superiores, acelerar o retorno económico e alargar o arsenal terapêutico para áreas médicas não atendidas.

Em contraste aos benefícios apresentados, surgem desafios como: a necessidade da criação de uma base de dados, o que permite uma maior poupança de recursos a longo-prazo; a existência de erros fortuitos, que inevitavelmente só serão descobertos em fases posteriores do ciclo de vida; os desafios técnicos, como a alteração da formulação de um fármaco, sem que este seja destabilizado; a dificuldade em gerar propriedade intelectual; e a complexidade da aprovação regulamentar.

Muitas das barreiras apresentadas podem ser ultrapassadas com recurso a diferentes medidas que devem ser criadas, como a extensão da proteção de dados e de mercado, o benefício de uma revisão prioritária para futuros pedidos de AIM, o incremento do

financiamento, a oferta de incentivos fiscais ou de um sistema de preços diferenciado e a redução de certas taxas.

Em prol da sociedade, entidades governamentais, autoridades de segurança, organizações sem fundos lucrativos, empresas, indústrias e centros de investigação devem associar-se com vista a promover o DR, por ser a alternativa possível, atendo ao momento de recessão económica, e com os resultados mais promissores.

8) Referências Bibliográficas

1. BAKER, Nancy C. *et al.* - A bibliometric review of drug repurposing. **Drug Discovery Today**. ISSN 18785832. 23:3 (2018) 661–672. doi: 10.1016/j.drudis.2018.01.018.
2. PAPAPETROPOULOS, Andreas; SZABO, Csaba - Inventing new therapies without reinventing the wheel: the power of drug repurposing. **British Journal of Pharmacology**. ISSN 14765381. 175:2 (2018) 165–167. doi: 10.1111/bph.14081.
3. TALEVI, Alan; BELLERA, Carolina L. - Challenges and opportunities with drug repurposing: finding strategies to find alternative uses of therapeutics. **Expert Opinion on Drug Discovery**. ISSN 1746045X. 15:4 (2020) 397–401. doi: 10.1080/17460441.2020.1704729.
4. GNS, Hema Sree *et al.* - An update on Drug Repurposing: Re-written saga of the drug's fate. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. ISSN 19506007. 110:November 2018 (2019) 700–716. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.127.
5. MEI, Suyu; ZHANG, Kun - A multi-label learning framework for drug repurposing. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923. 11:9 (2019) 1–17. doi: 10.3390/pharmaceutics11090466.
6. EBADA, Mohamed Elsaed - Drug repurposing may generate novel approaches to treating depression. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. ISSN 20427158. 69:11 (2017) 1428–1436. doi: 10.1111/jphp.12815.
7. MA, Jun *et al.* - A comparative study of cluster detection algorithms in protein–protein interaction for drug target discovery and drug repurposing. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 10:FEB (2019) 1–15. doi: 10.3389/fphar.2019.00109.
8. CHA, Y. *et al.* - Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. **British Journal of Pharmacology**. ISSN 14765381. 175:2 (2018) 168–180. doi: 10.1111/bph.13798.
9. KHALID, Zoya; SEZERMAN, Osman Ugur - Computational drug repurposing to predict approved and novel drug-disease associations. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**. ISSN 18734243. 85:2018) 91–96. doi: 10.1016/j.jmgm.2018.08.005.
10. KARAMAN, Berin; SIPPL, Wolfgang - Computational Drug Repurposing: Current Trends. **Current Medicinal Chemistry**. ISSN 09298673. 26:28 (2018) 5389–5409. doi: 10.2174/0929867325666180530100332.
11. KUMAR, Rajesh *et al.* - Exploring the new horizons of drug repurposing: A vital tool for turning hard work into smart work. **European Journal of Medicinal Chemistry**. ISSN

17683254. 182:2019) 111602. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111602.
12. FONG, Winnie; TO, Kenneth K. W. - Drug repurposing to overcome resistance to various therapies for colorectal cancer. **Cellular and Molecular Life Sciences**. ISSN 14209071. 76:17 (2019) 3383–3406. doi: 10.1007/s00018-019-03134-0.
13. CLOUT, Alexander E. *et al.* - Drug repurposing in neurological diseases: An integrated approach to reduce trial and error. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**. ISSN 1468330X. 90:11 (2019) 1270–1275. doi: 10.1136/jnnp-2019-320879.
14. WALL, Gina; CHATURVEDI, Ashok K.; WORMLEY, Floyd L. - crossm Screening a Repurposing Library for Inhibitors of Multidrug- Resistant *Candida auris* Identifies Ebselen as a Repositionable. 62:10 (2018) 1–13.
15. CORSELLO, Steven M. *et al.* - Information Resource. 23:4 (2017) 405–408. doi: 10.1038/nm.4306.The.
16. GREENER, Mark - Old drug, new tricks: realising the potential of repurposing. **Prescriber**. ISSN 0959-6682. 28:10 (2017) 34–38. doi: 10.1002/psb.1618.
17. NGUYEN, Thanh M. *et al.* - DeCoST: A new approach in Drug Repurposing from Control System Theory. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 9:JUN (2018) 1–12. doi: 10.3389/fphar.2018.00583.
18. POLAMREDDY, Prasanthi; GATTU, Nandu - The drug repurposing landscape from 2012 to 2017: evolution, challenges, and possible solutions. **Drug Discovery Today**. ISSN 18785832. 24:3 (2019) 789–795. doi: 10.1016/j.drudis.2018.11.022.
19. MUCKE, Hermann A. M. - What patents tell us about drug repurposing for cancer: A landscape analysis. **Seminars in Cancer Biology**. ISSN 10963650. July (2019) 0–1. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.09.010.
20. LIPPMANN, Catharina *et al.* - Computational functional genomics-based approaches in analgesic drug discovery and repurposing. **Pharmacogenomics**. ISSN 17448042. 19:9 (2018) 783–797. doi: 10.2217/pgs-2018-0036.
21. PARVATHANENI, Vineela *et al.* - Drug repurposing: a promising tool to accelerate the drug discovery process. **Drug Discovery Today**. ISSN 18785832. 24:10 (2019) 2076–2085. doi: 10.1016/j.drudis.2019.06.014.
22. VERBAANDERD, Ciska *et al.* - On-label or off-label? overcoming regulatory and financial barriers to bring repurposed medicines to cancer patients. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 10:2020). doi: 10.3389/fphar.2019.01664.

23. OPREA, Tudor I. *et al.* - Drug repurposing from an academic perspective. **Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies**. ISSN 17406773. 8:3–4 (2011) 61–69. doi: 10.1016/j.ddstr.2011.10.002.
24. TU, Yung Fang *et al.* - A review of sars-cov-2 and the ongoing clinical trials. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 21:7 (2020). doi: 10.3390/ijms21072657.
25. SHAH, Bhumi; MODI, Palmi; SAGAR, Sneha R. - In silico studies on therapeutic agents for COVID-19: Drug repurposing approach. **Life Sciences**. ISSN 18790631. 252:April (2020) 117652. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117652.
26. GARCIA-CREMADES, Maria *et al.* - Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: An integrative modeling approach for effective drug repurposing. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**. ISSN 15326535. 2020). doi: 10.1002/cpt.1856.
27. DEFTEREOS, Spyridon G. *et al.* - The Greek study in the effects of colchicine in COvid-19 complications prevention (GRECCO-19 study): Rationale and study design. **Hellenic Journal of Cardiology**. ISSN 22415955. 2020). doi: 10.1016/j.hjc.2020.03.002.
28. STOPSACK, Konrad H. *et al.* - TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or opportunity for intervention? **Cancer Discovery**. ISSN 21598290. 10:6 (2020) 779–782. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0451.
29. SYSTEMS, Novel; TECHNIQUES, Biology; ALAKWAA, Fadhl M. - crossm Repurposing Didanosine as a Potential Treatment for COVID-. April (2020) 19–20.
30. HENDAUS, Mohamed A. - Remdesivir in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a simplified summary. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**. ISSN 15380254. 0:0 (2020) 1–6. doi: 10.1080/07391102.2020.1767691.
31. ŞİMŞEK YAVUZ, Serap *et al.* - Laboratory of Virology, 2 Rocky Mountain Veterinary Branch, 3 Laboratory of Bacteriology and 4 Research Technologies Branch, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Hamilton, MT, United States of America; 5 Gi. **Human Vaccines and Immunotherapeutics**. ISSN 1474547X. 9:March (2020) 105933. doi: 10.1056/nejmoa2007016.
32. SERAFIN, Marissa B. *et al.* - Drug repositioning is an alternative for the treatment of coronavirus COVID-19. **International Journal of Antimicrobial Agents**. ISSN 18727913. xxxx (2020) 1–4. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105969.
33. INFARMED - **Recomendação de suspensão, por precaução, do uso de hidroxicloroquina em COVID-19 até avaliação pelo Comité de Monitorização de**

Segurança da OMS do ensaio clínico Solidarity (2020) [Consult. 25 jul. 2017]. Disponível em : <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3698006/Recomendação+de+suspensão%2C+por+precaução%2C+do+uso+de+hidroxicloroquina+em+COVID-19+até+avaliação+pelo+Comité+de+Monitorização+de+Segurança+da+OMS+do+ensaio+clínico+Solidarity/f9b3a7ed-5814-6679-9a01-28b771753c4a>

34. CODE, Report - COVID-19 : Analysis of the Emerging Disease Landscape – March 2020. March (2020).

35. CILIBERTO, Gennaro; CARDONE, Luca - Boosting the arsenal against COVID-19 through computational drug repurposing. **Drug Discovery Today**. ISSN 18785832. January (2020). doi: 10.1016/j.drudis.2020.04.005.

36. INTERNATIONAL MONETARY FUND (IMF) - Fiscal Monitor, Statistical Appendix. April (2020).

37. GLOBAL DATA REPORT - Coronavirus Key Developments and Changes Since Last Update. May (2020).

38. MULLIGAN, Casey B. - Economic Activity and the Value of Medical Innovation during a Pandemic. **SSRN Electronic Journal**. 2020). doi: 10.2139/ssrn.3581250.

39. SIMSEK, Melek *et al.* - Finding hidden treasures in old drugs: the challenges and importance of licensing generics. **Drug Discovery Today**. ISSN 18785832. 23:1 (2018) 17–21. doi: 10.1016/j.drudis.2017.08.008.

40. CHITTEPU, Veera C. S. R. *et al.* - Repurposing of FDA-approved NSAIDs for DPP-4 inhibition as an alternative for diabetes mellitus treatment: Computational and in vitro study. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923. 11:5 (2019). doi: 10.3390/pharmaceutics11050238.

41. ANTOSZCZAK, Michał *et al.* - Old wine in new bottles: Drug repurposing in oncology. **European Journal of Pharmacology**. ISSN 18790712. 866:November (2020). doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172784.

42. BLOOM, Bruce E. - Creating new economic incentives for repurposing generic drugs for unsolved diseases using social finance. **Assay and Drug Development Technologies**. ISSN 15578127. 13:10 (2015) 606–611. doi: 10.1089/adt.2015.29015.beddr.rrr.

43. MUCKE, Hermann A. M. - Drug repositioning in the mirror of patenting: Surveying and mining uncharted territory. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 8:DEC (2017) 10–12. doi: 10.3389/fphar.2017.00927.

44. NAYROLES, Gabrielle *et al.* - Unlocking the potential of established products: toward

new incentives rewarding innovation in Europe. **Journal of Market Access & Health Policy**. ISSN 2001-6689. 5:1 (2017) 1298190. doi: 10.1080/20016689.2017.1298190.

45. COUTINHO, Manuel; VILARES, Hugo - Uma análise do mercado do medicamento Enquadramento institucional do mercado farmacêutico. **Boletim Económico- Banco de Portugal**. 2011 (2014) 89–104.

46. **Globaldata: Clinical trials** (2020.) [Consult. 25 jul. 2020]. Disponível em: <http://pharma.globaldata.com/ClinicalTrials/ExportClinicalTrialsSearchData?SColumn=&SDirection=&columnsDisplay=undefined>

9) Anexo I: Excerto de dados de ensaios clínicos⁴⁶

Área terapêutica: Doenças Infeciosas

Indicação: COVID-19

Título do ensaio clínico	Identificador do ensaio clínico	Nome do(s) fármaco(s)	Estado do ensaio clínico	Patrocinador
Fase IV				
Estudo de Monitorização do Tratamento com Plasma Convalescente (NORPLASMA)	NCT04463823; I48622; GDCT0392762; MONITOR	Plasma covalente	Planeado	Hospital Universitário de Oslo
Protocolo de Tratamento de Acesso Alargado: Remdesivir (RDV; GS-5734) para o Tratamento da - COVID-19	NCT04323761; GS-US-540-5821; 2020-001453-49; EudraCT-2020-001453-49; GDCT0383053	Remdesivir	Completo	Gilead Sciences Inc.
Reduzir a Admissão Hospitalar Relacionada com a COVID-19 em Idosos Vacinados com a BCG	EudraCT-2020-001591-15; NL73430.091.20; 2020-001591-15; NL8547; NCT04417335; GDCT0384835; BCG-CORONA-ELDERLY	Vacina de Bacillus Calmette–Guérin [estirpe dinamarquesa 1331]	Em curso, não está a recrutar	Universidade de Radboud; Centro Médico da Universidade de Radboud
Estudo Terapêutico em Pacientes Pré-UCI Admitidos com COVID-19 - Medicamentos Reformulados (TACTIC-R)	NCT04390464; IRAS-282213; ISRCTN11188345; 2020-001354-22; CCTU0303; EudraCT-2020-001354-22; GDCT0388334; TACTIC-R, TACTIC, TACTIC-R (COVID-19)	Baricitinib; Ravulizumab	Em curso, a recrutar	Hospitais da Universidade de Cambridge
Eficácia da N-acetilcisteína na Prevenção da Progressão da COVID-19 para uma Doença Grave	NCT04419025; CHAIRB-1139/05/20; GDCT0390089	N-acetilcisteína	Planeado	Aliança de Saúde de Cambridge
Favipiravir combinado com Tocilizumab no Tratamento da COVID-19	NCT04310228; 2020YFC0844100; ChiCTR2000030894; GDCT0382039	Favipiravir; Tocilizumab	Em curso, a recrutar	Primeiro Hospital da Universidade de Pequim
Fase III / IV				

Segurança e eficácia da combinação antiviral em doentes sintomáticos com COVID-19	CTRI/2020/06/025575; GDCT0390084	Hidroxicloroquina; Lopinavir; Ribavirina; Ritonavir	Planeado	Instituto de Ciências Médicas de Rishikesh (Índia)
Fase III				
Avaliação da Eficácia e Segurança do Tocilizumab em comparação com a Deferoxamina, associada a Tratamentos Padrão na COVID-19 (+)	NCT04361032; ECC2020-06; GDCT0386243; TRONCHER	Tocilizumab	Planeado	Hospital Abderrahmane Mami
Uso Precoce de Corticosteroides em Doentes com COVID-19 Hospitalizados com Pneumonia Moderada	NCT04451174; 2092; GDCT0391862; PREDCOVID	Prednisona	Em curso, a recrutar	Universidade do Chile
Ensaio Adaptado de Tratamento à COVID-19 2 (ACTT-2)	GDC30023828; jRCT2031200035; NCT04401579; 20-0006 ACTT-2; 20-0006; 2010073; GDCT0387712; ACTT-2, ACTT-II	Remdesivir	Em curso, não está a recrutar	O Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infeciosas
Ibuprofeno inalado para tratar a COVID-19	NCT04382768; DNL000004; GDCT0387878; Cordoba Trail	Ibuprofeno	Em curso, a recrutar	Quimica Luar Srl
Vacina contra o sarampo em HCW (COVID-19)	NCT04357028; N-30-2020; PACTR202004693933092; GDCT0385962; MV-COVID19	Vacina (sarampo + papeira + rubéola)	Em curso, a recrutar	Kasr El Aini Hospital; Misr University for Science & Technology
Fase II / III				
Plasma Convalescente e Imunoglobulina Anti-COVID-19 Humana Via Intravenosa em Doentes Hospitalizados com COVID-19	NCT04395170; LFCOLCOVID-19-001; GDCT0388712	Imunoglobulina humana anti COVID-19	Planeado	Lifefactors Zona Franca SAS
Efeito da Pentaglobina em Doentes Críticos com COVID-19	IRCT20151227025726N18; GDCT0390419	(Imunoglobulina M + imunoglobulina A	Em curso, a recrutar	Universidade de Ciências Médicas de

		+ imunoglobulina G)		Shahid Beheshti
Agentes Antivirais Contra a COVID-19	NCT04468087; GDCT0392961	Atazanavir; Daclatasvir; Favipiravir; Sofosbuvir	Planeado	Hospital do Coração
Canabidiol para Doentes com Covid-19 com Sintomas Ligeiros a Moderados	NCT04467918; GDCT0392996; CANDIDATE	Canabidiol	Em curso, a recrutar	Universidade de São Paulo
Tratamento da COVID-19 com Vitamina A	IRCT20200314046774N1; GDCT0390624	Vitamina A	Completo	Universidade de Ciências Médicas e Serviços de Saúde de Qom
Terapia com Células Estaminais	IRCT20160809029275N1; GDCT0389570	Células mesenquimais alogénicas derivadas do cordão umbilical	Em curso, a recrutar	Universidade de Ciências Médicas de Mashhad
Efeito da Ozonoterapia no Tratamento da COVID-19	IRCT20191125045492N2; GDCT0385564	Ozono	Completo	Universidade de Ciências Médicas de Bagheiat-Allah
Eficácia e segurança do tratamento médico da COVID-19 na Colômbia	NCT04359095; 76968; GDCT0386242	(Lopinavir + Ritonavir); Azitromicina; Dimard	Planeado	Universidade Nacional da Colômbia