



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Rita Moreira Gaspar de Jesus

O PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO E APROVAÇÃO
DE MEDICAMENTOS

O CASO PARTICULAR DAS VACINAS COVID-19

Dissertação no âmbito do Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica
orientada pela Professora Doutora Victoria Bell e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Outubro de 2021

1 2 9 0



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Rita Moreira Gaspar de Jesus

**O PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO E
APROVAÇÃO DE MEDICAMENTOS
O CASO PARTICULAR DAS VACINAS COVID-19**

Dissertação no âmbito do Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica orientada
pela Professora Doutora Victoria Bell e apresentada à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra.

Outubro de 2021

Dedico aos meus pilares,
A ti mãe, a ti avó e a ti avô.

AGRADECIMENTOS

Esta dissertação simboliza o culminar de um percurso académico de cinco anos na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Percurso pautado por um crescimento pessoal e profissional, onde os desafios e dificuldades a par das conquistas e aprendizagens, tornaram-no auspicioso.

À minha orientadora Professora Doutora Victoria Bell, expresso o meu sincero e profundo agradecimento pela total disponibilidade e compreensão demonstrada desde a primeira hora, pelo acompanhamento académico e, acima de tudo, pelos ensinamentos transmitidos.

Ao Professor Doutor Fernando Ramos, a quem não posso deixar de agradecer pela atenção demonstrada.

Aos docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, agradeço pela constante disponibilidade e auxílio durante esta etapa da minha vida académica.

A todos os colegas da com quem me cruzei neste percurso, agradeço por toda a confiança e companheirismo.

Aos meus amigos de Coimbra, que levo para vida, agradeço o suporte nos bons e maus momentos. Sem a vossa presença não teria sido tão especial. É com um imenso sentimento de gratidão que vos considero família.

À Associação Académica de Coimbra, por ser, sem dúvida, a história mais bela de amor que vivi nestes últimos anos.

Em último, à minha família, agradeço por serem os pilares da minha vida. Em especial à minha mãe por ser o meu exemplo de força e compaixão e aos meus avós pelo amor e dedicação de todas as horas e em todos os momentos. Ao meu irmão, por ser a minha companhia desde sempre. Aos meus tios e primos, em particular à minha tia, agradeço por ser uma motivação incondicional.

A ti Coimbra dos estudantes, dos amores, dos sonhos e das memórias, a saudade reside em ti. Dizem que a balada é mais bonita no momento da despedida, mas pela primeira vez, não a quero ouvir.

Coimbra, serei sempre tua.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	III
ÍNDICE	V
RESUMO.....	VII
ABSTRACT	IX
LISTA DE ACRÓNIMOS.....	XI
LISTA DE FIGURAS	XIII
INTRODUÇÃO	15
PARTE I.....	17
PARTE I – ASSUNTOS REGULAMENTARES E VACINAS: UMA VISÃO GERAL	19
CAPÍTULO I – O MEDICAMENTO E O SEU PERCURSO	20
1. EUROPA DO MEDICAMENTO – REGULAMENTAÇÃO FARMACÊUTICA	20
1.1. Regulamentação na União Europeia – Agência Europeia do Medicamento.....	21
1.2. Regulamentação em Portugal – Infarmed I.P.....	22
2. O CIRCUITO DO MEDICAMENTO	23
2.1. Processo de desenvolvimento de novos medicamentos.....	24
2.2. Fase de Investigação & Desenvolvimento.....	25
2.3. Investigação pré-clínica.....	26
2.4. Investigação clínica.....	27
2.4.1. Fases dos Ensaio Clínicos.....	28
2.4.1.1. Fase I.....	30
2.4.1.2. Fase II	30
2.4.1.3. Fase III	30
2.4.1.4. Fase IV.....	31
2.5. Processo de Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia.....	31
2.5.1. Procedimento Nacional	32
2.5.2. Procedimento Centralizado	32
2.5.3. Procedimento Reconhecimento Mútuo	35
2.5.4. Procedimento Descentralizado	35
CAPÍTULO II – VACINAS: CONCEITO, ENQUADRAMENTO E PRETINÊNCIA	36
1. DEFINIÇÃO E FUNCIONAMENTO DAS VACINAS.....	37
2. BREVE HISTÓRIA DAS VACINAS.....	38
3. TIPOS DE VACINAS	39
4. EFICÁCIA E IMPORTÂNCIA DAS VACINAS.....	41

PARTE II.....	43
PARTE II – PANDEMIA DE COVID-19: UMA QUESTÃO DE SAÚDE PÚBLICA	45
CAPÍTULO I – COVID-19 E SARS-COV-2	48
1. CLASSIFICAÇÃO E ESTRUTURA.....	48
2. MECANISMOS DE INFEÇÃO CELULAR.....	51
3. ORIGEM E RESERVATÓRIO	54
4. TRANSMISSÃO E PERÍODO DE INCUBAÇÃO.....	56
5. SINTOMATOLOGIA	57
6. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.....	59
7. PREVENÇÃO E CONTROLO.....	61
CAPÍTULO II – VACINAS COVID-19: DESENVOLVIMENTO, AVALIAÇÃO, APROVAÇÃO E MONITORIZAÇÃO	63
1. ESTRATÉGIA EUROPEIA PARA AS VACINAS COVID-19	66
1.1. Apoio à investigação e desenvolvimento	67
1.2. Soluções digitais.....	68
2. DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO DAS VACINAS COVID-19.....	68
3. AVALIAÇÃO CIENTÍFICA E PROCESSOS DE AUTORIZAÇÃO DAS VACINAS COVID-19.....	72
3.1. Procedimento de avaliação e autorização para vacinas COVID-19	73
3.1.1. Autorização condicional de introdução no mercado.....	73
3.1.2. Aconselhamento Científico Rápido.....	75
3.1.3. EMA Pandemic Task Force (COVID-ETF)	75
3.1.4. Rolling Review.....	77
3.1.5. Avaliação acelerada (Accelerated assessment).....	78
3.1.6. Flexibilidade regulamentar na rotulagem e embalagem	78
3.1.7. Capacidade de produção, distribuição e administração	79
3.1.8. Compra centralizada.....	79
4. MONITORIZAÇÃO DA SEGURANÇA E USO DA VACINA.....	80
4.1. Plano de farmacovigilância para vacinas COVID-19	82
CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS	85
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87
ANEXOS	101

RESUMO

Um novo medicamento está sujeito a um rigoroso processo de investigação, desenvolvimento, avaliação e aprovação, por forma a garantir a sua qualidade, segurança e eficácia e o cumprimento dos requisitos exigidos pelas entidades regulamentares competentes.

No final do ano de 2019, foi identificado um novo coronavírus, o SARS-CoV-2. Este agente etiológico, causador da doença COVID-19, rapidamente se disseminou por todo o mundo, levando a Organização Mundial de Saúde (OMS) a decretar o estado de pandemia COVID-19, a 11 de março de 2020.

A situação de emergência gerada, desafiou os sistemas de saúde e as autoridades competentes a nível mundial, exigindo a afetação excecional de recursos técnicos, financeiros e humanos, por forma a combater a crise de saúde pública instalada. O desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a COVID-19, foi identificada como a melhor estratégia para sustentar a pandemia, levando à adoção de estratégias diferenciadas e da convergência de esforços por forma a acelerar o processo de desenvolvimento e introdução no mercado de vacinas contra a COVID-19.

Neste estudo pretende-se analisar como decorreu o processo de introdução no mercado das vacinas COVID-19. Serão abordadas as especificidades regulamentares que foram adotadas de modo a permitir a célere aprovação e comercialização destas vacinas.

Palavras-chave: desenvolvimento e aprovação de medicamentos; SARS-CoV-2; pandemia COVID-19; desenvolvimento e aprovação de vacinas COVID-19.

ABSTRACT

A new drug is subject to a rigorous research, development, evaluation, and approval process to ensure the quality, safety and efficacy of the drug and compliance with the requirements of the relevant regulatory authorities.

Late in 2019, a new coronavirus, SARS-CoV-2, was identified. This etiological agent, causing the disease COVID-19, quickly spread throughout the world, leading the World Health Organization (WHO) to decree the state of pandemic COVID-19, on March 11, 2020.

This emergency has challenged health systems and competent authorities worldwide, requiring the exceptional allocation of technical, financial, and human resources to combat the public health crisis. The development of an effective vaccine against COVID-19 was identified as the best strategy to halt the pandemic, leading to the adoption of differentiated strategies and the convergence of efforts to accelerate the process of development and market introduction of vaccines against COVID-19.

This study aims to analyze how the market introduction process of the COVID-19 vaccines took place. The regulatory specificities that were adopted to allow the rapid approval and marketing of these vaccines will be addressed.

Keywords: drug development and approval; SARS-CoV-2 virus; COVID-19 pandemic; COVID-19 vaccine development and approval.

LISTA DE ACRÓNIMOS

- ACE2:** *Angiotensin Converting Enzyme 2* (Enzima de Conversão da Angiotensina 2)
- AIM:** Autorização de Introdução no Mercado
- CHMP:** *Committee for Human Medicinal Products* (Comité dos Medicamentos para Uso Humano)
- COVID-ETF:** *COVID-19 EMA Pandemic Task Force*
- CTD:** *Common Technical Document* (Dossiê Técnico Comum)
- DGAF:** Direção-Geral de Assuntos Farmacêuticos
- ECDC:** *European Centre for Disease Prevention and Control* (Centro Europeu para a Prevenção e Controlo de Doenças)
- ECs:** Ensaio Clínicos
- EEE:** Espaço Económico Europeu
- ELISA:** *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
- EMA:** *European Medicines Agency* (Agência Europeia de Medicamentos)
- EME:** Estados-Membros Envolvidos
- EMA:** *European Medicines Evaluation Agency* (Agência Europeia de Avaliação de Medicamento)
- EMR:** Estado Membro de Referência
- I&D:** Investigação e Desenvolvimento
- ICH:** *International Conference on Harmonization* (Conferência Internacional para a Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos de Uso Humano)
- ICTV:** *International Committee on Taxonomy of Viruses* (Comité Internacional de Taxonomia de Vírus)
- IMPD:** *Investigational Medicinal Product Dossier* (Dossiê de Produto de Investigação Medicinal)
- MERS-CoV:** *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (Síndrome Respiratório do Médio Oriente)
- OMS:** Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization*)
- PHEIC:** *Public Health Emergency of International Concern* (declaração de emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional)
- PRAC:** *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância)
- RAM:** Reação Adversa a Medicamentos

RCM: Resumo das Características do Medicamento

RT-PCR: *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (Transcrição Reversa seguida da Reação em Cadeia da Polimerase)

SARS-CoV: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (Síndrome Respiratória Aguda Grave)

SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2)

TAAN: Testes Moleculares de Amplificação de Ácidos Nucleicos

TRAg: Testes Rápidos de Antigénico

UE: União Europeia

VLPs: *Virus-like particles* (Partículas semelhantes a vírus)

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Processo de desenvolvimento de um novo Medicamento.....24
- Figura 2** – Os ensaios clínicos no desenvolvimento de novos medicamentos.....29
- Figura 3** – Representação esquemática do processo de pedido de Autorização de Introdução no Mercado pelo Procedimento Centralizado.....33
- Figura 4** – Ilustração gráfica do novo coronavírus, SARS-CoV-2, elaborada pelo Centro de Controlo e Prevenção de Doenças da Atlanta, nos Estados Unidos. Esta ilustração revela a morfologia ultra-estrutural do Coronavírus 2019.49
- Figura 5** – O ciclo de vida do SARS-CoV-2. (A) Estrutura do SARS-CoV-2. Existem quatro proteínas: a proteína da superfície Spike (S), a proteína da membrana (M), a proteína do envelope (E) e a proteína da nucleocápside (N). (B) Mecanismo de Infecção Viral do SARS--CoV-2 em células hospedeiras suscetíveis a vírus. A proteína S do SARS-CoV-2 possui alta afinidade para recetores de ACE2, o que permite a ligação das células virais às células hospedeiras com recetores de ACE2 (1), e conseqüentemente, a fusão com a membrana da célula hospedeira (2). O RNA viral é libertado no citoplasma (3), e posteriormente, é transcrito e replicado pela RNA polimerase RNA-dependente (4–6). As proteínas S, M e E de RNA resultantes são levadas para o retículo endoplasmático rugoso da célula hospedeira (7) e posteriormente combinadas com a proteína do nucleocápside (N) (8). Após o processamento no Complexo de Golgi, todos os elementos são agregados numa nova célula viral madura (9) e transportados para a membrana celular para saírem por exocitose (10). Desta forma são geradas novas de partículas SARS-CoV-2 e é dado por concluído o ciclo de replicação viral (11). (C) Expressão do recetor ACE2.....53
- Figura 6** – Disseminação intra-espécies e inter-espécies de coronavírus. Os hospedeiros iniciais de coronavírus incluem morcegos, pássaros e ratos. A doença COVID-19 provocada pelo SARS-CoV-2 é um membro da linhagem B da família do betacoronavírus, da qual o SARS-CoV também é descendente.55
- Figura 7** – Representação geral das características sintomáticas, radiológicas e laboratoriais da doença COVID-19 provocada pelo vírus SARS-CoV-2.58
- Figura 8** – Situação atual da aprovação de autorização condicional de comercialização de vacinas pela Comissão Europeia.....65
- Figura 9** – Comparação do tempo utilizado no desenvolvimento de vacinas de forma tradicional e de forma acelerada. A) Representação gráfica do desenvolvimento, avaliação, aprovação e monitorização de uma vacina padrão. B) Representação gráfica do desenvolvimento, avaliação, aprovação e monitorização de uma vacina padrão. B)

Representação gráfica do desenvolvimento, avaliação, aprovação e monitorização de uma vacina COVID-19..... 70

Figura 10 – Representação gráfica entre o número de peritos envolvidos no acompanhamento e diálogo do processo de desenvolvimento, avaliação, aprovação e monitorização numa situação standard vs. na situação de pandemia COVID-19, com o apoio do grupo de trabalho COVID-ETF..... 76

Figura 11 – Representação gráfica comparativa entre o processo de desenvolvimento e aprovação. A) Processo standard de desenvolvimento e aprovação de novos medicamentos. B) Processo de desenvolvimento e aprovação das vacinas COVID-19, recorrendo ao mecanismo de “rolling review”..... 77

Figura 12 – Representação gráfica da presença da monitorização em todas as fases de desenvolvimento das vacinas COVID-19..... 82

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento e a aprovação de novos medicamentos são processos complexos, longos e que requerem abundantes recursos técnicos, humanos e financeiros.

A comunidade científica e a indústria farmacêutica regem-se pelo rigoroso cumprimento da legislação e dos requisitos regulamentares impostos pelas autoridades competentes da área da saúde, de modo a garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos novos medicamentos.

Como forma a acompanhar os desafios emergentes, a inovação e a versatilidade têm-se mostrado fundamentais na adaptação aos novos paradigmas da saúde pública, como se observou no caso particular do processo de desenvolvimento e aprovação das vacinas COVID-19.

Em 2019, foi identificado um novo coronavírus, o SARS-CoV-2. Este agente etiológico, causador da doença COVID-19, rapidamente se disseminou por todo o mundo, levando a Organização Mundial de Saúde (OMS) a decretar o estado de pandemia COVID-19, a 11 de março de 2020 (Nature, 2021). Perante a ineficácia dos métodos de tratamentos existentes, o desenvolvimento de uma vacina e a imunização da população foram assinaladas como o melhor meio para impedir e conter a propagação do vírus SARS-CoV-2.

A comunidade científica e as autoridades de saúde competentes, cientes da complexidade do processo de desenvolvimento e aprovação de uma vacina, uniram esforços, partilharam informações, intensificaram os estudos científicos, afetaram recursos financeiros e humanos, por forma a acelerar a produção em massa de vacinas contra a COVID-19, garantido sempre os altos padrões de segurança exigidos na legislação farmacêutica da União Europeia (UE) (Krammer, 2020).

A estratégia adotada pela UE no processo de desenvolvimento e aprovação das vacinas COVID-19, permitiu a sua viabilização num período de 12 a 18 meses (Comissão Europeia, 2021f). O estudo realizado por Le *et al.* (2020), salienta que este período é claramente inferior ao tempo padrão registado em outros processos de desenvolvimento de vacinas, que pode estender-se por um período compreendido entre 10 a 15 anos. O autor reforça ainda que, este processo célere representa uma *“mudança fundamental em relação à via tradicional de*

desenvolvimento de vacinas (...) mesmo em comparação com o prazo acelerado de 5 anos para o desenvolvimento da primeira vacina Ébola” (Le et al., 2020).

Para tal, importa considerar que a vacina contra a COVID-19 foi desenvolvida num contexto de emergência de saúde pública. O quadro regulamentar vigente na UE, prevê que nestas situações sejam acionados e utilizados mecanismos e ferramentas que permitam para acelerar o processo de investigação e desenvolvimento clínico, assim como os procedimentos de autorização de introdução no mercado.

O processo de desenvolvimento das vacinas contra a COVID-19 é um tema atual, relevante e desafiante para a comunidade científica, para a indústria farmacêutica, para as autoridades reguladoras e para a sociedade.

Esta dissertação, no âmbito do Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica, pretende esclarecer as estratégias utilizadas no processo de desenvolvimento e aprovação das vacinas COVID-19. O trabalho apresenta-se dividido em duas partes. Na Parte I, irá proceder-se a uma revisão bibliográfica da literatura considerada pertinente para a explanação deste estudo. O primeiro capítulo abordará as diretivas regulamentares aplicadas ao medicamento que conduzem à autorização para a sua introdução no mercado, será detalhando o processo padrão de desenvolvimento, avaliação, aprovação e monitorização de um novo medicamento. O segundo capítulo, abordará o conceito geral de vacina, bem como a sua importância histórica.

A Parte II irá retratar o processo de desenvolvimento, avaliação, aprovação e monitorização das vacinas contra a COVID-19, em que serão identificadas as diferenças e semelhanças relativamente aos procedimentos padrões.

PARTE I

**ASSUNTOS REGULAMENTARES E VACINAS:
UMA VISÃO GERAL**

PARTE I – ASSUNTOS REGULAMENTARES E VACINAS: UMA VISÃO GERAL

No primeiro capítulo pretende-se enquadrar, com uma revisão bibliográfica, as partes integrantes do desenvolvimento de um novo medicamento, começando por analisar a regulamentação farmacêutica na europa, com particular ênfase, no papel da Agência Europeia de Medicamentos (EMA)¹ e do Infarmed I.P.. Será também foco deste estudo o ciclo de vida do medicamento, desde a sua descoberta, desenvolvimento clínico até à sua entrada no mercado, através de procedimentos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

No segundo capítulo, propõe-se uma abordagem bibliográfica geral sobre as vacinas, mais especificamente sobre os diferentes tipos e funções das vacinas, salientando a importância da vacinação para a saúde pública mundial.

¹ A sigla utilizada advém da denominação em inglês “*European Medicines Agency – EMA*”.

CAPÍTULO I – O MEDICAMENTO E O SEU PERCURSO

O desenvolvimento de novos fármacos envolve um longo processo multidisciplinar, desde o desenho das moléculas até à comercialização efetiva² do produto farmacêutico. A regulamentação do medicamento, enquanto parte integrante do processo, representa uma parcela muito significativa no desenvolvimento dos fármacos. A rigorosa e complexa metodologia adotada na regulamentação do setor farmacêutico, exige que todas as fases do circuito do medicamento sejam rigorosamente acompanhadas e controladas, por forma a, oferecer aos utilizados do fármaco, a garantia de qualidade, de eficácia e de segurança (Feick, 2002).

I. Europa do Medicamento – Regulamentação Farmacêutica

As entidades reguladoras do mercado farmacêutico, são responsáveis por garantir que, todas as fases do circuito do medicamento decorram em conformidade com os critérios de qualidade, segurança e eficácia estabelecidos pela Comissão Europeia e pela EMA (EMA, 2016b).

O sistema regulador da União Europeia (UE) é composto pela Comissão Europeia pela EMA, em parceria com as autoridades reguladoras dos países do Espaço Económico Europeu (EEE)³. Este sistema proporciona um funcionamento interligado e interdisciplinar, onde todos os membros cooperam e partilham o conhecimento de diferentes especialidades. Garante igualmente, que todos os Estados-Membros se regem pelos mesmos critérios e requisitos de autorização e monitorização de medicamentos uniformizando-se, desta forma, todos os procedimentos de regulamentação do medicamento (EMA, 2016b).

² “«Comercialização efetiva», disponibilização de medicamentos em locais de dispensa ao público, em quantidade suficiente para abastecer o mercado nacional durante um período de tempo contínuo não inferior a um ano;” (Ministério da Saúde, 2006b).

³ O Espaço Económico Europeu é composto pelos Estados-Membros da UE, a Islândia, a Listenstaine e a Noruega (EMA, 2016b).

1.1. Regulamentação na União Europeia – Agência Europeia do Medicamento

A história da “Europa do Medicamento” (Sousa, 2017) tem vindo a ser desenhada de forma gradual ao longo das últimas décadas até aos dias de hoje.

O início da década de 60, foi pautado por grandes avanços científico-tecnológicos e pelo aprofundamento do processo de integração europeia que potenciou as dinâmicas sociais e económicas dos Estados-Membros, emergindo uma nova conceção da “Europa do Medicamento” (Feick, 2002; Sousa, 2017).

A abolição das barreiras alfandegárias entre os Estados-Membros, decorrente do processo de integração europeia da Comunidade Económica Europeia, beneficiou o desenvolvimento da Indústria Farmacêutica e a implementação do Mercado Único do Medicamento, que foi considerado um passo determinante no sentido de garantir a uniformização técnico-científica⁴ na “Europa do Medicamento” (Sousa, 2017).

Na década de 90, a visão da “Europa do Medicamento” sofreu uma profunda mudança de paradigma, resultado direto da estratégia política europeia. A partir desse momento, as medidas adotadas pelos Estados-Membros centravam-se na defesa da Saúde Pública, do ambiente e dos interesses do consumidor. Foi neste período que foi criado o Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos (Broscheid & Feick, 2005).

O Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos foi responsável por proporcionar a implementação de um novo modelo de funcionamento, em que, a regulamentação dos produtos farmacêuticos desempenhou um papel central nas questões de Saúde Pública e bem-estar dos consumidores europeus (Majone, 1997).

Como forma de garantir a uniformização do método de avaliação e aprovação de medicamentos foi criada, através do Regulamento (CEE) n.º 2309/93, de 22 de julho de 1993, a Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA)⁵ (Comissão Europeia, 1993;

⁴ A fase da harmonização técnico-científica da Europa do Medicamento corresponde ao período entre 1965 e 1993. Em 1965 foi publicada a primeira diretiva relativa a especialidades farmacêuticas e em 1993 iniciou-se, na prática, o desenvolvimento de uma nova estrutura de avaliação de medicamentos a nível europeu (Broscheid & Feick, 2005).

⁵ A sigla EMA, em inglês, designa-se “*European Medicines Evaluation Agency*”, ainda que a designação oficial fosse “*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*”.

Majone, 1997). Em 2004, de modo a acompanhar a evolução e as necessidades dos Estados-Membros na área da farmacêutica, procedeu-se a uma revisão estrutural dos estatutos da EMEA, através do Regulamento (UE) n.º 726/2004, de 31 de março de 2004. O referido diploma “que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário”, alterou a designação de EMEA para Agência Europeia do Medicamento (EMA) (Broscheid & Feick, 2005; Comissão Europeia, 2004; Julia Fleischer, 1967; Majone, 1997).

A EMA, enquanto organismo descentralizado da UE, articula diretamente com a Comissão Europeia e com as agências reguladoras nacionais dos Estados-Membros, chamando a si a responsabilidade da avaliação científica, supervisão e monitorização da segurança de medicamentos de uso humano e veterinário na UE (EMA, 2019a; União Europeia, n.d.). Este organismo é constituído por comités, grupos de trabalho e aconselhamento científicos que contam com a participação de peritos em diversas especialidades científicas, assim como, representantes das autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros (EMA, 2016b).

1.2. Regulamentação em Portugal – Infarmed I.P.

Em 1984, através do Decreto-Lei n.º 103-A/84, de 30 de março, foi criada em Portugal a Direção-Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF) com o objetivo de “acompanhar e dinamizar ações conducentes à definição de uma política nacional de medicamento” (Presidência do Conselho de Ministros & Ministérios das Finanças e do Plano, da Saúde, 1984). Com a adesão de Portugal à Comunidade Económica Europeia, este organismo foi obrigada a adotar os padrões europeus de exigência na área do medicamento e da farmácia (Ministério da Saúde, 1993a; SNS, 2021). Neste sentido, em 1993, através do Decreto-Lei n.º 10/93, de 15 de janeiro, foi criado o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, com a finalidade de “orientação, avaliação e inspeção da atividade farmacêutica” (Ministério da Saúde, 1993b).

Por forma a responder às sucessivas inovações e ao aumento da exigência na área do medicamento, o Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento foi reestruturado, através do Decreto-Lei n.º 46/2012 de 24 de fevereiro de 2012, tendo adquirido a denominação de Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (Ministério da Saúde, 2012; Ministros de Estado e das Finanças e da Saúde, 2012).

O Infarmed I.P. é um instituto público tutelado pelo Ministério da Saúde, sendo considerado a autoridade regulamentar nacional. Tem poder para intervir na política nacional de saúde, através da regulamentação, avaliação, autorização, fiscalização e vigilância dos setores dos medicamentos de uso humano e dos produtos de saúde (Ministério da Saúde, 2012). Conforme o estabelecido no Decreto-Lei n.º 46/2012, de 29 de agosto, o “*INFARMED tem por missão regular e supervisionar os sectores dos medicamentos de uso humano e dos produtos de saúde, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros.*” (INFARMED, 2021; Ministério da Saúde, 2012).

2. O Circuito do Medicamento

A conceção de um produto farmacêutico resulta de um longo e moroso processo e esforço multidisciplinar. O progresso técnico-científico, exige uma incessante ponderação e análise das necessidades e prioridades da população, por parte da indústria farmacêutica e das autoridades de saúde competentes, por forma a responder cabalmente aos desafios impostos pela sociedade atual e aos parâmetros de saúde pública.

A regulamentação da área do medicamento, ao longo do tempo, sofreu significativas alterações, com o objetivo de reunir consensos e legislação de suporte aos requisitos de procedimento de conceção e comercialização de medicamentos de uso humano.

Neste sentido, em Portugal, foi publicado em 2006, o Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, também denominado de “Estatuto do Medicamento”. Este diploma define medicamento como “*toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.*” (Ministério da Saúde, 2006a). O mesmo regulamento destaca ainda, que os medicamentos de uso humano são produtos farmacêuticos concebidos segundo elevados padrões de qualidade, segurança e eficácia, ao longo de todas as etapas do seu circuito – “*fabrico, distribuição, prescrição e cedência*”, e que o uso racional do medicamento contribui para a melhoria da saúde individual e coletiva (Ministério da Saúde, 2006a).

2.1. Processo de desenvolvimento de novos medicamentos

A descoberta de novos medicamentos traduz-se num “processo em funil” (Kaitin, 2010), constituído por várias etapas (Figura 1). O processo inicia-se com a fase de Investigação e Desenvolvimento (I&D), que envolve a pré-descoberta do alvo terapêutico e a descoberta de compostos com atividade terapêutica, em contexto laboratorial. Ainda em laboratório, sucede-se a fase de investigação pré-clínica, que avalia, em animais, a segurança e eficácia dos potenciais fármacos (Figura 1) (DiMasi et al., 2003; Kaitin, 2010).

Os medicamentos experimentais que demonstrarem os melhores resultados são, posteriormente, estudados em humanos, na fase de investigação clínica, com o objetivo de confirmar a segurança e eficácia, através de Ensaios Clínicos (ECs) de fase I, fase II e fase III (Figura 1) (DiMasi et al., 2003; Kaitin, 2010).

O processo de pedido de AIM inicia-se após apresentação e validação dos estudos clínicos, por forma a viabilizar a comercialização dos medicamentos. O processo de fabrico, a distribuição, a prescrição, a dispensa e a utilização ocorrem após um parecer positivo ao pedido de AIM. Com o intuito de avaliar a farmacovigilância⁶ após a comercialização, decorrem os ECs de fase IV, também denominada de fase pós-marketing (Figura 1) (Ciani & Jommi, 2014; DiMasi et al., 2003).

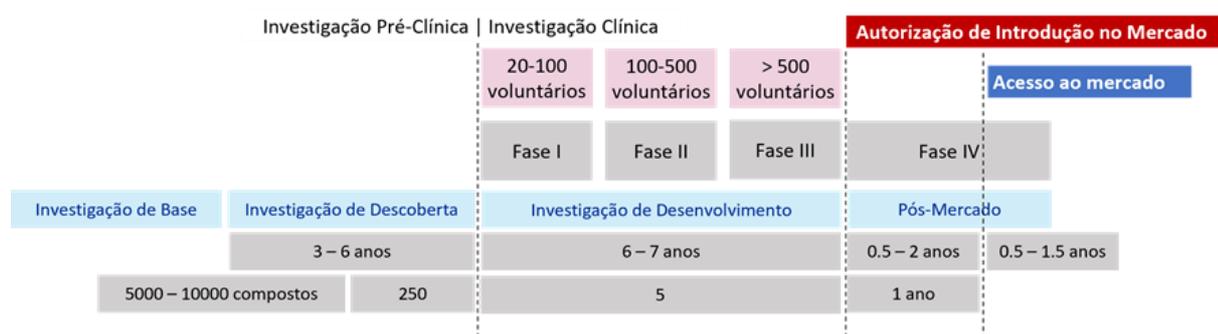


Figura 1 – Processo de desenvolvimento de um novo Medicamento. Fonte: Adaptado de (Ciani & Jommi, 2014).

⁶ “A OMS define farmacovigilância como o conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das reações adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos.” (INFARMED, 2008).

O processo desenvolvimento de novos medicamentos é extenso, podendo demorar entre 10 a 15 anos (Figura 1).

A probabilidade de sucesso de todo o processo de desenvolvimento de novos medicamentos está fortemente condicionada. Segundo *Ciani & J.mmi (2014)*, estima-se que, em cada 100 mil novos compostos descobertos na fase de I&D, apenas 250 desses compostos são viáveis para prosseguirem os ensaios pré-clínicos, sendo que, deste universo apenas cinco são selecionados para serem estudados como medicamentos experimentais, viáveis e com potencial expectável em ECs. Após todos os procedimentos e autorizações, o mercado geralmente, apenas recebe um medicamento apto a ser comercializado e distribuído amplamente pela indústria farmacêutica (Figura 1) (*Ciani & J.mmi, 2014; Ferreira et al., 2009; Van Nooten et al., 2012*). Estima-se que a probabilidade sucesso de entrada no mercado de um novo medicamento é de cerca de 0,001% (*Kaitin, 2010*).

2.2. Fase de Investigação & Desenvolvimento

A fase de I&D constitui o ponto de partida de todo o processo de desenvolvimento de novos medicamentos, apresentando-se como uma etapa fundamental, mas onerosa. O investimento em I&D tem vindo a aumentar, em grande parte, financiado pela Indústria Farmacêutica, com o intuito de descobrir novos alvos farmacológicos e novas abordagens terapêuticas (*EMA, 2019b; Infarmed I.P., 2008*).

Esta etapa do processo de desenvolvimento dos medicamentos concentra-se, essencialmente, na seleção e na validação de um alvo molecular de uma determinada patologia, a partir de uma amostragem que pode variar entre cinco mil a 100 mil moléculas químicas (Figura 1) (*Ciani & J.mmi, 2014*). Para tal, são utilizadas vários protocolos e técnicas laboratoriais, entre as quais, a modificação química de uma molécula conhecida; o screening da atividade biológica de produtos naturais e bancos de substâncias químicas; a combinação de fármacos conhecidos de forma a alcançar efeitos sinérgicos e ao planeamento racional dos fármacos (*Katzung, 2007*). Após a validação do alvo molecular, é realizada uma análise da sua atividade farmacológica e segurança, *in vitro* e *in vivo*, possibilitando, posteriormente, a identificação de compostos candidatos (*DeLucia, 2014*).

2.3. Investigação pré-clínica

A fase da investigação pré-clínica tem como objetivo principal, traçar o perfil farmacológico e toxicológico dos compostos candidatos, através da caracterização do seu mecanismo de ação⁷ e da avaliação da sua segurança e eficácia (Rao & Srinivas, 2011; Reis *et al.*, 2009).

Esta etapa é considerada auspiciosa, uma vez que os estudos realizados identificam, precocemente, compostos com problemas de segurança ou de eficácia, permitindo assim, uma seleção eliminatória de compostos sem viabilidade para serem estudados em seres humanos. Nesta perspetiva, esta etapa representa um primeiro filtro para as fases seguintes do processo de desenvolvimento dos medicamentos (Rao & Srinivas, 2011).

Como se observa na Figura 1, a fase de investigação pré-clínica tem, em média, uma duração de três a seis anos, e debruça-se sobre o estudo de, aproximadamente, 250 compostos candidatos, sendo que, apenas serão selecionados cerca de cinco fármacos, os quais apresentem resultados profícuos de segurança e eficácia em animais (Figura 1) (Ciani & J. mmi, 2014; Van Nooten *et al.*, 2012).

Os estudos pré-clínicos tem ao seu dispor um leque diversificado de estratégias e protocolos, a aplicar consoantes os requisitos do estudo, dos quais destacamos, a realização de testes de toxicidade aguda e prolongamento por doses repetidas, em diferentes espécies animais; a análise patológica completa em diversos órgãos; estudos de metabolização dos fármacos e possível interação com outros fármacos e alimentos; testes de estabilidade, formulação e acondicionamento, por forma a capacitar o fabrico de quantidades suficiente de fármaco para testes futuros (Calixto *et al.*, 2008; Rao & Srinivas, 2011).

Esta fase do desenvolvimento dos medicamentos abrange ainda, a preparação de documentação onde é compilada toda a informação apurada até esta etapa para, posteriormente, ser entregue e proposta para aprovação às autoridades regulamentares e comissões de ética. Quando a realização de um ensaio clínico se destina a um ou mais Estados-Membros da UE é necessário apresentar o *Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)*⁸. O

⁷ Caracterizar a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação das novas moléculas.

⁸ O Dossier de Produto de Investigação Medicinal é habitualmente designado pela sigla IMPD que provém da denominação em inglês - *Investigational Medicinal Product Dossier* (EMA, 2017; IMP, n.d.; Parlamento Europeu e do Conselho, 2014).

IMPD inclui informações relevantes sobre a qualidade, a produção, controlo de qualidade e os dados clínicos e não-clínicos dos Produtos Medicinais em Investigação. Em 2016, entraram em vigor diretrizes com vista à harmonização das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros da EU, relativamente à aplicação das Boas Práticas Clínicas na realização de ECs de medicamentos para uso humano (EMA, 2017; IMP, n.d.; Parlamento Europeu e do Conselho, 2014).

2.4. *Investigação clínica*

Concluído o processo de investigação pré-clínica, e após a aprovação do IMPD, a fase seguinte do desenvolvimento de um medicamento recai na realização dos ensaios clínicos. Os ECs devem ser conduzidos com base nos princípios estabelecidos no Código de Nuremberga⁹, na Declaração de Helsínquia¹⁰ e nas Diretrizes para as Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (ICH)¹¹. Em concordância com estes princípios, o Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril, determina que um *“ensaio clínico só pode ser realizado se: a) os direitos, a segurança, a dignidade e o bem-estar dos sujeitos do ensaio estiverem protegidos e prevalecerem sobre todos os outros interesses; e b) tiver como objetivo a produção de dados fiáveis e robustos.”* (Associação Médica Mundial, 1964; ICH, 2016; Parlamento Europeu e do Conselho, 2014).

Em Portugal, a realização de ECs de medicamentos para uso humano rege-se não só pelo regulamento anteriormente referido, mas também pela Lei n.º 21/2014, de 16 de abril (Lei de Investigação Clínica), alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho (APIFARMA & PwC, 2019; Assembleia da República, 2014). Este diploma esclarece que um ensaio clínico é *“qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos,*

⁹ Face aos cruéis acontecimentos realizados nos campos de concentração durante a Segunda Guerra Mundial pelos médicos nazis, a proteção dos seres humanos participantes em ensaios clínicos foi descrita no Código de Nuremberga – conjunto de princípios éticos para a experimentação humana, formulado em agosto de 1947.

¹⁰ Em junho de 1964, na Finlândia, a Associação Médica Mundial (AMM) elaborou uma declaração de princípios éticos para pesquisa médica envolvendo seres humanos, incluindo pesquisa em materiais e dados humanos identificáveis, denominada de Declaração de Helsínquia (Associação Médica Mundial, 1964).

¹¹ A Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para os Medicamentos para Uso Humano é habitualmente designada pela sigla ICH, que provém da denominação em inglês - *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. A ICH é uma organização em funcionamento desde 1990 que reúne as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica com o intuito de harmonizar os aspetos científicos e técnicos do registo e da manutenção dos medicamentos. Em 1996, foi desenvolvido um conjunto de normas e orientações éticas e científicas, para o desenho, condução, registo e divulgação de resultados de estudos clínicos, designando-se as Diretrizes para as BPC (EMA, n.d.; ICH, n.d., 2016).

farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” (Assembleia da República, 2014).

Dada a exigência desta etapa, a implementação e a execução de um ensaio clínico implica o envolvimento de um conjunto de intervenientes multidisciplinares e com formação especializada. Os centros de investigação devem ser validados, possuindo uma autorização prévia da comissão de ética e das autoridades regulamentares, relativamente, ao protocolo de investigação clínica instituído.

Na condução de um ensaio clínico, existem vários intervenientes, entre os quais, os participantes que, ocupam um lugar de destaque enquanto elementos indispensáveis no controlo e monitorização da doença, na promoção do conhecimento científico e, conseqüentemente, no progresso da sociedade em termos de saúde pública (APIFARMA & PwC, 2019).

Não obstante, da importância dos ECs e de todos os seus intervenientes no processo clínico, é imperativo realizar uma análise prudente e cuidadosa sobre o impacto que os ECs têm nos participantes envolvidos, de forma a cumprir os dispostos éticos e regulamentares, avaliando se os potenciais benefícios do estudo se sobrepõem a qualquer tipo de risco que a investigação possa envolver (APIFARMA & PwC, 2019).

Em Portugal, cabe ao Infarmed I.P. e à Comissão de Ética para a Investigação Clínica iniciar o processo de autorização e realizar a supervisão e monitorização, no que diz respeito ao cumprimento das Boas Práticas Clínicas dos estudos (Infarmed I.P., 2008).

2.4.1. Fases dos Ensaio Clínicos

Os ECs apresentam quatro fases distintas, fase I, fase II, fase III e fase IV, sendo que na fase I, delimita-se a segurança do fármaco, na fase II, determina-se a sua eficácia, na fase III, avalia-se a sua segurança e eficácia e, na fase IV, procede-se à monitorização do medicamento após a sua comercialização (Figura 2) (EMA, 2019b; INFARMED, 2008b).

A investigação clínica tem um ciclo temporal de seis a sete anos com fases sequenciais em que cada fase engloba um número crescente de participantes e caracteriza-se pelo facto de o medicamento só transitar para a fase seguinte após a comprovação de segurança e eficácia (Figura 2) (APIFARMA & PwC, 2019).

Quando a segurança e a eficácia de um medicamento experimental¹² for comprovada nas fases I, II e III, a autoridade de saúde competente aprova o pedido de AIM, continuando, no entanto, a ser estudado o seu perfil de segurança após a comercialização, na fase IV (Figura 2) (APIFARMA & PwC, 2019).

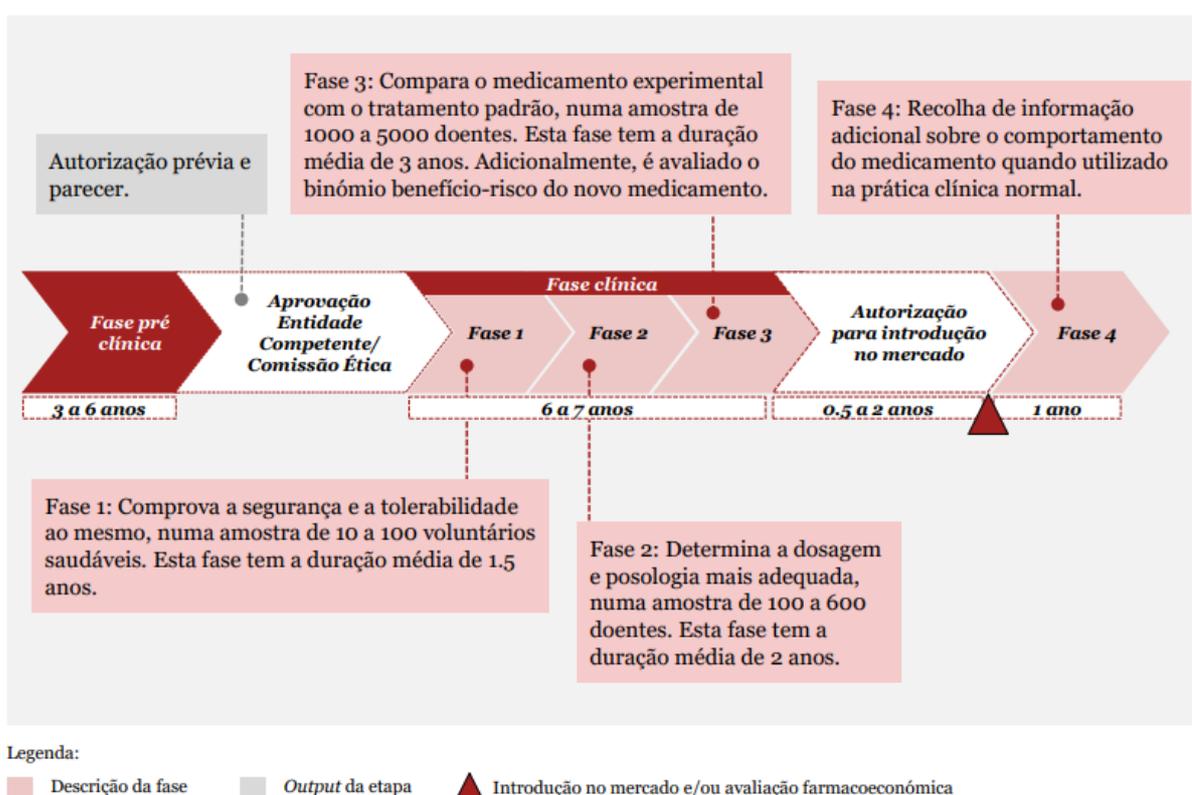


Figura 2 – Os ensaios clínicos no desenvolvimento de novos medicamentos. Fonte: Adaptado de (APIFARMA & PwC, 2019).

¹² “«Medicamento experimental», a forma farmacêutica de uma substância ativa ou placebo, testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo os medicamentos cuja introdução no mercado haja sido autorizada mas que sejam utilizados ou preparados, quanto à forma farmacêutica ou acondicionamento, de modo diverso da forma autorizada, ou sejam utilizados para uma indicação não autorizada ou destinados a obter mais informações sobre a forma autorizada;” (Ministério da Saúde, 2006b).

2.4.1.1. Fase I

Os ECs de fase I têm como objetivo avaliar de forma preliminar, a segurança e a tolerabilidade do medicamento experimental, de modo a estabelecer o seu perfil farmacocinético, farmacodinâmico e os possíveis limites de segurança da dosagem. Envolve uma população reduzida de voluntários saudáveis, normalmente entre dez e 100 indivíduos. Quando o medicamento experimental apresenta uma considerável toxicidade, *à priori*, como por exemplo os medicamentos citotóxicos, os estudos clínicos são realizados em voluntários doentes.

Estes estudos têm, em média, a duração de um ano (até um ano e meio) sendo que, apenas cerca de 70% dos medicamentos experimentais passam à fase seguinte (Figura 2) (APIFARMA & PwC, 2019; Katzung, 2007).

2.4.1.2. Fase II

Nos estudos clínicos de fase II, o fármaco é estudado em pacientes com a doença alvo com o propósito de determinar a sua eficácia, as variações da dose terapêutica e a sua segurança. Esta fase tem uma duração aproximada de dois anos e inclui um número limitado de pacientes voluntários. A amostra é, habitualmente, constituída por 100 a 600 doentes, rigorosamente selecionados com base em critérios de inclusão específicos. Concluída esta etapa, é possível descrever qual a dose e regime posológico mais apropriados para a utilização de um novo medicamento, nos ensaios de fase III (Figura 2) (APIFARMA & PwC, 2019).

2.4.1.3. Fase III

A fase III dos ensaios experimentais envolve um número significativo de pacientes, habitualmente, entre mil a cinco mil doentes voluntários e decorre durante três a cinco anos. O objetivo basilar desta fase prende-se pela demonstração de segurança e eficácia para uso generalizado do medicamento em estudo, sendo, para tal, testado numa amostra mais heterogénea da população (APIFARMA & PwC, 2019).

Tendo em conta que, os estudos de fase III apresentam uma avultada dimensão da amostra bem como de volume de dados a recolher e a analisar, apresenta-se como uma etapa de dificuldade acrescida na sua execução e como um processo moroso e dispendioso, contudo

constitui uma etapa fundamental para a continuação do processo de desenvolvimento de um novo medicamento (Figura 2) (APIFARMA & PwC, 2019).

Posto isto, caso os resultados dos ECs de fase III sejam positivos, as indústrias farmacêuticas responsáveis pelo novo medicamento podem iniciar o seu processo de registo junto das autoridades reguladoras, e requerer, no caso das indústrias farmacêuticas sediadas na UE, à EMA a solicitação da permissão de comercialização, denominada de AIM.

2.4.1.4. Fase IV

Após a realização das três fases clínicas e da obtenção de AIM do novo medicamento, inicia-se a fase IV. Esta fase, também designada de fase pós-marketing, é caracterizada pela vigilância pós comercialização, e não tem duração estimada (Figura 2) (APIFARMA & PwC, 2019).

Nesta fase, pretende-se monitorizar a segurança do novo fármaco, bem como recolher informação adicional, sobre as reações adversas inesperadas¹³ no decorrer da sua utilização na população em geral. Os efeitos adversos reportados, bem como a avaliação de interações medicamentosas adicionais e a avaliação da dose-resposta são, periodicamente, compilados em relatórios de farmacovigilância e enviados para as autoridades competentes (Infarmed I.P., 2008).

Esta fase contribui para a otimização do uso do medicamento e para a monitorização da avaliação benefício-risco a longo prazo, permitindo ainda, uma análise do mercado farmacêutico e as suas alternativas terapêuticas (Figura 2) (APIFARMA & PwC, 2019; Infarmed I.P., 2008).

2.5. *Processo de Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia*

Conforme foi referido, a introdução de um medicamento no mercado é um procedimento exigente e complexo, que requer a validação da sua qualidade, segurança e eficácia regendo-se, a sua aprovação pelas normas e pelos procedimentos instituídos no Sistema Europeu de Regulação, do qual Portugal faz parte (Infarmed I.P., 2009).

¹³ “«Reação adversa inesperada», qualquer reação adversa cuja natureza, gravidade, intensidade ou consequências sejam incompatíveis com os dados constantes do resumo das características do medicamento;” (Ministério da Saúde, 2006b).

Para a comercialização de medicamentos no Espaço Económico Europeu é obrigatório requerer uma AIM. A atribuição de uma AIM, pode ser requerida às entidades competentes de diversas formas, de acordo com objeto pretendido. Através do Procedimento Nacional caso seja, apenas requerido para comercialização no nível nacional; através do Procedimento Centralizado, do Procedimento de Reconhecimento Mútuo, ou, ainda, através do Procedimento Descentralizado caso seja pretendido uma autorização de comercialização concertada entre os Estados-Membros da UE (Infarmed I.P., 2009).

2.5.1. *Procedimento Nacional*

Neste procedimento estão envolvidos dois intervenientes, o requerente da AIM e a Autoridade Competente Nacional. O requerente da AIM recorre ao Procedimento Nacional quando pretende que o medicamento seja aprovado, registado e comercializado apenas num Estado-Membro, sendo as autoridades competentes nacionais responsáveis por conceder a AIM para comercialização do medicamento nesse território. Todos os pedidos de AIM devem cumprir os requisitos descritos na Diretiva n.º 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro¹⁴ (Comissão Europeia, 2001; European Commission, 2008; Infarmed I.P., 2009).

Em Portugal, o pedido de AIM é requerido ao Infarmed I.P., que analisa o processo e notifica o requerente sobre a sua decisão. Quando o pedido é deferido, o Infarmed I.P. envia à EMA uma cópia da autorização juntamente com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) aprovado (Infarmed I.P., 2009; Ministério da Saúde, 2006b).

2.5.2. *Procedimento Centralizado*

Através do Procedimento Centralizado obtém-se uma AIM válida para todo o mercado comunitário, permitindo assim a comercialização do medicamento em todos os Estados-Membros da UE. O Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho Europeu de 21 de março de 2004, estabelece as normas que regulam os pedidos de obtenção

¹⁴ “Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução o mercado devem ser a apresentados em três partes, em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo e atender às diretrizes e instruções aprovadas pelo Infarmed I.P. e às diretrizes publicadas pela Comissão Europeia nas Regras que regem os medicamentos na Comunidade Europeia, Volume 2 B - Informações aos Requerentes, Medicamentos para uso humano. Apresentação e conteúdo do dossiê, Documento Técnico Comum (DTC).” (European Commission, 2008; Ministério da Saúde, 2006b).

de AIM através do procedimento centralizado (Comissão Europeia, 2004; EMA, 2019a; Infarmed I.P., 2009).

O Procedimento Centralizado envolve além do requerente de AIM, a EMA, o Comité dos Medicamentos de Uso Humano (CHMP)¹⁵ e Comissão Europeia. O requerente da AIM submete o seu pedido à EMA. Esta, por sua vez, assume a responsabilidade de gestão e supervisão de todo o processo. Ao CHMP é atribuída a função de analisar e avaliar cientificamente os pedidos de AIM, requeridos à EMA. É com base no relatório elaborado pelos técnicos especializados do CHMP, que a Comissão Europeia, emite a decisão de deferimento ou indeferimento da autorização de comercialização do novo medicamento, sendo os resultados desta decisão anunciados publicamente (Figura 3) (Comissão Europeia, 2004; EMA, 2019a; Infarmed I.P., 2009).

Como representado na Figura 3, o Procedimento Centralizado, pode demorar entre 12 meses e 14 meses, desde a submissão do pedido pelo requerente de AIM até à sua conclusão (Comissão Europeia, 2001; EMA, 2017, 2019a; European Commission & EMA, 2015; Infarmed I.P., 2009).

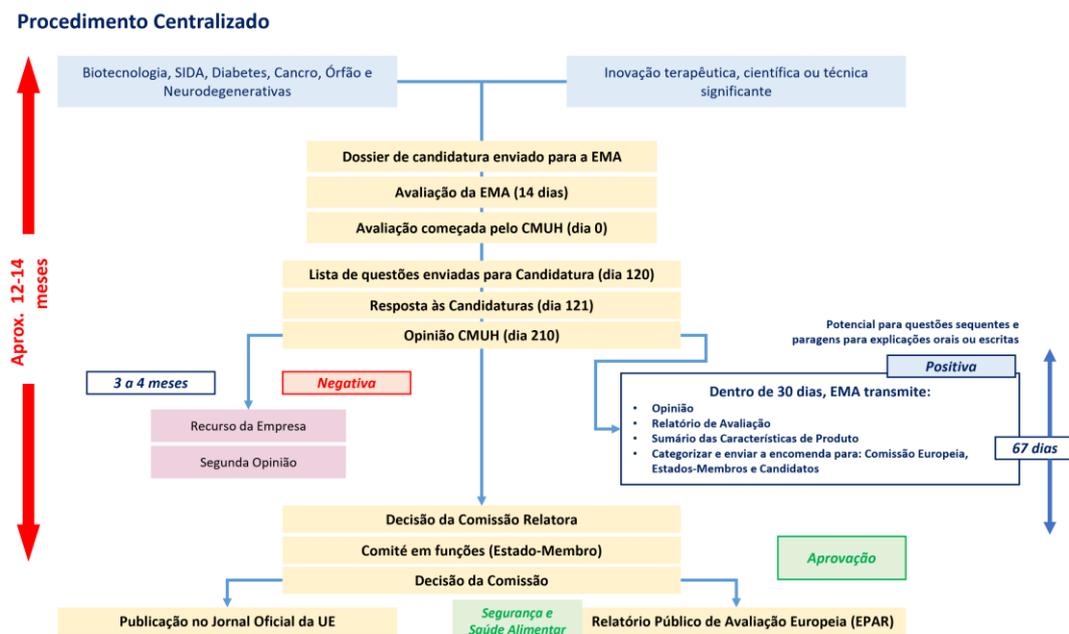


Figura 3 – Representação esquemática do processo de pedido de Autorização de Introdução no Mercado pelo Procedimento Centralizado. Fonte: Adaptado de (European Commission & EMA, 2015).

¹⁵ A sigla utilizada advém da denominação em inglês, *Committee for Medicinal Products for Human Use* – CHMP.

O Procedimento Centralizado é utilizado na maioria dos pedidos de AIM para medicamentos inovadores, sendo obrigatório para medicamentos de uso humano, que contenham um novo princípio ativo e que se destinem ao tratamento de doenças neurodegenerativas, doenças oncológicas, doenças autoimunes, doenças virais, disfunções imunológicas, diabetes e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Este procedimento de obtenção de AIM também se aplica a medicamentos derivados de processos de biotecnologia¹⁶, medicamentos de terapia avançada¹⁷, medicamentos órfãos¹⁸ e a medicamentos veterinários para uso como intensificadores de crescimento ou rendimento (Figura 3) (EMA, 2019a).

À semelhança do que acontece no Procedimento Nacional, todos os pedidos de AIM efetuados através do Procedimento Centralizado, devem ser acompanhados dos documentos¹⁹ e das informações requeridas no Anexo I da Diretiva n.º 2001/83/CE (Comissão Europeia, 2001).

Em suma, o Procedimento Centralizado traduz-se em benefícios para os cidadãos da UE, em virtude da autorização de comercialização em todos os países da UE em simultâneo, garantindo a monitorização de segurança de forma centralizada e segundo os padrões de garantia da qualidade farmacêutica²⁰, facilitando o acesso à informação referente ao produto traduzido em todas as línguas oficiais da UE (EMA, 2019a).

¹⁶ Um medicamento derivado de processos de biotecnologia é designado por “um medicamento ou uma vacina que consiste ou foi produzido através do uso de organismos vivos. Muitas vezes o DNA recombinante (uma forma de DNA que não existe naturalmente e que combina sequências de DNA, que não ocorreriam juntas, a fim de estabelecer novas funções) constitui a base para os medicamentos fabricados por biotecnologia. Os exemplos incluem proteínas terapêuticas tais como anticorpos, insulinas ou interleucinas; e também vacinas, ácidos nucleicos ou tecidos e células.”(Comissão Europeia, 2013).

¹⁷ “«Medicamento de terapia avançada», um medicamento de terapia genética, tal como definido na parte IV do anexo I da Diretiva 2001/83/CE, — um medicamento de terapia com células somáticas, tal como definido na parte IV do anexo I da Diretiva 2001/83/CE, — um produto de engenharia de tecidos, tal como definido na alínea parte IV do anexo I da Diretiva 2001/83/CE.”(Parlamento Europeu e do Conselho, 2007).

¹⁸ “Um medicamento pode ser designado medicamento órfão se o respetivo promotor puder comprovar que se destina ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia na Comunidade que ponha a vida em perigo ou seja cronicamente debilitante e que afete até cinco pessoas em dez mil no momento em que o pedido é apresentado, ou se destina ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia na Comunidade que ponha a vida em perigo, seja gravemente debilitante ou seja grave e crónica, e que é pouco provável que, sem incentivos, a comercialização desse medicamento na Comunidade possa gerar receitas que justifiquem o investimento necessário; Não existe qualquer método satisfatório de diagnóstico, prevenção ou tratamento de tal patologia que tenha sido autorizado na Comunidade ou, caso exista, que o medicamento em questão oferece um benefício significativo àqueles que sofram dessa patologia.” (Parlamento Europeu e do Conselho, 1999).

¹⁹ Em relação à documentação envolvida nos procedimentos de autorização concertados entre os Estados-Membros da UE contempla, nomeadamente, o Resumo das Características do Medicamento (RCM), o folheto informativo, a rotulagem e o dossiê do medicamento, e a sua atualização é imperativa para que a informação transmitida sobre o medicamento seja uniforme em todos os Estados-Membros (Commission, 2007).

2.5.3. Procedimento Reconhecimento Mútuo

O procedimento de Reconhecimento Mútuo é baseado no reconhecimento, pelos Estados-Membros Envolvidos (EME), de uma AIM Nacional emitida pelo Estado Membro de Referência (EMR). Este procedimento é regido pelas disposições legais que estão descritas na Diretiva 2001/83/CE e é aplicável à maioria dos medicamentos (Comissão Europeia, 2001).

É da responsabilidade do Estado Membro de Referência a realização de uma avaliação preliminar do pedido de AIM, que servirá de suporte para a autorização da AIM de reconhecimento mútuo nos outros Estados-Membros. Este processo é concluído com a emissão de uma AIM de Procedimento Nacional, reconhecida em todos os Estados-Membros Envolvidos no processo (Commission, 2007).

Em Portugal, os pedidos de Reconhecimento Mútuo são submetidos aos Infarmed I.P. (Infarmed I.P., 2009).

2.5.4. Procedimento Descentralizado

O Procedimento Descentralizado é semelhante ao Procedimento de Reconhecimento Mútuo, contudo, distingue-se pelo facto de o Procedimento Descentralizado apenas ser legalmente aplicável, caso o medicamento em questão não possuir uma AIM, em nenhum Estado-Membro (Infarmed I.P., 2009).

Este procedimento permite que o pedido de AIM seja efetuado em simultâneo em vários Estados-Membros com a escolha de um deles como EMR. O EMR escolhido fica encarregue de elaborar o relatório de avaliação, o RCM, o folheto informativo e a rotulagem para posteriormente ser analisada e verificada pelos restantes EME. Caso o parecer de aprovação seja favorável a respetiva AIM é válida nos demais Estados-Membros envolvidos (Commission, 2007).

²⁰ “«Garantia da qualidade farmacêutica», todo o conjunto de medidas organizadas destinadas a garantir que os medicamentos e os medicamentos experimentais tenham a qualidade necessária para a utilização prevista;”(Ministério da Saúde, 2006b).

CAPÍTULO II – VACINAS: CONCEITO, ENQUADRAMENTO E PRETINÊNCIA

Um dos atuais desafios da comunidade científica, é o surgimento de novas infecções virais com repercussões diretas e indiretas, na saúde pública. De acordo com dados da OMS, estima-se que, foram identificados cerca de 30 novos patógenos humanos nas últimas três décadas, e que 75% dos patógenos humanos têm origem zoonótica²¹ (OMS, 2009). A conjugação entre a capacidade de acumulação de mutações e consequente aquisição de novas propriedades fenotípicas dos vírus de RNA, e o contacto entre nichos ecológicos e humanos devido à interfase de habitats pela desflorestação, invasão de espaços pelos homens, captura de animais selvagens e a elevada densidade populacional contribui para que as infecções de origem zoonótica sejam responsáveis por cerca de um bilião de casos confirmados e milhares de mortes a nível mundial (Helmy et al., 2017).

São vários os autores que defendem que, o processo de imunização de grupo através da vacinação pressupõe-se fulcral e eficaz no combate destas ameaças à saúde pública, por forma a diminuir o impacto destas doenças (Delany et al., 2014; Iwasaki & Omer, 2020; Jiskoot et al., 2013; Plotkin, 2005; Pulendran & Ahmed, 2011).

A OMS estima que, devido aos atuais programas de vacinação, dois a três milhões de vidas são salvas por ano, tornando o investimento em vacinas um investimento na humanidade (Comissão Europeia, 2019). Bali Pulendran e Rafi Ahmed (2011), referem que “*a invenção da vacinação foi um ponto de inflexão na guerra entre micróbios e os seres humanos*”.

²¹ “Doenças com origem zoonótica são infecções que podem ser transmitidas naturalmente de animais para humanos. Nas últimas décadas, houve um aumento nos surtos de doenças zoonóticas, o que provocou um enorme impacto socioeconómico no mundo todo. Além disso, as doenças zoonóticas representam 61% de todas as doenças transmissíveis que causam doenças em humanos e cerca de 75% dos patógenos humanos emergentes. Mais de 75% das doenças que afetaram os humanos foram transmitidas de animais ou produtos de origem animal. As doenças zoonóticas podem ser transferidas de animais para humanos por várias maneiras, quer pelo consumo de alimentos e água contaminados, exposição ao patógeno durante o processamento, contato direto com animais infetados e bem como por arranhões ou mordidas de animais de estimação. Algumas zoonoses emergentes expandiram o seu leque de hospedeiros, levando a um aumento da sua incidência, como é o exemplo da gripe das aves. Existem vários reservatórios animais de doenças zoonóticas identificados, especialmente animais selvagens, ruminantes, aves, roedores, cães e gatos, mosquitos, e são considerados como um potencial risco de transmissão de doenças” (Helmy et al., 2017).

A atual inovação científica e a biotecnologia caminham de braços dados com o conhecimento, servindo de força motriz para a ciência. Os novos medicamentos imunológicos²² ganham destaque no combate de surtos de doenças infecciosas e na proteção, quer da população mais envelhecida quer da mais jovem (Pollard & Bijker, 2021).

Apesar do reconhecimento do potencial da imunização e da sua evolução ao longo do tempo, ainda existem desafios no desenvolvimento de vacinas inovadoras para algumas doenças bem como no conhecimento imunológico em algumas áreas (Pollard & Bijker, 2021).

I. Definição e funcionamento das vacinas

Segundo o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças, uma vacina é *“uma preparação usada para estimular a resposta imunológica do corpo contra doenças. As vacinas são geralmente administradas através de injeções, contudo algumas podem ser administradas por via oral ou pulverizadas no nariz.”* O processo de vacinação define-se como *“o ato de administração de uma vacina no corpo para produzir proteção contra uma doença específica.”* Quando se fala de imunização refere-se ao *“processo pelo qual uma pessoa fica protegida contra uma doença, através da vacinação. Este termo é frequentemente usado em substituição do termo vacinação ou inoculação.”* Por fim, o objetivo da vacinação e das vacinas é alcançar a imunidade, ou seja, a *“proteção contra doenças infecciosas”*, através de uma resposta imune protetora ao alvo patogénico sem o risco de infeção (CDC, 2021b).

Em suma, a vacinação assume-se como uma forma segura e eficaz de preparar e “educar” o sistema imunológico²³ humano para reconhecer um agente patogénico, designado de antígeno, e responder de forma a protegê-lo contra a doença que este possa provocar. As vacinas utilizam as defesas naturais do ser humano para construir resistências específicas para as infeções antes de elas ocorrerem, através da criação de anticorpos, à semelhança do que

²² *“«Medicamento imunológico», vacinas, toxinas e soros, incluindo, nomeadamente, qualquer produto administrado para produzir uma imunidade ativa ou passiva específica, bem como qualquer produto destinado a diagnosticar, induzir ou reduzir uma hipersensibilidade específica na resposta imunológica a um agente alergeno;”* (Ministério da Saúde, 2006b).

²³ *“O sistema imunológico combate os microrganismos que invadem o corpo do ser humano. O sistema imunológico é composto por duas partes: o sistema imunológico inato (geral) e o sistema imunológico adaptativo (especializado). Esses dois sistemas trabalham em conjunto, contudo tem funções diferentes.”* (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2020).

acontece após uma infecção natural, onde o próprio sistema imunológico cria uma resposta para combater o patógeno específico (OMS, 2020c).

Deste modo, as vacinas mimetizam o efeito das infecções naturais, através da ativação de uma resposta imune inata²⁴, que conseqüentemente ativa uma resposta imune adaptativa²⁵ específica para o antígeno em questão. As vacinas contêm os antígenos específicos que posteriormente irão induzir imunidade mediada por células, especificamente através da ativação de linfócitos T e da estimulação dos linfócitos B para a produção de anticorpos específicos. Este processo culmina na eliminação do agente patogénico e no começo da memória imunológica²⁶ estabelecida pelo sistema imunológico adaptativo. Esta tão desejada memória imunológica é a base da proteção a longo prazo e o grande objetivo da vacinação (Clem & Department, 2011; Jiskoot et al., 2013; Vetter et al., 2018).

2. Breve história das vacinas

A história da imunização remonta a centenas de anos, na China, Sudoeste Asiático, Índia e Norte de África, onde há registos de procedimentos realizados para conferir imunidade contra a varíola²⁷, denominada de variolização²⁸. No início do século XVIII, a propagação da varíola

²⁴ “O sistema imunológico inato é a primeira linha de defesa do corpo contra os microrganismos que entram no corpo humano. Este sistema responde rapidamente e de igual modo para todas as infecções, sendo denominado de sistema imunológico “não específico”.” (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2020; Pulendran & Ahmed, 2011).

²⁵ “O sistema imunológico adaptativo assume a segunda linha de defesa do corpo e atua essencialmente nos casos em que o sistema imunológico inato não é capaz de destruir os microrganismos. Este tem como alvo específico o tipo de microrganismos que estão a provocar a infecção. Esta resposta imunológica torna-se mais lenta, uma vez que os linfócitos e os anticorpos envolvidos no processo são responsáveis por identificar e eliminar o agente patogénico. A vantagem do sistema imunológico adaptativo é a sua capacidade de se “lembrar” dos agentes patogénicos e permitir que, na próxima vez que estes forem detetados no corpo, a resposta imunológica é mais rápida e eficaz para combater a infecção. É devido a esta “memória imunológica” que algumas doenças só afetam o ser humano uma vez na vida, pois depois da primeira infecção o corpo fica “imune”.” (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2020; Pulendran & Ahmed, 2011).

²⁶ “A memória imunológica é caracterizada pela persistência de anticorpos e pela geração de células de memória que tem a capacidade de se reativar rapidamente após a exposição subsequente ao mesmo patógeno” (Pulendran & Ahmed, 2011; Vetter et al., 2018).

²⁷ A varíola, em inglês denominada de Smallpox, era uma doença infectocontagiosa provocada por um vírus de DNA, que pertence à família *Poxviridae* e género *Orthopoxvirus*. A varíola era transmitida através do contacto direto com gotículas infetadas do nariz ou da boca, com um período de incubação de 7 a 19 dias. Num estado inicial da doença, os primeiros sintomas incluem febre alta, dores de cabeça e vômitos. Na fase seguinte começa a erupção cutânea com machas vermelhas na língua, na boca e estende-se para o corpo todo. Posteriormente, transformam-se em feridas abertas, que evoluem para pústulas na fase final (CDC, 2017).

²⁸ A variolização é denominada a forma branda de indução da doença. Os primeiros registos desta atividade é 1000 d.C na China, com um risco de 1% a 3% de mortalidade. Na China o processo de variolização era feito por via intranasal, enquanto no Sudoeste Asiático, Índia e Norte de África a administração era por via parentérica, através de picadas na pele com agulhas contaminadas e de cortes na pele com fio infetado (CDC, 2017).

já era reportada a nível global devido ao crescimento das civilizações e à exploração. Em 1721, a expansão das rotas comerciais conduziu a disseminação da Varíola da Ásia para a Europa. A base para a vacinação começou em 1796, quando o médico inglês Edward Jenner inoculou, pela primeira vez, o conteúdo de uma ferida de varíola bovina no braço de um jovem rapaz. Este desenvolveu imunidade contra o vírus da varíola. Em 1798, foi desenvolvida a primeira vacina contra a varíola, nos séculos seguintes realizou-se a vacinação em massa da população, que culminou na erradicação global da varíola em 1980. Desta forma, Edward Jenner foi considerado o pai da vacinação (CDC, 2017; Iwasaki & Omer, 2020; Jenner, 1802).

O conhecimento e desenvolvimento das vacinas foi evoluindo a par com a inovação da tecnologia de cultura de células. Os métodos de cultura de tecidos virais tornam-se o centro da investigação e levaram ao desenvolvimento de vacinas para prevenir a poliomielite e a hepatite A, com grande eficácia no controlo das doenças em todo o mundo (Delany *et al.*, 2014; Iwasaki & Omer, 2020; Plotkin, 2005).

Mais recentemente, as novas descobertas no ramo da imunologia, microbiologia, biologia celular e genética molecular foram combinadas com as noções de vacinas e foram obtidos resultados promissores e imperativos para o sucesso das vacinas a nível global. De realçar apenas, que apesar de ser claro os ganhos com a imunização para saúde individual e para a saúde pública, houve algumas resistências às vacinas por parte de alguns grupos da população (Delany *et al.*, 2014; Iwasaki & Omer, 2020; Plotkin, 2005).

3. Tipos de vacinas

As vacinas podem ser classificadas em vacinas vivas atenuadas, vacinas inativas, vacinas de vetores virais, vacinas de subunidades (proteína ou polissacarídeo) ou de vacinas de ácidos nucleicos (DNA ou RNA) (Anexo I).

As vacinas vivas atenuadas, contêm vírus ou bactérias vivas que foram enfraquecidos, alterados ou manipulados para serem menos virulentos. Esta forma menos virulenta dos agentes patogénicos impede que provoquem a doença, mas permite gerarem uma resposta imunológica no organismo. A raiva, tuberculose, varicela, sarampo, zona, febre amarela, vírus influenza, febre tifoide, rotavírus são alguns exemplos de doenças combatidas com a utilização

de vacinas virais vivas atenuadas. De realçar que a varíola é a única doença infecciosa erradicada por meio de uma vacina (Anexo I) (Jiskoot *et al.*, 2013; Pollard & Bijker, 2021; Vetter *et al.*, 2018).

De seguida, as vacinas inativas são formadas por vírus ou bactérias “não vivos”. Estas apresentam uma alta estabilidade e um bom perfil de segurança e por isso são aprovadas para administração em indivíduos imunocomprometidos. A desvantagem deste tipo de vacinas é a sua limitada imunogenicidade, com menor duração de proteção em comparação com as vacinas vivas. Outro fator a ter em conta é o facto de as vacinas inativas, geralmente, requererem múltiplas doses primárias e de reforço para obter proteção a longo prazo (Anexo I) (Jiskoot *et al.*, 2013; Pollard & Bijker, 2021; Vetter *et al.*, 2018).

As vacinas de subunidade, são formadas por componentes selecionados do agente patogénico, nomeadamente proteínas, polissacarídeos ou partes de um vírus que podem formar partículas semelhantes a vírus (VLPs)²⁹. As vacinas de VPLs não são vacinas infecciosas, uma vez que não contêm genoma viral e o exemplo mais relevante deste tipo de vacinas são as vacinas do Papilomavírus humano (Anexo I) (Jiskoot *et al.*, 2013; Pollard & Bijker, 2021; Vetter *et al.*, 2018).

As vacinas de vetores virais combinam as vantagens das vacinas vivas com as das vacinas de subunidades. São vacinas constituídas por vetores virais com alta especificidade para a entrega de genes às células-alvo bem como altamente eficientes na transdução genómica e na consequente resposta imune (Anexo I) (Jiskoot *et al.*, 2013; Pollard & Bijker, 2021; Vetter *et al.*, 2018).

Atualmente, é visível um maior desenvolvimento e investimento em vacinas baseadas em ácido nucleico. Este tipo de vacinas utiliza a própria maquinaria celular do hospedeiro para reproduzir o antígeno específico e posteriormente desencadear uma resposta imunológica. Desde o surgimento do novo vírus SARS-CoV-2 e da doença COVID-19, este tipo de vacinas tem recebido cada vez mais atenção. As vacinas contra o novo coronavírus (SARS-CoV-2) são vacinas que utilizam esta tecnologia inovadora. (Anexo I) (Jiskoot *et al.*, 2013; Pollard & Bijker, 2021; Vetter *et al.*, 2018).

²⁹ A sigla deriva da designação em inglês “Virus-like particles – VLPs”.

4. Eficácia e importância das vacinas

A avaliação do impacto de uma vacina na população, pressupõe a utilização de medidas para comparar as taxas de doença entre pessoas vacinadas e não vacinadas, nomeadamente, a imunogenicidade, a eficácia e a efetividade. A imunogenicidade é a capacidade dos antígenos, que constituem a vacina, provocarem uma resposta imune nos indivíduos, sendo avaliada através da medição de anticorpos específicos no sangue. A eficácia de uma vacina é avaliada durante os ensaios clínicos de fase III, comparando a incidência da doença no grupo de pessoas vacinadas com a de outro grupo de pessoas que não recebeu a vacina. A efetividade é a medição da eficácia da vacina, aquando utilizada pela população em geral (BC Centre for Disease Control, 2009).

Apesar do foco inicial do desenvolvimento e aprovação de vacinas consistir na proteção individual dos indivíduos, tornou-se fundamental a proteção adicional induzida pela vacinação em massa, denominada imunidade de grupo. A imunidade de grupo representa um mecanismo crucial no processo de imunização contra uma doença a nível mundial, uma vez que, as vacinas não conferem proteção a 100% da população. Existem nichos da população com supressão imunológica e que desenvolverem a resposta imunológica desejada. Desta forma, se um determinado número de indivíduos vacinados numa população estiver imune, prevê-se possível impedir o desenvolvimento da doença, e conseqüentemente, interromper a transmissão do agente patogénico. Assim, a imunidade de grupo permite reduzir a incidência da doença na população, bem como proteger as pessoas da comunidade que não podem ser vacinadas (Clem, 2011; Plotkin, 2005; Pollard & Bijker, 2021).

PARTE II

**PANDEMIA DE COVID-19:
UMA QUESTÃO DE SAÚDE PÚBLICA**

PARTE II – PANDEMIA DE COVID-19: UMA QUESTÃO DE SAÚDE PÚBLICA

“*New Virus Discovered by Chinese Scientists Investigating Pneumonia Outbreak*”, foi o título da notícia publicada no *The Wall Street Journal*, com que o mundo acordou no dia 8 de janeiro de 2020 (WSJ, 2020).

Em dezembro de 2019, surgiu um surto de pneumonia de etiologia desconhecida em Wuhan, na China. No início de janeiro, a sequência genética do vírus foi rapidamente isolada e identificada, percebendo-se que se tratava de um novo Coronavírus, com capacidade de provocar uma infecção respiratória³⁰ viral grave (Lotfi et al., 2020; WHO, 2019a). O Grupo de Estudo do Coronavírus inserido no Comité Internacional de Taxonomia de Vírus³¹ (ICTV) denominou o vírus de “Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2” (SARS-CoV-2)³². A OMS designou a doença provocada pelo vírus de COVID-19³³ (ICTV, 2020a).

Em menos de duas semanas já havia novos casos reportados em mais três países, nomeadamente na Tailândia (detetado a 13 de janeiro), no Japão (detetado a 15 de janeiro) e na Coreia do Sul (detetado a 20 de janeiro). Na Europa, o primeiro caso foi detetado a 24 de janeiro de 2020, em França (WHO, 2019a, 2020).

A 30 de janeiro de 2020 a BBC NEWS³⁴ noticiava “*Coronavirus declared global health emergency by WHO*” (BBC News, 2020). À data estavam contabilizados 7880 casos a nível mundial e 171 mortes, 89 desses casos encontravam-se espalhados por 18 países e nenhuma morte tinha sido registada fora da China (WHO, 2021). Face a este surto provocado por um Coronavírus desconhecido, a OMS declarou estado de “Emergência de Saúde Pública de Interesse

³⁰ As infeções respiratórias são consideradas as principais causas de morte e invalidez no mundo, pela OMS. O que preocupa a população e os profissionais de saúde em relação às infeções respiratórias é a sua alta taxa de transmissibilidade, o que provoca quase sempre um número elevado de mortes associadas. As infeções respiratórias podem ter origem viral, como é o caso das infeções por Adenovírus, Rinovírus, vírus Influenza e Coronavírus, ou ainda origem bacteriana (Forum of International Respiratory Societies, 2017).

³¹ O Comité Internacional de Taxonomia de Vírus (a sigla ICTV deriva da denominação em inglês *International Committee on Taxonomy of Viruses*) é responsável por desenvolver, organizar e regularizar a classificação taxonómica universal dos vírus. Desta forma, o ICTV constrói a nomenclatura taxonómica de vírus, nomeadamente a sua designação de espécie, género, família (ICTV, 2020a; Lefkowitz et al., 2018).

³² O vírus de “Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2” é habitualmente abreviado para SARS-CoV-2, que deriva do termo em inglês - “*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*”.

³³ A OMS determina o nome da doença do surto. No decorrer de um surto de uma doença viral, para além da classificação taxonómica do vírus dada pelo ICTV, é necessária uma designação da doença que provoca o surto, sendo esta determinada pela OMS. Neste caso, a OMS denominou a doença COVID-19, uma vez que surge da combinação das palavras “Coronavírus”, “Doença” e “19” (2019 foi o ano em que o vírus foi detetado pela primeira vez) (ICTV, 2020a).

³⁴ A notícia na BBC NEWS foi publicada no dia 31 de janeiro de 2020.

Internacional”³⁵(PHEIC). O diretor-geral da OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus, sublinhou que “a principal razão para esta declaração não é o que está a acontecer na China, mas o que está a acontecer noutros países...a nossa maior preocupação é o potencial do vírus espalhar-se para países com sistemas de saúde mais fracos e que estão menos preparados para lidar com isto.” (BBC News, 2020; WHO, 2021).

A rápida disseminação do vírus fez disparar o número de novos casos. A 11 de março de 2020, quando existiam mais de 118 mil casos e 4.291 mortes, a OMS declarou estado de pandemia³⁶ global pela doença COVID-19 (ONU News, 2020; WHO, 2020, 2021).

Até ao início do século XXI, os Coronavírus identificados, originavam somente infeções ligeiras do sistema respiratório superior. Contudo, em 2002-2003, o panorama mudou com o surgimento de um novo Coronavírus na Ásia, com a habilidade de provocar o Síndrome Respiratória Aguda Grave³⁷ (SARS-CoV). Mais recentemente, em 2012, foi identificado na Arábia Saudita um novo coronavírus que origina a Síndrome Respiratória do Médio Oriente³⁸ (MERS-CoV). Atualmente, esta família de vírus é distinguida pela sua elevada transmissibilidade

³⁵ “A declaração de emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional (a sigla PHEIC deriva da denominação em inglês Public Health Emergency of International Concern) é uma declaração formal da OMS sobre “um evento extraordinário que é determinado como um risco à saúde pública para outros Estados por meio da propagação internacional da doença e potencialmente requer uma resposta internacional coordenada”. É elaborada quando surge uma situação “grave, súbita, incomum ou inesperada” e que acarreta implicações para a saúde pública além da fronteira nacional do estado afetado, exigindo ação internacional imediata. Os Estados têm o dever legal de responder prontamente a um PHEIC, como foi o caso da pandemia da influenza H1N1, da Ébola, da poliomielite, Zika e mais recentemente da doença COVID-19. As declarações de PHEIC permitem mobilizar rapidamente a coordenação internacional, agilizar o financiamento e acelerar o avanço do desenvolvimento de vacinas, terapêuticas e diagnósticos sob autorização de uso de emergência.”(Wilder-Smith & Osman, 2020).

³⁶ “As pandemias são contágios em grande escala de doenças infecciosas que podem aumentar muito a morbidade e a mortalidade em uma ampla área geográfica e causar perturbações econômicas, sociais e políticas significativas. As evidências sugerem que a probabilidade de pandemias aumentou no século passado devido ao aumento das viagens e integração global, urbanização, mudanças no uso da terra e maior exploração do ambiente natural.” (Madhav et al., 2017).

³⁷ A síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) é uma pneumonia grave, caracterizada por danos ao nível dos alvéolos, com grande possibilidade de progredir para dificuldade respiratória aguda. É de fácil transmissão através de gotículas respiratórias ou por contato pessoal. Em novembro de 2002, foi reportado o primeiro caso conhecido da SARS-CoV em Foshan, na China. Posteriormente, identificaram um novo coronavírus, o SARS-CoV (em inglês denomina-se *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*), como o responsável pela doença. A SARS-CoV foi resultado do processo de transferência zoonótica, ou seja, ocorreu transmissão viral de animais para seres humanos. Este vírus que ultrapassou a barreira das espécies, afetou mais de 8.000 pessoas e causou 774 mortes, em 27 países. A mortalidade associada ao SARS-CoV foi aproximadamente 9,6% (de Wit et al., 2016; Gao et al., 2016; Stockman et al., 2006; WHO, 2015).

³⁸ Passados 10 anos do surto de SARS-CoV, foi detetado, na Arábia Saudita, um novo surto de coronavírus que ultrapassou novamente a barreira das espécies, o Coronavírus MERS (MERS-CoV em inglês denomina-se *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*). O MERS-CoV provocou a Síndrome Respiratória do Médio Oriente, doença respiratória viral responsável por causar uma pneumonia aguda com progressão da insuficiência respiratória. O surto viral atingiu aproximadamente 2.000 pessoas em 27 países, e provocou cerca de 600 mortes. A taxa de mortalidade associada ao MERS-CoV é cerca de 35% (de Wit et al., 2016; Gao et al., 2016; WHO, 2019b).

e patogenicidade, resultando em elevadas taxas de mortalidade em todo o mundo (Casella et al., 2020; Helmy et al., 2020).

A história dos vírus da família Coronavírus já se escreve desde a década de 1960, pelo que já foram identificados sete coronavírus³⁹ que conseguiram atravessar a barreira das espécies e tornaram-se patogénicos em humanos. O SARS-CoV-2 foi o terceiro coronavírus a surgir no século XXI e as suas particularidades possibilitaram uma rápida disseminação por todo o mundo, causando uma crise sanitária sem precedentes (Control, 2021; ICTV, 2020b; Yin & Wunderink, 2018).

I. Classificação e estrutura

O SARS-CoV-2 foi classificado pelo ICTV como uma nova linhagem da espécie coronavírus relacionada com a Síndrome Respiratória Aguda Grave, que pertence à ordem *Nidovirales*, da família *Coronaviridae*, subfamília *Orthocoronavirinae*⁴⁰, género *Betacoronavirus* (da linhagem B), subgénero *Sarbecovirus* (Helmy *et al.*, 2020; ICTV, 2020c).

A sequenciação genómica do SARS-CoV-2 permitiu descrever e analisar a sua estrutura genómica, assim como identificar mutações (Helmy *et al.*, 2020; Pachetti *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA⁴¹ de cadeia simples, com sentido positivo (+ssRNA) e com invólucro, o que lhe permite ter uma elevada taxa de mutação, que estimula a sua evolução viral e variabilidade genómica. A principal vantagem desta característica é a capacidade de

³⁹ São conhecidos 7 coronavírus com a capacidade de infetar seres humanos, em que 4 desses coronavírus (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E e HCoV-NL63) provocam sintomas leves a moderados. Numa análise com maior detalhe, é possível verificar que o -OC43, o -HKU1 e o -229E provocam infeção respiratória comum ligeira, sendo possível ocorrer infeções graves do trato respiratório inferior em várias faixas etárias, enquanto o -NL63 é um agente responsável pelo cruce e bronquiolite em crianças. A gravidade dos sintomas aumenta nos últimos 3 coronavírus detetados, nomeadamente o SARS-CoV, o MERS-CoV e o SARS-CoV-2, pelo que estes produzem sintomas respiratórios graves, inclusive levam à morte (Control, 2021; Yin & Wunderink, 2018).

⁴⁰ A subfamília *Orthocoronavirinae* é constituída por quatro géneros distintos, nomeadamente o *Alphacoronavirus* (α -CoV), o *Betacoronavirus* (β -CoV), o *Gammacoronavirus* (γ -CoV) e o *Deltacoronavirus* (δ -CoV). A diferença entre os quatro géneros de coronavírus está assente na capacidade de infeção e no respetivo hospedeiro, uma vez que os géneros α - e β -CoVs são conhecidos por infetar mamíferos, ao passo que os δ - e γ -CoVs infetam apenas pássaros (Li *et al.*, 2020).

⁴¹ Existem várias doenças mortais causadas por vírus de RNA, nomeadamente a SIDA, a Hepatite C, a SARS-CoV-2, a Dengue, a Ébola e mais recentemente a doença COVID-19 provocada pelo vírus SARS-CoV-2 (Machhi *et al.*, 2020; Pachetti *et al.*, 2020).

escapar ao sistema imunitário do hospedeiro, assim como desenvolver resistências a medicamentos (Manfredonia *et al.*, 2020; Pachetti *et al.*, 2020).

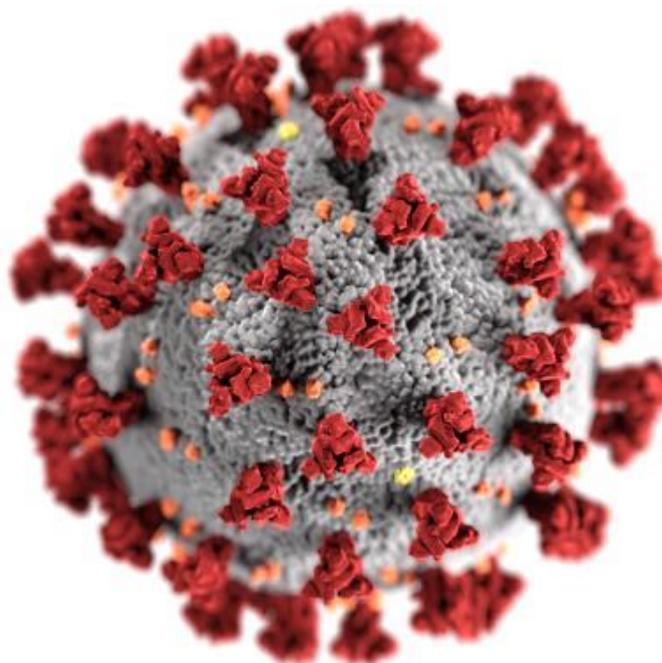


Figura 4 – Ilustração gráfica do novo coronavírus, SARS-CoV-2, elaborada pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças da Atlanta, nos Estados Unidos. Esta ilustração revela a morfologia ultra-estrutural do Coronavírus 2019. Fonte: (CDC, 2020).

O vírus SARS-CoV-2 apresenta uma forma esférica, com 80 a 120 nanômetros de diâmetro e é constituído por aproximadamente 30 000 pares de bases (Figura 4) (Machhi *et al.*, 2020). Relativamente à sua estrutura, o genoma de RNA do SARS-CoV-2 tem aproximadamente 30kb (kilobases) de comprimento, o que lhe permite ser considerado um dos maiores e mais complexos genomas virais – característica que o distingue dos restantes vírus de RNA, que raramente ultrapassam os 10-15kb (Tavares *et al.*, 2021). Esta característica relaciona-se com a existência de um domínio com atividade 3'-5'-exorribonuclease no complexo proteico. Este domínio tem a capacidade de retificar os erros de transcrição que sucedem naturalmente na replicação do genoma viral pela RNA polimerase RNA-dependente. Assim sendo, e apesar de possuírem uma menor capacidade de acumular mutações, o potencial genómico dos coronavírus é extraordinário e indiscutível. O domínio com atividade 3'-5'-exorribonuclease fornece a estabilidade necessária para impedir o aniquilamento pelo excesso de mutações num genoma tão denso como é o do SARS-CoV-2 (Azevedo-Pereira, 2020; Walls *et al.*, 2020).

O genes do genoma do SARS-CoV-2 codificam quatro proteínas estruturais fundamentais para a infecção do hospedeiro, nomeadamente a glicoproteína de superfície do pico (S), a proteína da membrana (M), a proteína do envelope (E) e a proteína da nucleocápside (N), como descrito na Figura 5 (Boopathi *et al.*, 2021; Koichi *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; Machhi *et al.*, 2020). Cada uma destas proteínas desempenha um papel específico e fundamental para a sobrevivência e replicação do vírus.

A glicoproteína de superfície de pico (S), também definida por proteína *Spike*, é uma proteína integrada na superfície do vírus que medeia a interação entre o vírus e a célula hospedeira. A proteína S liga-se à Enzima de Conversão da Angiotensina 2 (ACE2), um recetor encontrado à superfície de uma diversa rede de células humanas⁴², incluindo as células epiteliais alveolares dos pulmões, o que permite a entrada do vírus. Assim sendo, a proteína S é essencial no mecanismo de infecção e na respetiva indução da resposta imune do hospedeiro, através do reconhecimento do recetor e da fusão da membrana celular (Figura 5A) (Boopathi *et al.*, 2021; Huang *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020).

A proteína transmembranar da membrana (M), também designada de proteína “matriz” da membrana, é uma glicoproteína abundante na superfície viral, que tem como objetivo a ligação do genoma do vírus à superfície interna da membrana da célula hospedeira. Estudos referem ainda que, esta proteína estrutural tem a capacidade de se modelar e apresentar várias conformações para permitir a ligação, definindo assim a estrutura e formato do envelope viral. Deste modo, a proteína M é considerada uma proteína central no que diz respeito à organização interna do coronavírus (Figura 5A) (Machhi *et al.*, 2020; Malik, 2020).

A proteína do envelope, também denominada de proteína E, é a proteína estrutural mais pequena, porém desempenha um papel crucial para a estrutura do vírus, permeabilidade da

⁴² A enzima conversora de angiotensina 2 (a sigla advém da denominação em inglês “*angiotensin converting enzyme 2*” - ACE2) é uma enzima “contrarreguladora” essencial no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Esta é responsável pela degradação de angiotensina II em angiotensina I e intervém na patogénese da hipertensão. A ACE2 é o recetor que permite a entrada do coronavírus nas células humanas. Estudos comprovaram que a ACE2 é expressa de forma ampla em vários tecidos de órgãos humanos, nomeadamente no coração, nos rins e nos pulmões e no trato gastrointestinal. Na Figura 4C estão explanados os quatro tipos de células com recetores para a ACE2, que incluem as células neuronais, as células epiteliais, a microglia e os macrófagos. No caso do vírus SARS-CoV-2, agente etiológico da doença COVID-19, as principais células-alvo são as células epiteliais alveolares do pulmão, tornando-se o local principal da lesão (Malik, 2020).

membrana da célula hospedeira e interação vírus-célula hospedeira. A proteína E funciona como um canal iônico entre ambas as partes (Figura 5A) (Boopathi *et al.*, 2021; Malik, 2020).

Por último, o genoma do SARS-CoV-2 está envolvido e protegido por uma cápsula proteica, designada cápside. Esta cápside é formada por uma proteína da nucleocápside, a proteína N, que executa uma função fundamental na replicação e transcrição do genoma viral. A proteína N liga-se ao RNA do vírus possibilitando este apoderar-se das células humanas e torna-las em “fábricas de vírus” (Figura 5A) (Boopathi *et al.*, 2021).

2. Mecanismos de infecção celular

O ciclo de vida de um vírus de RNA e o mecanismo de infecção celular do hospedeiro assenta em cinco etapas: 1) acoplamento no recetor e entrada na célula hospedeira; 2) transcrição da replicasse do RNA; 3) transcrição e replicação genómica; 4) translação das proteínas estruturais; 5) maturação e libertação da partícula viral infecciosa. Inicialmente o vírus liga-se aos recetores específicos das células hospedeiras. Após a entrada nas células hospedeiras por endocitose ou fusão de membrana, o genoma viral é liberado e inicia-se, dentro do núcleo das células hospedeiras, a replicação do mRNA viral em proteínas virais. Por último, ocorre a formação, maturação, e posterior libertação das novas partículas virais (Figura 5B) (Koichi *et al.*, 2020).

O mecanismo de infecção celular é dos processos chave para a sobrevivência de um vírus, pois este só consegue viver sustentado por células-hospedeiras. No caso do novo coronavírus SAR-CoV-2, agente etiológico da doença COVID-19, o seu mecanismo de replicação e transcrição com vista à infecção celular ainda não é inteiramente conhecido pela ciência, contudo com o evoluir da ciência e da tecnologia já é possível perceber muitos passos e processos (Wu *et al.*, 2020).

Como representado na Figura 5 (Figura 5B), o ciclo replicativo do SARS-CoV-2 inicia-se com a ligação da glicoproteína S (porção S1) aos recetores celulares ACE2, que se encontram na superfície de várias células, com maior expressão no sistema respiratório e digestivo. Esta interação induz a clivagem da proteína S por duas protéases, a tripsina e a furina (duas enzimas presentes nas células hospedeiras). A proteína *Spike* é clivada, de forma sucessiva, em dois

locais diferentes da proteína, provocando alterações conformacionais para a ativar. Posteriormente, o peptídeo responsável pela fusão entre o envelope viral e a membrana da célula hospedeira é libertado e origina a ativação do mecanismo de fusão e a respetiva entrada do vírus na célula hospedeira. Logo após a entrada e a descapsidação, do RNA genómico no citoplasma da célula hospedeira, inicia-se o processo de transcrição e replicação, mediado pela RNA polimerase RNA-dependente. Nesta etapa ocorre a formação de RNA mensageiro (RNAm) bem como novas cópias de RNA genómico intermédio de polaridade negativa, que será posteriormente utilizado como molde para a síntese de RNA genómico com polaridade positiva. Prontamente nos ribossomas, sucede-se a tradução destas cadeias codificantes nas proteínas estruturais, a proteína S, M, E e N respetivamente, e em proteínas não estruturais designadas de nsps. As proteínas S, M e E migram para o Reticulo Endoplasmático Rugoso e da proteína N deriva a formação da nucleocápside no citoplasma. Com vista à organização estrutural das proteínas, a proteína M interage com a proteína E para formar o envelope viral e liga-se à proteína N para estabilizar a nucleocápside e concluir o processo de formação viral. Por fim, após a maturação das partículas no Complexo de Golgi, ocorre o transporte destas até à superfície da célula hospedeira para serem libertadas por exocitose (Figura 5B) (Boopathi *et al.*, 2021; Machhi *et al.*, 2020; Tavares *et al.*, 2021).

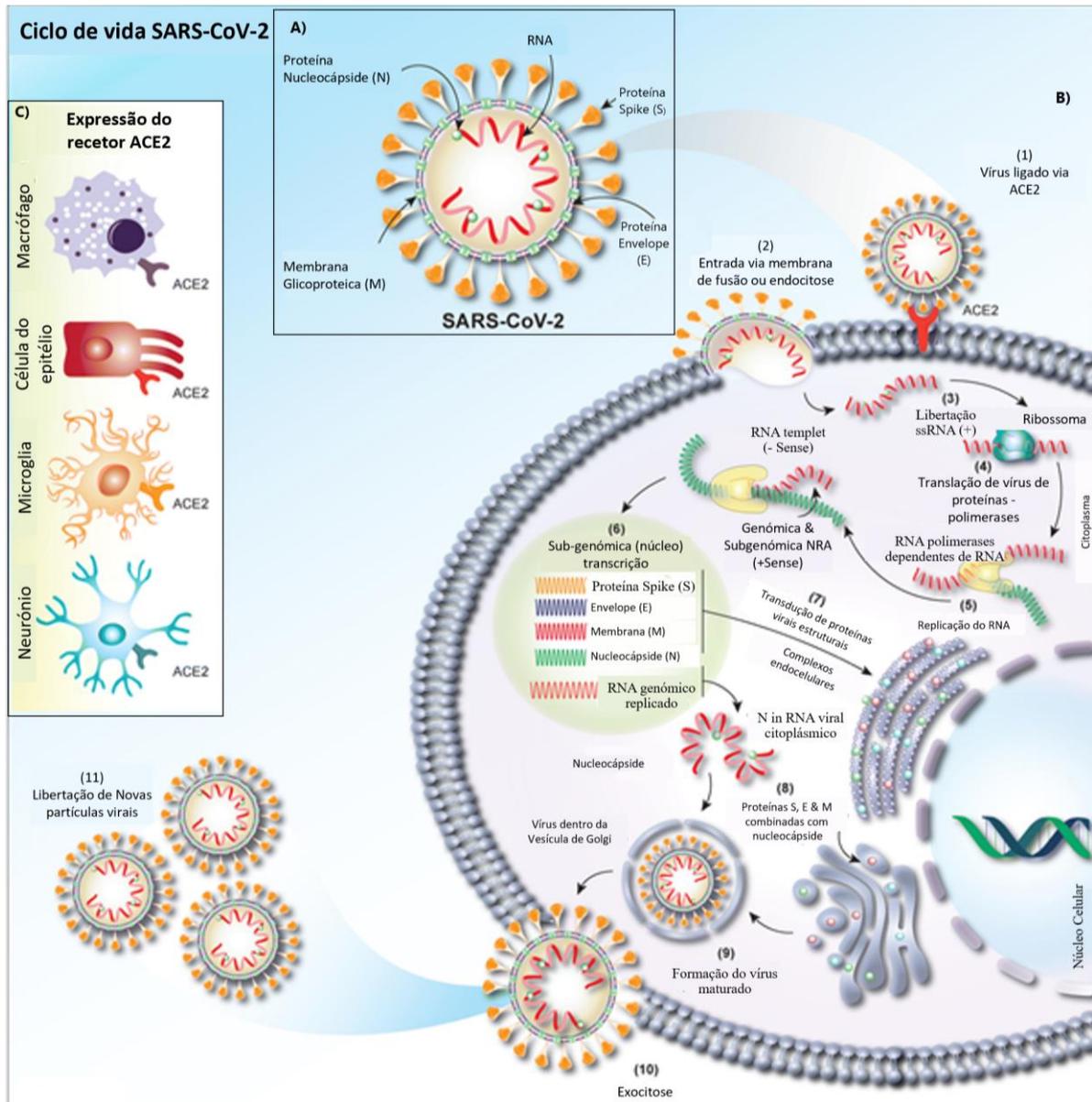


Figura 5 – O ciclo de vida do SARS-CoV-2. (A) Estrutura do SARS-CoV-2. Existem quatro proteínas: a proteína da superfície Spike (S), a proteína da membrana (M), a proteína do envelope (E) e a proteína da nucleocápside (N). **(B) Mecanismo de Infecção Viral do SARS-CoV-2 em células hospedeiras suscetíveis a vírus.** A proteína S do SARS-CoV-2 possui alta afinidade para recetores de ACE2, o que permite a ligação das células virais às células hospedeiras com recetores de ACE2 (1), e conseqüentemente, a fusão com a membrana da célula hospedeira (2). O RNA viral é libertado no citoplasma (3), e posteriormente, é transcrito e replicado pela RNA polimerase RNA-dependente (4–6). As proteínas S, M e E de RNA resultantes são levadas para o retículo endoplasmático rugoso da célula hospedeira (7) e posteriormente combinadas com a proteína do nucleocápside (N) (8). Após o processamento no Complexo de Golgi, todos os elementos são agregados numa nova célula viral madura (9) e transportados para a membrana celular para saírem por exocitose (10). Desta forma são geradas novas de partículas SARS-CoV-2 e é dado por concluído o ciclo de replicação viral (11). **(C) Expressão do recetor ACE2.** Fonte: Adaptado de (Machhi et al., 2020).

3. Origem e reservatório

Numa transmissão viral, a origem e o reservatório de amplificação dos vírus ocupam um papel crucial. A propagação de doenças com origem zoonótica⁴³ acontece mais recorrentemente do que gostaríamos, devido às ameaças à vida selvagem que aproximam os seres humanos e os animais selvagens. A capacidade de ultrapassar a “barreira das espécies” e infetar seres humanos fez vários vírus fazerem história, como foi o caso da doença provocada pelo vírus Ébola, da Gripe das Aves e vários vírus da família *Coronaviridae*⁴⁴, como a epidemia de SARS-CoV e de MERS-CoV (Helmy *et al.*, 2017; Machhi *et al.*, 2020).

Como demonstra a Figura 6, existe uma vasta gama de animais vertebrados que são hospedeiros originais ou intermédios de vírus, como é o exemplo dos morcegos, que são considerados os hospedeiros naturais de alfacoronavírus e betacoronavírus (Figura 6) (Hu *et al.*, 2021).

⁴³ “Um vírus com origem zoonótica é definido como um vírus que normalmente existe em animais vertebrados, mas pode ser transmitido a seres humanos, com a possibilidade de causar doenças em animais e humanos”(Du *et al.*, 2009).

⁴⁴ Estudos revelam que os reservatórios zoonóticos, como pássaros e mamíferos, são responsáveis por mais de 75% das infeções por vírus da família *Coronaviridae*. Atualmente, os investigadores reconhecem o potencial dos morcegos enquanto reservatório para futuras infeções relacionadas com coronavírus. Isto acontece devido ao facto de os morcegos terem sido a fonte de origem dos dois últimos coronavírus que provocaram epidemias, o SARS-CoV e o MERS-CoV, tendo depois transitado para outro hospedeiro mamífero de amplificação, a civeta de palmeira do Himalaia (*Paguma larvata*) e o camelo dromedário (*Camelus dromedarius*) respetivamente (Fuk-Woo Chan *et al.*, 2020; Helmy *et al.*, 2020; Paraskevis *et al.*, 2020).

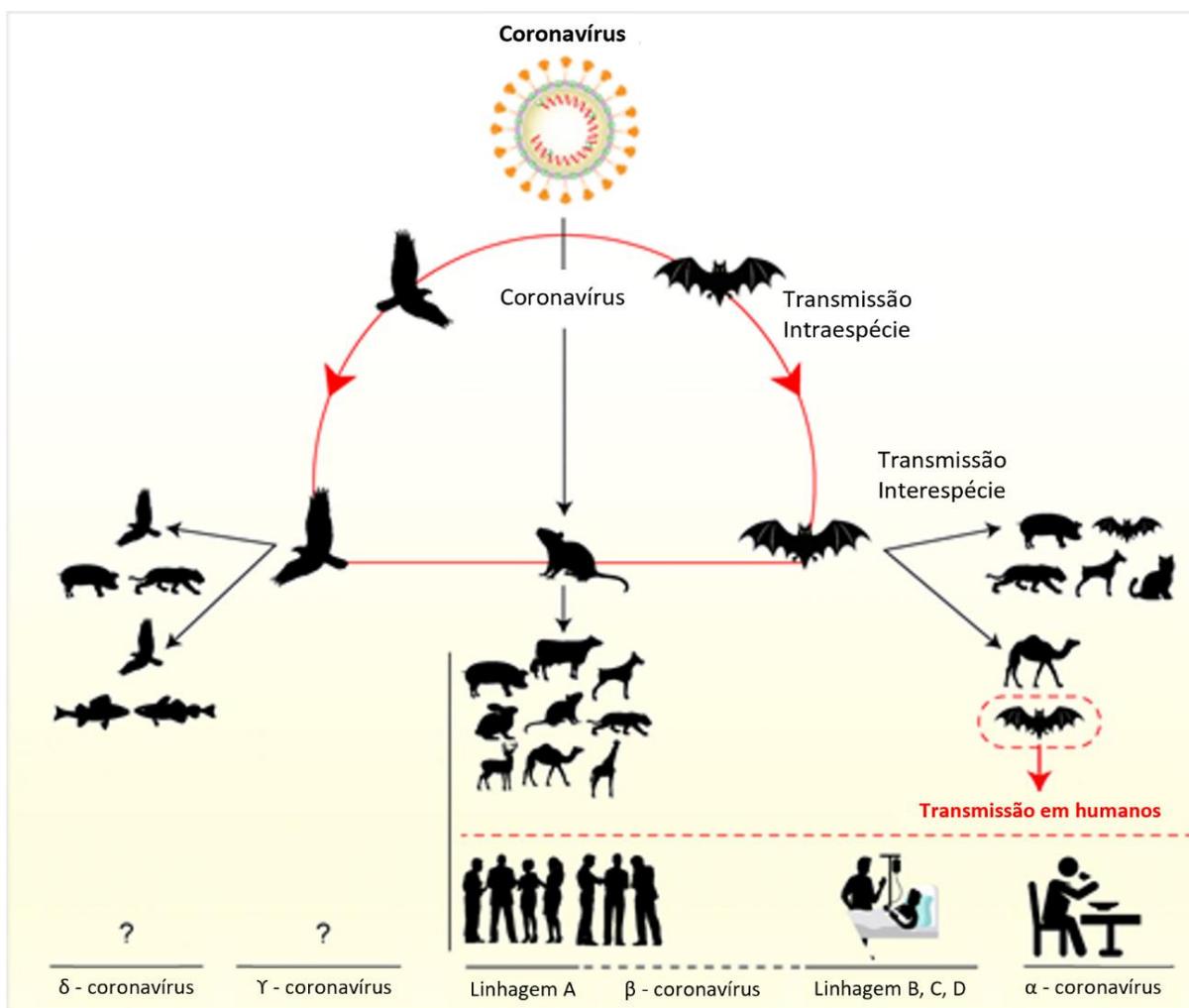


Figura 6 – Disseminação intra-espécie e inter-espécie de coronavírus. Os hospedeiros iniciais de coronavírus incluem morcegos, pássaros e ratos. A doença COVID-19 provocada pelo SARS-CoV-2 é um membro da linhagem B da família do betacoronavírus, da qual o SARS-CoV também é descendente. Fonte: Adaptado de (Machhi et al., 2020).

A origem do SARS-CoV-2 não é consensual no seio da comunidade científica (Hu et al., 2021; Li et al., 2020). Embora os primeiros casos relatados tenham sido epidemiologicamente relacionados com um mercado de frutos do mar em Wuhan, na China, no qual também são vendidos alguns animais selvagens, como pássaros, cobras, marmotas e morcegos, a fonte inicial e os hospedeiros reservatórios do SARS-CoV-2 ainda são totalmente comprovados (Hu et al., 2021; Li et al., 2020).

Alguns investigadores sugerem que a recente pandemia da doença COVID-19 pode ter origem zoonótica, sendo o morcego o hospedeiro primário, uma vez que o genoma do SARS-CoV-2 tem 96% de similaridade com um coronavírus de morcegos, denominado *RaTG13*, detetado

em *Rhinolophus affinis* (Figura 6) (Lau et al., 2020; Zhou et al., 2020). Isto sustenta o facto de o SARS-CoV-2 estar intimamente ligado aos coronavírus de morcego, contudo levanta dúvidas sobre a possível transmissão direta para o ser humano bem como sobre a possível existência de um reservatório animal intermediário (Helmy et al., 2020; Li et al., 2020).

De realçar ainda o facto de terem circulado especulações, que acabaram por não ter evidência científica, acerca da conceção do vírus SARS-CoV-2 em contexto laboratorial (Helmy et al., 2020; Liu et al., 2020)

4. Transmissão e Período de Incubação

O SARS-CoV-2 provoca infeção através da entrada para um novo hospedeiro, pelo nariz ou garganta. Esta entrada pode ocorrer pela inalação do vírus através de gotículas respiratórias e partículas de aerossóis, por contacto com um indivíduo infetado, com ou sem sintomas. Também é possível ocorrer transmissão através da deposição do vírus nas membranas mucosas expostas por gotículas⁴⁵ e através da inoculação de partículas virais presentes nas mãos e objetos, que conseguem aceder às células epiteliais da boca, nariz ou olhos através do contacto físico com partes contaminadas. À semelhança dos restantes vírus da família dos coronavírus, o SARS-CoV-2 é essencialmente transmitido pela exposição a fluidos respiratórios infecciosos (Azevedo-Pereira, 2020; Hu et al., 2021; Machhi et al., 2020).

O risco da infeção por SARS-CoV-2 varia consoante a quantidade de vírus exposto e a circunstância temporal e espacial do indivíduo. O risco de infeção diminui com o aumento da distância do indivíduo contagiado e com o decorrer do tempo, uma vez que ocorre diminuição da concentração do vírus no ar e perda progressiva de infecciosidade viral. Por outro lado, o risco de infeção aumenta quando existe a exposição prolongada ao vírus e em espaços fechados com ventilação artificial (CDC, 2021a).

⁴⁵“As pessoas liberam fluidos respiratórios durante a expiração (por exemplo, respiração tranquila, fala, canto, exercícios, tosse e espirros) na forma de gotículas de vários tamanhos. Essas gotículas carregam vírus e transmitem infeções. As gotículas grandes podem cair para o chão nos segundos a minutos depois da expiração, enquanto as gotículas pequenas e partículas podem permanecer no ar durante minutos a horas, na forma de aerossóis. A concentração destas no ar vai diminuindo com o aumento da distância da fonte e a passagem do tempo, devido à diluição que ocorre com as outras partículas presentes no ar.” (CDC, 2021a).

O período de incubação da infecção por SARS-CoV-2 é em média quatro a cinco dias após o contágio, podendo variar entre um a 14 dias, tal como em quase todas as infecções respiratórias agudas provocadas por vírus. Na fase de incubação o vírus replica-se nas células epiteliais que revestem as mucosas do nariz e da garganta, contudo nas infecções por SARS-CoV-2 o indivíduo infetado é transmissor da infecção mesmo antes de desenvolver sintomas. Este facto tornou-se crucial para a facilidade e rapidez com que o vírus se disseminou, visto que os indivíduos propagam a infecção mesmo sem saberem que a têm. Este é um fator diferenciador da infecção por SARS-CoV-2 com a infecção por SARS-CoV-1, assim como o facto o local onde se localiza a maior parte da carga viral, que difere do trato respiratório superior para o inferior, nomeadamente. De realçar que, o trato respiratório superior é um local com condições de temperatura ótimas para o crescimento de vírus (entre 33°C a 35°C) (Azevedo-Pereira, 2020).

5. Sintomatologia

As manifestações clínicas típicas dos pacientes infetados por SARS-CoV-2 são febre (83-98%), tosse seca (59-82%), dificuldades respiratórias especificamente dispneia (19-55%), dor de cabeça e dores musculares (11-44%) e fadiga geral. Também é reportado em alguns casos dores de garganta e outros sintomas que normalmente antecedem uma constipação comum, visto que a infecção por SARS-CoV-2 é uma infecção ao nível do trato respiratório superior. Alguns estudos revelam sintomas gastrointestinais leves, como diarreia. A doença pode provocar insuficiência respiratória progressiva grave devido a dano alveolar e levar mesmo à morte dos indivíduos (Figura 7) (Tu *et al.*, 2020).

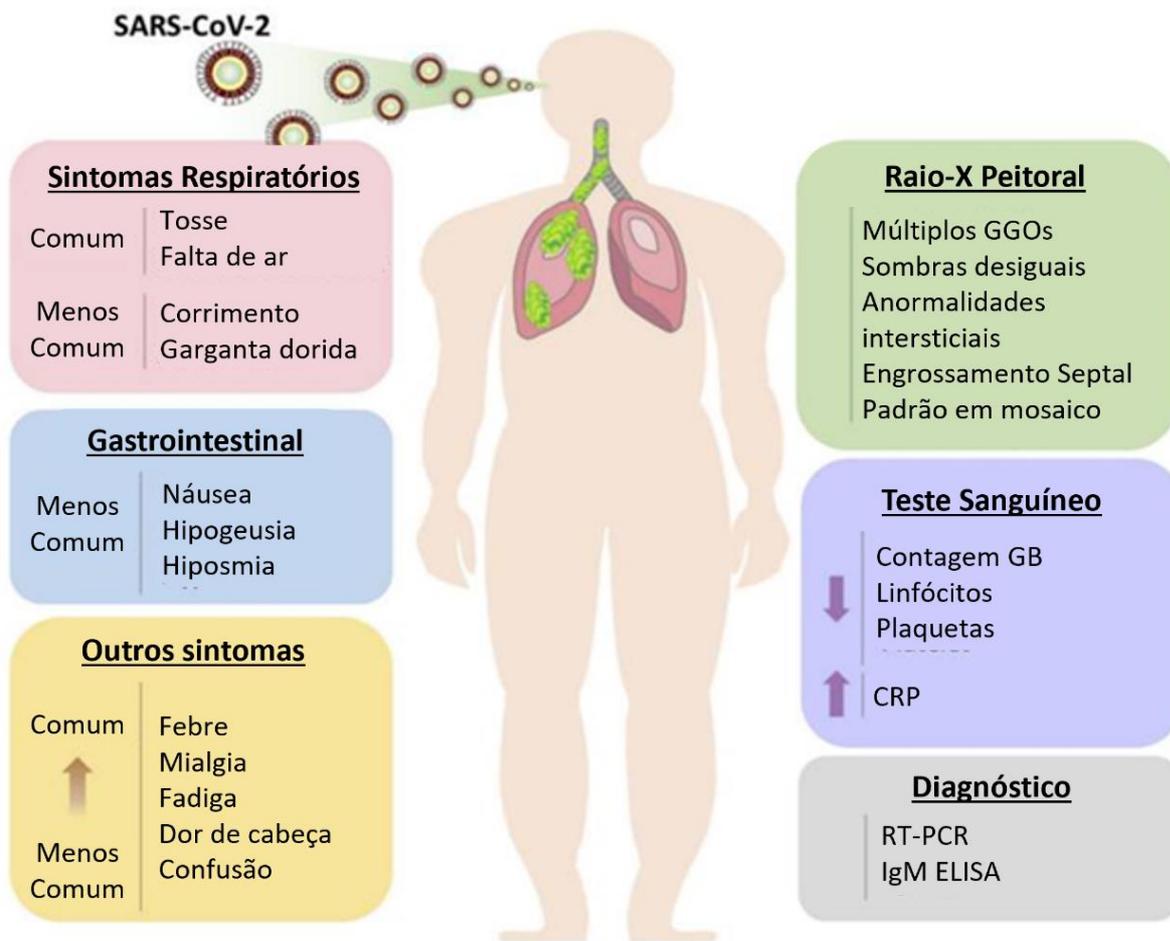


Figura 7 – Representação geral das características sintomáticas, radiológicas e laboratoriais da doença COVID-19 provocada pelo vírus SARS-CoV-2. Fonte: Adaptado de (Tu et al., 2020).

Os primeiros registros da sintomatologia provocada pelo novo coronavírus levaram esta doença a ser identificada como sendo uma doença causada por pneumonia induzida por vírus, devido a dados importantes como o aumento da temperatura corporal, a diminuição do número de linfócitos e leucócitos, bem como a análise dos exames imagiológicos complementares de diagnóstico e a falta de resposta ao tratamento com antibióticos durante três dias (Casella et al., 2020; Machhi et al., 2020).

O espectro clínico da doença COVID-19 pode apresentar duas formas clínicas, nomeadamente a forma sintomática e a assintomática. Estudos apontam que, a percentagem de pacientes assintomáticos esteja entre 17,9% e 33,3% dos pacientes infectados (Casella et al., 2020).

Nos EUA, o *National Institutes of Health*, emitiu diretrizes de forma a classificar a doença COVID-19 de acordo com a sua gravidade e tendo em conta as características sintomáticas, radiológicas e laboratoriais. Assim, de acordo com o *National Institutes of Health*, é possível distinguir cinco tipos: “1) *Infeção assintomática ou pré-sintomática: Indivíduos com teste positivo para SARS-CoV-2, utilizando um teste virológico (isto é, um teste de amplificação de ácido nucleico ou um teste de antígeno), mas que não apresentam sintomas consistentes com COVID-19.* 2) *Doença leve: indivíduos que apresentam qualquer um dos vários sinais e sintomas de COVID-19 (por exemplo, febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, dor de cabeça, dor muscular, náusea, vômito, diarreia, perda de paladar e olfato), mas que não apresentam falta de ar, dispneia ou imagens anormais do tórax.* 3) *Doença moderada: indivíduos que apresentam evidências de doença respiratória inferior durante a avaliação clínica ou de imagem e que apresentam saturação de oxigênio (SpO₂) ≥94% no ar ambiente ao nível do mar.* 4) *Doença grave: indivíduos que têm SpO₂ <94% no ar ambiente ao nível do mar, uma relação entre a pressão parcial arterial de oxigênio e a fração de oxigênio inspirado (PaO₂ / FiO₂) <300 mm Hg, frequência respiratória >30 respirações / min ou infiltrados pulmonares >50%.* 5) *Doença crítica: indivíduos que apresentam insuficiência respiratória, choque séptico e / ou disfunção de múltiplos órgãos.”* (Casella et al., 2020; National Institutes of Health, 2021).

6. Métodos de Diagnóstico

A pandemia da doença COVID-19 imposta pelo agente etiológico SARS-CoV-2 fez emergir a importância dada aos testes de diagnóstico, colocando-os numa posição central no que diz respeito ao controlo epidemiológico de contágios (Weissleder et al., 2020).

A gestão da atual pandemia COVID-19, e seguramente de futuros surtos, implica o desenvolvimento, validação e implementação de testes de diagnóstico adequados, para a deteção molecular do vírus assim como para a quantificação e qualificação da resposta imunológica do hospedeiro (Vandenberg et al., 2021; Weissleder et al., 2020).

Neste sentido a Comissão Europeia, o Centro Europeu para a Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC)⁴⁶ e a OMS emitiram orientações para as autoridades de saúde pública da

⁴⁶ A sigla utilizada advém da denominação em inglês “*European Centre for Disease Prevention and Control*” – ECDC.

UE⁴⁷, EEE e do Reino Unido sobre os testes de laboratório para a doença COVID-19 e a respetiva estratégia de implementação de forma a controlar a transmissão, monitorizar com a máxima segurança, mitigar o impacto e detetar possíveis surtos (Control, 2020; DGS, 2021; OMS, 2020b).

No que concerne aos “testes COVID-19”, estes podem ser subdivididos de acordo com a técnica utilizada, existindo os Testes Moleculares de Amplificação de Ácidos Nucleicos (TAAN), os Testes Rápidos de Antigénico (TRAg), os Autotestes e os testes serológicos, cada um com a sua particularidade (DGS, 2021; OMS, 2020b).

Uma vez que o vírus em causa pertence a uma família de vírus de RNA, consideram-se os TAAN um método de diagnóstico e rastreio de referência da infeção por SARS-CoV-2, uma vez que permitem a deteção de genoma RNA viral em amostra de secreções do trato respiratório superior ou inferior, através de testes de Transcrição Reversa seguida da Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) ⁴⁸ convencional, em tempo real. Os resultados normalmente são conhecidos no prazo de 24 horas após a sua realização (DGS, 2021; OMS, 2020b).

No entanto, foi necessário encontrar uma alternativa de deteção de casos infecciosos mais simplificada, fornecendo resultados mais rapidamente e relativamente mais baratos. Assim sendo, começaram a ser realizados os TRAg com o objetivo de diminuir a taxa de transmissão e permitir o reinício das atividades económicas e sociais. Os resultados são obtidos entre 15 e 30 minutos após a colheita de amostra do trato respiratório superior ou inferior. Os TRAg revelam melhor desempenho e eficácia quando são utilizados em doentes com cargas virais mais elevadas, o que normalmente acontece na fase pré-sintomática (um a três dias antes dos sintomas) ou na fase sintomática da doença (cinco a sete dias). A OMS ressaltou o facto de, apesar de os testes TRAg não estarem validados especificamente para uso em assintomáticos, estes testes poderem ser utilizados no diagnóstico de contactos assintomáticos de casos de doença COVID-19 em situações identificadas (Brief *et al.*, 2020; Crozier *et al.*, 2021).

⁴⁷ Em Portugal, as diretrizes sobre os testes laboratoriais para o SARS-CoV-2 disponíveis atualmente estão dispostas nos termos da Circular Informativa Conjunta DGS/INFARMED/INSA n.º 003/CD/100.20.200 (DGS, 2021).

⁴⁸ A sigla utilizada advém da denominação em inglês “Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction” – RT-PCR.

Os autotestes são testes rápidos de antigénio, semelhantes aos TRAgS, contudo de baixa complexidade de execução técnica, permitindo a autocolheita de amostras nasais por pessoas sem especialização na área. Estes autotestes têm uma menor sensibilidade e especificidade, o que faz com que estes testes sejam utilizados como complemento às restantes técnicas laboratoriais para deteção de SARS-CoV-2 (DGS, 2021).

Por último, os testes serológicos através dos testes convencionais de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) avaliam a resposta imunológica à infeção por SARS-CoV-2 pela presença de anticorpos específicos. Fica a nota de que os testes serológicos não são utilizados para o diagnóstico de doença COVID-19 (DGS, 2021).

É irrefutável o valor do diagnóstico realizado numa situação pandémica como a provocada por este novo coronavírus, quer seja através da análise da história clínica do indivíduo, da realização de exames tomográficos ou radiológicos ao tórax, assim como a confirmação do diagnóstico através de testes laboratoriais para identificar o ácido nucleico do vírus. De salientar ainda, a constante mutação e rápida flexibilidade, ao longo do tempo, dos critérios e estratégias de diagnóstico, consoante a evolução do conhecimento científico, a epidemiologia da região bem como da necessidade de otimização dos recursos disponíveis (Control, 2020).

7. Prevenção e Controlo

A primeira pandemia do século XXI invadiu a vida de todos sem precedentes e foi necessário impor medidas de proteção, prevenção e controlo para combater este agente etiológico altamente infeccioso, causando restrições no normal funcionamento da vida em comunidade e das atividades económicas, culturais e sociais em todo o mundo (Ministério da Saúde & Direção-Geral de Saúde, 2020).

Numa estratégia integrada de combate à pandemia, tornou-se imperativo o controlo das fontes de infeção pela identificação e bloqueio da transmissão, seja pelo isolamento social profilático por suspeita de infeção pela presença de sintomas ou por contacto de alto risco, ou por isolamento obrigatório por infeção confirmada. Para a eficácia do controlo e bloqueio da transmissão, é essencial uma correta e adequada etiqueta respiratória associada ao uso de equipamento de proteção individual como luvas, viseira e máscaras, para impedir a transmissão

de gotículas respiratórias, quer para a pessoa infetada, quer para as pessoas que a rodeiam, assim como as medidas de distanciamento social. Aliado a isto, são recomendadas as regras básicas de higiene pessoal como a constante higienização das mãos, através da lavagem com água e sabão ou desinfecção com solução à base de álcool, bem como as medidas de higiene ambiental como a limpeza e desinfecção frequente das superfícies e objetos, especialmente quando são regularmente tocados (Ministério da Saúde & Direção-Geral de Saúde, 2020; OMS, 2020a).

Para responder à constante ameaça de saúde pública instalada pela pandemia, é claro o papel fundamental e central que a vacinação contra o SARS-CoV-2 adquire neste processo. Assim sendo, foram reunidos esforços a nível global, de uma forma extraordinária, com o objetivo de acelerar o desenvolvimento de novas vacinas para combater esta pandemia (Casella *et al.*, 2020).

CAPÍTULO II – VACINAS COVID-19: DESENVOLVIMENTO, AVALIAÇÃO, APROVAÇÃO E MONITORIZAÇÃO

“Nos últimos meses, redescobrimos o valor do que temos em comum. Mostrámos o que é possível quando confiamos uns nos outros e nas nossas instituições europeias. E com tudo isso, optamos não apenas por reparar e recuperar para o aqui e agora, mas por moldar uma maneira melhor de viver para o mundo de amanhã.” Ursula von der Leyen, Presidente da Comissão Europeia

No último ano e meio, o vírus SARS-CoV-2 destruiu o mundo de uma forma implacável e severa. Este vírus altamente contagioso tirou proveito da maior capacidade de movimentação entre países no século XXI, permitindo-lhe “viajar” aceleradamente pelo mundo, tornando toda a Humanidade suscetível de ser infetada. É um vírus que não conhece barreiras e sem preconceitos. Em pouco tempo já se antecipavam as consequências, e estas rapidamente se fizeram sentir tanto na saúde pública global, como na economia e na vida social. Foram tomadas medidas a nível mundial para “apoiar os sistemas de saúde e combater o impacto socioeconómico da pandemia” (Comissão Europeia, 2021d). Foi imposta uma nova forma de viver e uma atuação reforçada e organizada em todas as frentes. Contudo, facilmente se percebeu que o regresso à normalidade e a recuperação da crise sanitária instalada só seria possível com a contenção da propagação do vírus. O desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 foi determinada a forma mais eficaz e segura de salvar vidas e travar a pandemia (Comissão Europeia, 2021d).

Com o evoluir da situação pandémica e a demora no desenvolvimento das vacinas, o flagelo das desigualdades socioeconómicas acentuou-se, o que levou a OMS, a 24 de abril de 2020, em conjunto com as autoridades nacionais competentes, a promover uma campanha para o desenvolvimento rápido, eficaz e seguro de métodos de diagnósticos e terapêutica adequada contra a doença COVID-19, bem como assegurar o seu acesso equitativo (European Commission, 2020b).

A presidente da CE, Ursula von der Leyen, face ao apelo da OMS, lançou a 4 de maio de 2020, uma ação de angariação de fundos - “*Coronavirus Global Response*” – que conseguiu obter 15,9

mil milhões de euros para combater a pandemia. Esta ação teve como objetivo o “*acesso universal à vacinação, tratamento e testes COVID-19 a preços acessíveis*” (European Commission, 2020b).

Em função disto, o mundo uniu esforços para conseguir a tão cobiçada vacina, sem descuidar os rigorosos padrões de qualidade, segurança e eficácia aplicados a todas as outras vacinas (Comissão Europeia, 2021c, 2021e).

A aprovação de vacinas é regulada mediante o parecer positivo do conselho científico da EMA. Até ao momento, como demonstra a Figura 8, a EMA aprovou 4 vacinas contra a COVID-19, resultando num total de 4,6 mil milhões de doses adquiridas pela Comissão Europeia. As avaliações demonstraram segurança e eficácia para a vacina BioNTech/Pfizer, a vacina Moderna, a vacina AstraZeneca e a vacina Janssen (Johnson & Johnson). A vacina da BioNTech/Pfizer é uma vacina de mRNA, autorizada a 21 de dezembro de 2020. Relativamente à vacina Moderna é de mRNA, tendo sido autorizada a 6 de janeiro de 2021. A AstraZeneca, uma vacina de adenovírus foi autorizada a 29 de janeiro de 2021. Por fim, a última a ser autorizada, a 11 de março de 2021 foi a vacina da Janssen, sendo uma vacina de adenovírus. A Comissão Europeia realizou sete contratos com indústrias farmacêuticas, conforme mostra a Figura 8, sendo que três se encontram sob avaliação da EMA (Figura 8) (Comissão Europeia, 2021c).

Até 4,6 mil milhões de doses

Empresa	Tipo de vacina	Número de doses (necessário por pessoa)	Número de doses (reservadas)	Estado
BioNTech e Pfizer	mRNA	2 doses	2,4 mil milhões *	Aprovado
Moderna	mRNA	2 doses	460 milhões	Aprovado
CureVac	mRNA	2 doses	405 milhões	Em revisão contínua da EMA
AstraZeneca	adenovírus	2 doses	400 milhões	Aprovado
Johnson & Johnson / Janssen Pharmaceuticals	adenovírus	1 dose	400 milhões	Aprovado
Sanofi-GSK	proteína	2 doses	300 milhões	Em revisão contínua da EMA
Novavax	proteína	2 doses	200 milhões**	Em revisão contínua da EMA

* opção de compra de 900 milhões de doses, ** opção de compra de 100 milhões de doses

Figura 8 – Situação atual da aprovação de autorização condicional de comercialização de vacinas pela Comissão Europeia. (Comissão Europeia, 2021c).

Segundo dados do ECDC, o dia 27 de dezembro de 2020 ficou assinalado como o dia da primeira administração da vacina contra a COVID-19 em toda a UE. No dia 1 de outubro de 2021, em menos de um ano após o início da vacinação, já 62,3% da população total da UE estava totalmente vacinada. Tendo sido administradas 566 609 198 doses completas nos Estados-Membros da UE, das 697 670 420 doses totais distribuídas (ECDC, 2021). Observando os dados é possível concluir que, desde a investigação e desenvolvimento das vacinas até à sua autorização e posterior introdução no mercado, decorreu um curto período de tempo, tendo esta rapidez e eficácia sido decisivas.

Nos próximos tópicos serão descritos os processos de desenvolvimento, avaliação, aprovação e monitorização das vacinas contra a COVID-19 aprovadas na UE. Pretende-se a comparação da visão geral das vacinas padrão com as vacinas COVID-19, bem como a descrição dos fatores determinantes para a celeridade do processo de desenvolvimento, aprovação e utilização das vacinas COVID-19.

I. Estratégia europeia para as vacinas COVID-19

Certos da complexidade do desenvolvimento de uma vacina bem como da sua importância para solucionar a pandemia, a Comissão Europeia apresentou uma estratégia para acelerar o desenvolvimento, fabrico e utilização das vacinas contra a COVID-19. A estratégia europeia, delineada pela urgência mundial em torno da vacina para combater a pandemia, juntou o conhecimento de toda a comunidade científica em torno da investigação deste vírus (Comissão Europeia, 2021a).

A 17 de junho de 2020, a Comissão Europeia assumiu que “*garantir a produção de vacinas na UE e o fornecimento suficiente para os seus EM através de Acordos Prévios de Aquisição*”⁴⁹ com produtores de vacinas através do Instrumento de Apoio a Emergências” (European Commission, 2020a) e “*adaptar o quadro regulamentar da UE à urgência atual e fazer uso da flexibilidade regulamentar*”⁵⁰ existente para acelerar o desenvolvimento, autorização e disponibilidade de vacinas, mantendo os padrões de qualidade, segurança e eficácia das vacinas” (European Commission, 2020a), eram os dois pilares base para o lançamento da estratégia da UE para as vacinas COVID-19.

⁴⁹ A Comissão Europeia pode recorrer aos denominados “Acordos Prévios de Aquisição”, como forma de apoiar as empresas no rápido desenvolvimento e produção de vacinas. Este expediente, celebrado em nome dos EM com produtores individuais de vacinas, permite que, em troca do direito de comprar um determinado número de doses de vacina num determinado prazo, a Comissão financie parte dos custos iniciais suportados pelos produtores de vacinas. O financiamento concedido será considerado como um pagamento inicial das vacinas que serão efetivamente adquiridas pelos Estados (European Commission, 2020a).

⁵⁰ A Comissão Europeia, a EMA e os Estados-Membros, recorrem às flexibilidades existentes no quadro regulamentar da UE para acelerar a autorização e disponibilidade de vacinas eficazes contra a COVID-19 através, nomeadamente, de um procedimento acelerado de autorização, flexibilidade em relação à rotulagem e embalagem (European Commission, 2020a).

1.1. Apoio à investigação e desenvolvimento

A estratégia europeia para combater a pandemia foi construída a trabalhar em diferentes frentes de forma concertada, para acelerar o aparecimento de uma vacina eficaz e segura contra a COVID-19. Uma das apostas que se tornou imperativa para o sucesso da vacinação na UE e no mundo foi a promoção e investimento em investigação em tratamentos e vacinas para o combate da pandemia do século XXI (Comissão Europeia, 2021b; Gabriel, 2020).

Com o intuito de acelerar, facilitar e promover a investigação sobre o SARS-CoV-2 e a doença COVID-19, ao abrigo do programa Horizonte 2020, foram investidos mais de 660 milhões de euros de apoio à investigação e desenvolvimento de vacinas, tratamentos, terapêuticas e diagnósticos. Para além deste programa, foram mobilizados e disponibilizados fundos através de vários programas da UE, mais especificamente através da iniciativa sobre Medicamentos Inovadores, do Acelerador do Conselho Europeu de Inovação bem como através da cooperação com o Banco Europeu de Investimento (Conselho Europeu & Conselho da União Europeia, 2021).

A vulnerabilidade causada pelo novo coronavírus a nível mundial era um desafio que necessitava de uma resposta a essa escala. Assim sendo, em maio de 2020, a UE em conjunto com a OMS e outras entidades parceiras, angariaram 15,9 mil milhões de euros em promessas de doadores internacionais, num evento internacional de angariação de fundos (Conselho Europeu & Conselho da União Europeia, 2021).

Salientar ainda, por forma a acelerar a investigação, a Comissão Europeia lançou, em abril de 2020, uma plataforma de dados sobre a COVID-19, denominada de “COVID-19 Data Portal”⁵¹. O objetivo principal desta plataforma europeia de dados COVID-19 é facilitar a partilha e análise dos dados, para permitir uma rápida investigação de tratamentos e vacinas (COVID-19 Data Portal, 2020).

⁵¹ “A partilha rápida e de livre acesso a dados de investigação atualizados acelera de forma colossal a investigação e o desenvolvimento, que são pilares cruciais para responder à pandemia COVID-19. A Comissão Europeia e o Instituto Europeu de Bioinformática do EMBL, juntamente com os Estados Membros da UE, utilizam uma plataforma de dados europeia COVID-19, que permite a recolha rápida e a partilha abrangente dos dados de investigação disponíveis de diferentes fontes para as comunidades de investigação europeias e mundiais.” (COVID-19 Data Portal, 2020).

1.2. Soluções digitais

A pandemia da doença COVID-19 gerou uma crise sanitária e exigiu um confinamento físico da população mundial. O holofote ficou direcionado para soluções digitais que permitissem a monitorização da propagação do vírus SARS-CoV-2, assim como a investigação e desenvolvimento de métodos de diagnóstico e de tratamento (Europeia, 2020).

No decorrer da pandemia, graças à transformação digital, foram concebidas e validadas pela UE várias soluções digitais cruciais em todas as fases de gestão da crise. Desde aplicações nacionais de rastreio e alerta de contactos para os utilizadores, a inteligência artificial e computação de elevado rendimento para identificar modelos de propagação do vírus, todas as ferramentas digitais possibilitam uma resposta rápida e eficaz de forma a salvar vidas (Europeia, 2020).

2. Desenvolvimento farmacêutico das vacinas COVID-19

O desenvolvimento de um novo medicamento envolve várias fases, como já foi anteriormente detalhado. Na Figura 9 é apresentada uma visão comparativa do desenvolvimento farmacêutico padrão de uma vacina com o desenvolvimento farmacêutico das vacinas COVID-19, onde os requisitos fundamentais e transversais são a conceção de um produto de qualidade, seguro e eficaz (Figura 9).

Tendo em conta que, numa situação normal de desenvolvimento de uma nova vacina, o processo é moroso e estende-se durante 10 a 15 anos, desenvolver uma vacina numa situação de emergência de saúde pública num período de 12 a 18 meses foi um claro desafio que a ciência respondeu com grande sucesso. Os esforços globais de pesquisa e a produção em massa, num cenário simultaneamente desafiante e árduo, foram cruciais para o rápido desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 (Figura 9) (Mello *et al.*, 2020).

A abordagem coordenada entre as organizações de saúde e a comunidade científica permitiu que, no início do mês de janeiro de 2020, fosse possível a identificação e divulgação da sequenciação genética do vírus SARS-CoV-2. Este conhecimento foi o grande catalisador do célere desenvolvimento da investigação pré-clínica das vacinas COVID-19 (Krammer, 2020).

Adicionalmente, o conhecimento base adquirido nos estudos pré-clínicos dos anteriores e recentes coronavírus detetados, nomeadamente o SARS-CoV (vírus extremamente semelhante ao SARS-CoV-2) e o MERS-CoV, foi crucial neste processo. Esta base de investigação facilitou a identificação do alvo terapêutico e consequente forma de interação, permitindo economizar tempo na fase de Investigação & Desenvolvimento e desenvolvimento pré-clínico das vacinas (Figura 9) (Krammer, 2020).

Como demonstra a Figura 9, os tempos de elaboração da fase de Investimento & Desenvolvimento e de desenvolvimento pré-clínico foram reduzidos de vários anos para poucos meses, com auxílio do conhecimento pré-existente e a realização em paralelo com o início dos estudos clínicos (Figura 9) (EMA, 2020c).

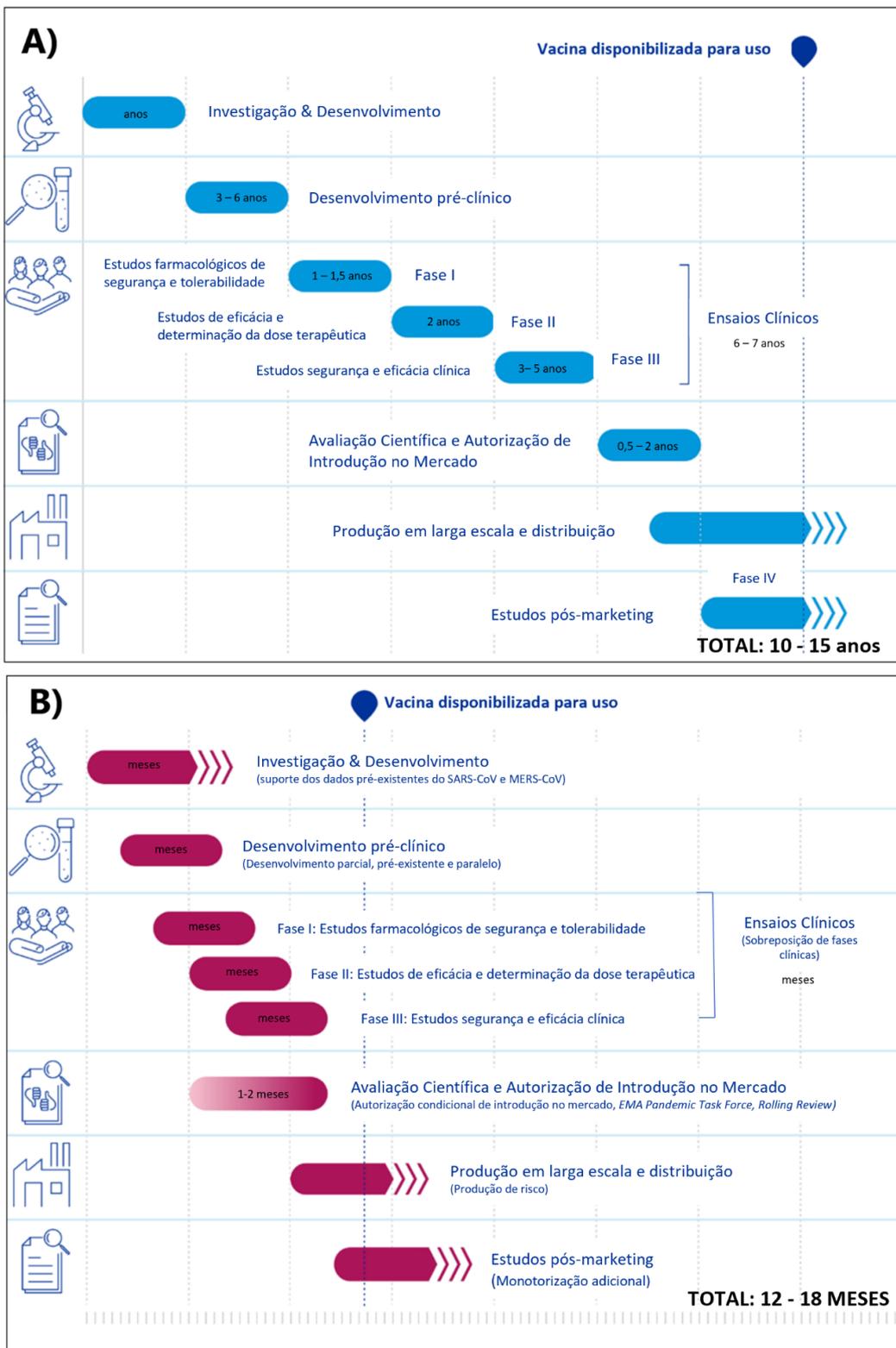


Figura 9 – Comparação do tempo utilizado no desenvolvimento de vacinas de forma tradicional e de forma acelerada. A) Representação gráfica do desenvolvimento, avaliação, aprovação e monitorização de uma vacina padrão. B) Representação gráfica do desenvolvimento, avaliação, aprovação e monitorização de uma vacina COVID-19. Fonte: Adaptado de (EMA, 2020c).

Segundo Krammer, (2020) o desenvolvimento clínico adquiriu uma “velocidade sem precedentes”. Como resultado, três meses após o primeiro relato da presença do vírus e cinco dias depois do anúncio de estado de pandemia pela OMS, a 16 de março de 2020, foi iniciado o primeiro ensaio clínico de fase I de uma vacina candidata⁵² (Krammer, 2020).

Como é possível averiguar pela Figura 9, as fases dos ECs do desenvolvimento das vacinas contra a COVID-19 não foram conduzidas sequencialmente e intercaladas por um período de avaliação de resultados como no decorrer habitual do desenvolvimento clínico de uma vacina. Dada a situação pandémica, a necessidade do desenvolvimento clínico rápido de uma vacina COVID-19 induziu alterações no protocolo padrão de ECs. Neste caso, num contexto de uso de métodos de desenho adaptativo previstos pela EMA em 2007 (EMA, 2007), as alterações foram antecipadas e projetadas prospectivamente no protocolo dos ECs, permitindo uma flexibilidade que respondesse rápida e eficazmente à pandemia, salvaguardando a validade científica dos mesmos (Chow & Chang, 2008).

Com vista à introdução no mercado de vacinas COVID-19 até ao final do ano de 2020, os ECs de fase I e de fase II foram iniciados praticamente em simultâneo (EMA, 2020c). Em meados de maio de 2020 já se encontravam oito vacinas em ECs de fase I (Mello *et al.*, 2020). Em setembro de 2020, no pico do desenvolvimento clínico das vacinas contra a COVID-19, existiam 180 vacinas em ECs, em várias fases de desenvolvimento (Krammer, 2020).

Após uma análise provisória encorajadora dos resultados das fases anteriores, os ECs de fase III foram iniciados aplicando o mesmo mecanismo de execução combinada com a fase II. Esta estratégia de aceleração do desenvolvimento e recolha de dados da fase clínica permitiu combinar as fases e testar a segurança num número maior de pessoas. Devido ao grande número de infetados, foi possível incluir um maior número de participantes nos ECs das vacinas COVID-19, comparativamente com o número de participantes em ECs de outras vacinas. É necessário realçar que, todos os participantes nos ECs recebem acompanhamento

⁵² O primeiro ensaio clínico de uma vacina candidata contra o SARS-CoV-2 começou a 16 de março de 2020 (Identificador da plataforma ClinicalTrials.gov: NCT04283461), patrocinado pelo Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas em colaboração com a empresa ModernaTX, Inc.. Segundo os detalhes do estudo disponíveis na plataforma *ClinicalTrials.gov*, é um ensaio clínico de “fase I, aberto, com variação de dose em homens e mulheres não grávidas, a partir dos 18 anos de idade, inclusive, que estejam com boa saúde e cumpram todos os critérios de elegibilidade. Este ensaio clínico é projetado para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade do mRNA-1273 (...) uma nova vacina baseada em mRNA encapsulada em nanopartículas lipídicas (LNP) que codifica para um comprimento completo, pré-fusão estabilizado proteína spike (S) de SARS-CoV-2”. Este ensaio clínico tem atualmente 120 participantes e está previsto terminar a 22 de novembro de 2022 (ClinicalTrials.gov, 2020).

especializado individual durante o decorrer dos estudos e um ano após a conclusão do mesmo (Krammer, 2020).

Ainda sem dados completos das fases clínicas do desenvolvimento das vacinas, foi necessário iniciar uma produção em larga escala das vacinas mais promissoras e a obtenção de autorização. Assim sendo, alguns produtores de vacinas iniciaram a produção de vacinas candidatas - produção de risco, de modo a ser possível a sua distribuição logo após a obtenção da autorização de introdução no mercado (EMA, 2020c; Krammer, 2020).

Os dados disponíveis mostraram que as vacinas eram eficazes e seguras, contudo esta rapidez gerou uma hesitação relativamente à segurança e eficácia da mesma, deixando questões em aberto no que diz respeito à potencialidade da dose de reforço no futuro; à duração da imunidade induzida pela vacina na população bem como à diminuição da eficácia devido a mutações do vírus. Outra preocupação surgiu com tolerabilidade da vacinação em crianças, assim como o risco de disfarce dos efeitos adversos pelos ECs realizados em grupos comparativamente pequenos de pessoas e de forma acelerada (Krammer, 2020; Mello *et al.*, 2020). Esta preocupação com o risco de reações adversas e falta de segurança e eficácia era espectável na população, tornando-se imperativo informá-la acertadamente. A difusão de dados corretos sobre o desenvolvimento das vacinas contra a COVID-19, levou à divulgação das estratégias utilizadas durante o processo de investigação e desenvolvimento clínico, dos métodos utilizados para a avaliação científica e autorização das vacinas contra a COVID-19, assim como da monitorização adicional efetuada.

3. Avaliação científica e processos de autorização das vacinas COVID-19

A revolução tecnológica na área farmacêutica tem exigido novos desafios científicos, económicos e sociais às agências reguladoras europeias. Em virtude desta adaptação, a evolução na forma de comunicação e a modificação dos processos de avaliação resultou em benefícios terapêuticos para os doentes. Um dos maiores desafios a esta missão é conseguir equilibrar a necessidade dos doentes terem rápido acesso a medicamentos promissores sem comprometer a segurança e a eficácia dos mesmos (Nicotera *et al.*, 2019).

A UE, por intermédio de sua agência especializada EMA, tem investido recursos na melhoria e uniformização dos processos de avaliação e autorização de introdução no mercado de medicamentos. Através de uma regulamentação robusta, pretende promover e proteger a saúde de mais de 500 milhões de pessoas, garantir a segurança, a eficácia e a qualidade dos medicamentos comercializados, bem como assegurar a difusão correta de informação associada ao tratamento e utilização dos mesmos (Adams & Brantner, 2008; EMA, 2016b).

3.1. Procedimento de avaliação e autorização para vacinas COVID-19

As vacinas contra a COVID-19 são consideradas medicamentos emergentes, derivados de processos de biotecnologia, sendo, por isso, avaliados a nível central pela EMA, através do procedimento centralizado (descrito anteriormente no Capítulo I da Parte I). Em Portugal, o Infarmed I.P. participa e colabora no processo de avaliação central das vacinas em sede dos Comités científicos da EMA (Infarmed I.P., 2020).

Conforme referido, a EMA é responsável pela avaliação científica de um pedido submetido por procedimento centralizado. Este é um procedimento demorado, uma vez que o pedido, após ser validado, demora 210 dias para obter a avaliação e um parecer do CHMP para a sua possível aprovação. Este parecer é depois enviado para a Comissão Europeia, que toma a decisão final até 67 dias.

Confrontados com uma pandemia sem precedentes e com a necessidade de desenvolvimento rápido de uma vacina promissora, estes prazos constituíram um obstáculo ao processo de autorização de uma possível vacina contra a COVID-19. Sem descurar a rigorosa legislação farmacêutica da UE, em que os medicamentos só são aprovados após uma avaliação científica positiva onde os benefícios gerais superam os riscos, a EMA em cooperação com as agências reguladoras dos Estados-Membros agregaram esforços e recursos para agilizar os processos e reduzir os prazos de avaliação e autorização das vacinas COVID-19 (Infarmed I.P., 2020).

3.1.1. Autorização condicional de introdução no mercado

Segundo as regras e procedimentos para obtenção de uma AIM definidas nos regulamentos e diretivas europeias (descritas no Capítulo I da Parte I), “*para que um medicamento para uso humano obtenha uma autorização de introdução no mercado de um ou vários Estados-Membros, necessita, em geral, de ser previamente submetido a estudos aprofundados que garantam a sua*

segurança, elevada qualidade e eficácia de utilização para a população-alvo.” (Comissão Europeia, 2006).

Contudo, a legislação da UE prevê um procedimento de autorização acelerado em determinadas circunstâncias, de modo a agilizar a aprovação de um medicamento ou tratamento, que soluciona uma necessidade médica sem resposta dos pacientes e de interesse de saúde pública, sem dispor de todas as provas científicas que normalmente são exigidas para obter uma AIM (EMA, 2020c).

Desta forma, no momento em que a avaliação esteja concluída, a EMA pode recorrer a uma autorização condicional de introdução no mercado de medicamentos para uso humano, segundo o disposto no Regulamento (CE) n.º 507/2006, quando estes sejam *“destinados ao tratamento, à prevenção ou ao diagnóstico de doenças gravemente debilitantes ou potencialmente mortais, quer medicamentos destinados a situações de emergência em resposta a ameaças à saúde pública reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde ou pela Comunidade Europeia (...) quer ainda medicamentos designados como órfãos”* (Comissão Europeia, 2006).

Esta ferramenta permite aos reguladores aprovar um medicamento de *“forma rápida e pragmática”* (EMA, 2020c), em situações em que os benefícios para saúde pública da demanda imediata do medicamento em questão superem os riscos decorrentes da carência de dados do dossiê⁵³. É necessário realçar que, o processo de autorização condicional de introdução no mercado garante que o medicamento aprovado apresente uma relação risco-benefício positiva. Para além disso, esta autorização está condicionada pela capacidade e responsabilidade do requerente de AIM em complementar os dados científicos e avaliações futuras⁵⁴, para robustecer a autorização e salvaguardar que os rigorosos padrões de segurança, eficácia e qualidade da UE são cumpridos (Comissão Europeia, 2006; EMA, 2020c).

⁵³ Considerando o seguinte explanado no Regulamento (CE) n.º 507/2006 da Comissão de 29 de março de 2006: *“Embora os dados em que se baseia o parecer para uma autorização condicional de introdução no mercado possam ser menos completos, a relação risco-benefício (...) deve ser positiva. Além disso, as vantagens para a saúde pública decorrentes da disponibilidade imediata no mercado do medicamento em questão devem ser superiores ao risco inerente ao facto de serem necessários mais dados. A concessão de uma autorização condicional de introdução no mercado deve restringir-se às situações em que apenas a parte clínica do dossiê do pedido de autorização está menos completa do que o habitual. Os dados pré-clínicos ou farmacêuticos incompletos apenas devem ser aceites no caso de medicamentos destinados a responder a ameaças à saúde pública, em situações de emergência.”* (Comissão Europeia, 2006).

⁵⁴ Considerando o seguinte explanado no Regulamento (CE) n.º 507/2006 da Comissão de 29 de março de 2006: *“Para atingir um equilíbrio adequado entre facilitar o acesso a medicamentos de forma a responder a necessidades médicas não satisfeitas dos pacientes e impedir a autorização de medicamentos que apresentem uma relação risco-*

Suportadas por uma opinião científica única e harmonizada da EMA e do CHMP, as autorizações condicionais são válidas por um ano e podem ser renovadas pelo mesmo período. Desta forma, a autorização condicional traduziu-se num mecanismo regulamentar essencial no combate à pandemia, garantindo o acesso generalizado e acelerado a uma vacina contra a COVID-19 e permitindo o suporte das campanhas de vacinação em massa (Infarmed I.P., 2020).

3.1.2. Aconselhamento Científico Rápido

Construir e estipular procedimentos para apoiar o desenvolvimento e avaliação de vacinas contra a COVID-19, foi imperativo. A EMA em conjunto com os comités científicos de peritos em medicamentos de uso Humano, especificamente CHMP e o Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRAC)⁵⁵, estabeleceram um processo de aconselhamento científico⁵⁶ rápido. No caso da situação pandémica provocada pelo vírus SARS-CoV-2, este aconselhamento científico é prestado de forma rápida para possibilitar que o acompanhamento da evolução da investigação e desenvolvimento de medicamentos para a prevenção e para o tratamento da doença COVID-19 seja feito de acordo com os princípios e orientações técnico-científicos mais atuais.

3.1.3. EMA Pandemic Task Force (COVID-ETF)

No dia 4 de setembro de 2020, a EMA determinou a constituição de um grupo de trabalho de especializado na doença COVID-19, denominado *COVID-19 EMA Pandemic Task Force* (COVID-ETF) no âmbito do “*Health Threat Plan*”⁵⁷. (Infarmed I.P., 2020). Os objetivos da

benefício desfavorável, há que submeter as referidas autorizações de introdução no mercado a obrigações específicas. O titular deverá completar ou dar início a determinados estudos para confirmar que a relação risco-benefício é favorável e para esclarecer quaisquer dúvidas quanto à qualidade, à segurança e à eficácia do medicamento.”(Comissão Europeia, 2006).

⁵⁵ “O Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRAC - A sigla utilizada advém da denominação em inglês: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) é o Comité da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) responsável por avaliar e monitorar a segurança de medicamentos humanos. O PRAC foi formalmente estabelecido em conformidade com a legislação de farmacovigilância, que entrou em vigor em 2012, para ajudar a reforçar a monitorização da segurança dos medicamentos em toda a Europa.” (EMA, 2013).

⁵⁶ O aconselhamento científico (*Scientific advice*) é uma ferramenta disponibilizada pela EMA, que tem como objetivo apoiar o desenvolvimento de um novo medicamento bem como ajudar as empresas a conceber estudos e testes o mais adequados possível. Esta assistência aumenta a probabilidade de um resultado positivo na avaliação do medicamento, uma vez que esta permite a condução de testes apropriados e baseados em indicações de peritos. Assim, esta ferramenta tem sido extremamente benéfica para o desenvolvimento de medicamentos de alta qualidade, eficácia e segurança, aprovados pela via do procedimento centralizado(EMA, 2019c).

⁵⁷ O “*Health Threat Plan*” é um plano da EMA em que o objetivo é explicar a forma de atuação da EMA numa situação de ameaça emergente à saúde humana, por forma a gerir e coordenar os processos de desenvolvimento, autorização e monitorização de medicamentos relevantes (EMA, 2020a).

COVID-ETF, que tem como pilar central garantir a atuação rápida e coordenada no desenvolvimento, autorização e monitorização da segurança de tratamentos e vacinas destinadas ao tratamento e prevenção da doença COVID-19, auxiliando os Estados-Membros da UE e a Comissão Europeia (Figura 10) (EMA, 2020a).

Conforme consta no “Mandate, objectives and rules of procedure of the COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF)” publicado pela EMA, as atividades desenvolvidas pela COVID-ETF, entre outras, são nomeadamente: “1) Análise dos dados científicos disponíveis sobre os medicamentos COVID-19 e identificação dos candidatos promissores, incluindo a solicitação de dados dos fabricantes para uma análise preliminar; 2) Revisão dos protocolos de desenvolvimento dos fabricantes e respetivo apoio regulamentar e científico, quando os aconselhamentos científicos rápidos formais não são viáveis; 3) Fornecer apoio científico, para facilitar o desenho dos ensaios clínicos conduzidos na UE, para os candidatos mais promissores dos medicamentos para COVID-19; 4) Contribuir para procedimentos de aconselhamento científico rápido ou formal do Grupo de Trabalho de Aconselhamento Científico ou do CHMP; 5) Contribuir para as atividades do Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRAC) em questões emergentes de farmacovigilância relacionadas com a COVID-19; 6) Preparar posições científicas específicas e fornecer informações para comunicações públicas (embora não seja responsável pelo material de elaboração); 7) Interagir com as partes interessadas e stakeholders de forma a cooperar com outros reguladores e órgãos europeus e internacionais relevantes, conforme necessário.” (EMA, 2020a).

Conforme está representado na Figura 10, as grandes diferenças entre uma situação standard e a situação pandémica COVID-19, prendem-se pela quantidade de especialistas na doença COVID-19 envolvidos no acompanhamento e diálogo de todo o processo, em conjunto com os fabricantes, que é significativamente superior no contexto atual de combate à pandemia de COVID-19, graças ao grupo de trabalho especializado COVID-ETF (EMA, 2020c).



Figura 10 – Representação gráfica entre o número de peritos envolvidos no acompanhamento e diálogo do processo de desenvolvimento, avaliação, aprovação e monitorização numa situação standard vs. na situação de pandemia COVID-19, com o apoio do grupo de trabalho COVID-ETF. Fonte: Adaptado de (EMA, 2020c).

3.1.4. Rolling Review

Outra ferramenta regulatória utilizada pela EMA e pelas autoridades regulatórias nacionais para possibilitar o processo de aprovação mais célere de um medicamento ou tratamento promissor durante uma emergência de saúde pública é o procedimento de avaliação intercalar e parcelar de dados, designado por *rolling review*, assinalado na Figura 11. Este processo permite, que as autoridades competentes sejam capazes de realizar a avaliação das vacinas para a COVID-19 de forma contínua, e consoante a disponibilização de dados científicos enquanto o processo de investigação e desenvolvimento decorre (Figura 11) (Infarmed I.P., 2020; OMS, 2021a).

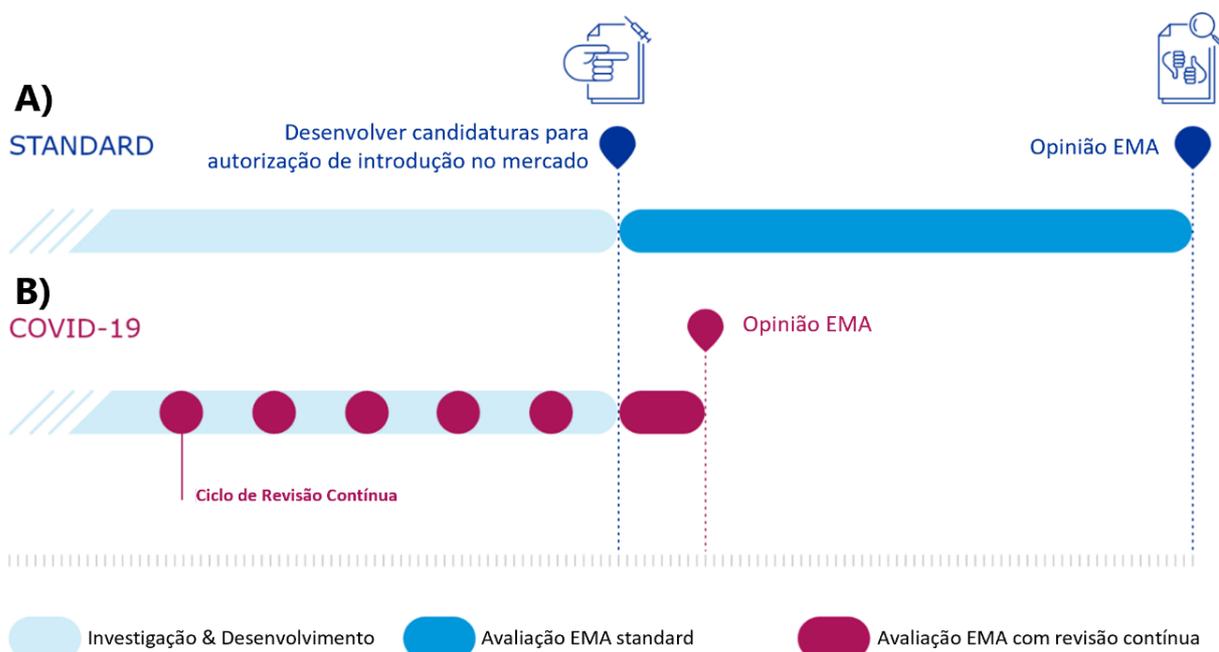


Figura 11 – Representação gráfica comparativa entre o processo de desenvolvimento e aprovação. **A)** Processo standard de desenvolvimento e aprovação de novos medicamentos. **B)** Processo de desenvolvimento e aprovação das vacinas COVID-19, recorrendo ao mecanismo de “rolling review”. Fonte: Adaptado de (EMA, 2020c).

Como está representado na Figura 11A) num processo *standard* a EMA só recebe e avalia o dossiê do medicamento após o processo de investigação e desenvolvimento estar finalizado, especificamente quando as fases não clínicas e clínicas estejam completas de modo a suportar o pedido de autorização de introdução no mercado. No entanto, dada a situação de calamidade de saúde pública provocada pela doença COVID-19, o processo de avaliação

conjugado com ciclos de *rolling review*, viabiliza o parecer de avaliação da EMA mais rapidamente, conforme representado na Figura 11B) (Figura 11) (EMA, 2020c).

3.1.5. Avaliação acelerada (*Accelerated assessment*)

A situação pandémica viabilizou o recurso ao mecanismo de avaliação acelerada (*Accelerated assessment*) para reduzir a janela temporal necessária à revisão dos pedidos de AIM. Sempre que o CHMP decida que o medicamento em questão é um medicamento inovador, que representa um interesse maior para a saúde pública ou ainda que constitui uma inovação terapêutica significativa, a candidatura do medicamento pode ser elegível para uma avaliação acelerada por parte da EMA (EMA, 2016a, 2020c).

A situação pandémica provocada pelo vírus SARS-CoV-2, gerou condições necessárias e suficientes para que o CHMP e a EMA recorressem ao mecanismo de avaliação acelerado para aprovação das vacinas contra a COVID-19, reduzindo os habituais 210 dias ativos do prazo padrão do procedimento centralizado para um prazo de avaliação de 150 dias úteis (EMA, 2020c).

3.1.6. Flexibilidade regulamentar na rotulagem e embalagem

A flexibilidade regulamentar permitiu facilitar e acelerar o acesso a uma vacina contra a COVID-19. No campo da rotulagem e da embalagem das vacinas, o departamento de “*Health and Food Safety*” da Comissão Europeia elaborou um conjunto de *guidelines* regulatórias temporárias, no documento “*Memorandum of Understanding on regulatory flexibilities in the area of labelling and packaging*”, com o objetivo de facilitar a celeridade e ampla disponibilização de vacinas, viabilizando o aumento da capacidade de fabrico e produção, bem como a redução dos meios necessários para o transporte e armazenamento (European Commission, 2020c; Infarmed I.P., 2020). Medidas como a “*disponibilização de informação na embalagem das vacinas numa única língua oficial da UE, preferencialmente em inglês; a aceitação de apresentações multidosas para as vacinas COVID-19; a possibilidade de disponibilização da informação da vacina através de meios alternativos como a via eletrónica através de um código QR; ou a omissão de alguns requisitos regulamentares como os aspetos relativos à serialização*” foram algumas das medidas implementadas (European Commission, 2020c; Infarmed I.P., 2020).

3.1.7. Capacidade de produção, distribuição e administração

Outra abordagem destinada a facilitar a disponibilização de uma vacina para controlar o surto pandémico foi a expansão da capacidade de produção. Neste sentido, a CE impulsionou a produção de vacinas contra a COVID-19 antes da obtenção da AIM, junto dos produtores as mesmas (EMA, 2020c). Garantindo os mesmos critérios de boas práticas de fabrico⁵⁸, aplicáveis a todos os medicamentos, esta ação contribuiu para que fosse viabilizada a produção de vacinas com a exigida rapidez, de maneira a responder às necessidades impostas pela presente pandemia (EMA, 2020c).

De forma a garantir uma distribuição equitativa de vacinas por todos, foi necessária uma atuação organizada dos agentes políticos e das organizações de saúdes competentes, apelando à solidariedade entre os países da UE.

Por último, destaca-se a organização de centros de administração de vacinas, de complexa gestão logística e administrativa a nível regional, de modo a conseguir alcançar a administração do número de doses pretendidos, dentro do tempo estipulado.

3.1.8. Compra centralizada

O carácter de urgência da crise de saúde pública motivou a Comissão Europeia a organizar uma estratégia concertada de compra centralizada, englobando a toda a UE. Deste modo, todos os Estados-Membros podem beneficiar de vantagens na altura de adquirem as vacinas, através da uma única ação de contratação pública. Além disto, este método beneficia igualmente os fabricantes de vacinas, uma vez que simplifica o processo de negociação e reduz os custos associados para todas as partes. Sinteticamente, no âmbito da estratégia de vacinação europeia contra a COVID-19 da Comissão Europeia, a centralização do processo de aquisição de vacinas a nível da UE evidencia-se por ser mais rápida e eficiente do que os processos individuais dos 27 Estados (Infarmed I.P., 2020).

⁵⁸ “«Boas práticas de fabrico» a componente da garantia da qualidade destinada a assegurar que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com as normas de qualidade adequadas à utilização prevista;”(Assembleia da República, 2004).

Analisando o procedimento europeu centralizado⁵⁹ com maior detalhe, este atribuiu a cada EM “o direito de aquisição de uma quantidade determinada de vacinas COVID -19, num determinado período e a um determinado custo, sendo, parcialmente, financiados pelo «Instrumento de Apoio de Emergência»”. Paralelamente a isto, como forma de garantir o acesso simultâneo a diferentes tipos de vacinas por parte dos Estados-Membros, em função do tamanho da população, a Comissão Europeia celebrou contratos públicos de compra antecipada com fabricantes de vacinas (Presidência do Conselho de Ministros, 2020).

Na realidade portuguesa, foi divulgada a 31 de dezembro de 2020, a resolução do Conselho de Ministros que autoriza a realização da despesa com a aquisição de vacinas contra a COVID-19, num montante máximo de 174 milhões de euros, bem como da despesa necessária relacionada com o armazenamento e a administração, num valor máximo de 21.5 milhões de euros (Presidência do Conselho de Ministros, 2020).

4. Monitorização da segurança e uso da vacina

A monitorização da segurança e uso de um produto farmacêutico é das fases mais imperativas no somatório do processo do ciclo de vida de um medicamento. Conforme referido, a fase IV dos ECs é a fase de pós comercialização, em que, após a aprovação da autorização de introdução no mercado, as reações adversas são monitorizadas, segundo as diretrizes de Farmacovigilância para Medicamentos de Uso Humano e Veterinário e as diretrizes de Boas Práticas de Farmacovigilância, que estão contempladas no Volume 9 do *EudraLex* (EMA, 2021).

O Sistema Europeu de Farmacovigilância, articulado com os sistemas nacionais de saúde, agências regulamentares, titulares de AIM, profissionais de saúde e doentes, monitorizam, de forma robusta, o perfil de segurança de todos os medicamentos autorizados através da recolha e avaliação de suspeitas de Reação Adversa a Medicamentos (RAM) (Infarmed I.P., 2021).

⁵⁹ Na resolução do Conselho de Ministros n.º 119/2020 da Presidência do Conselhos de Ministros, publicado no dia 31 de dezembro de 2020 em Diário de República n.º 253/2020 consta: “Assim, no âmbito da estratégia de vacinação europeia contra a COVID -19, a Comissão Europeia, ao abrigo da alínea b) do n.º 5 do artigo 4.º do Regulamento (UE) 2016/369 do Conselho, tem vindo a celebrar contratos públicos em nome dos Estados-Membros, de forma a garantir o acesso a diferentes tipos de vacinas por parte dos Estados -Membros que aderirem a esses acordos. Estes procedimentos de contratação centralizados em nome de todos os Estados-Membros, com vista à assinatura de contratos de compra antecipada, são designados de «Acordos Prévios de Aquisição» com fabricantes de vacinas, tendo a Comissão Europeia, até à presente data, já celebrado cinco contratos para o efeito.” (Presidência do Conselho de Ministros, 2020)

Após uma análise qualitativa e quantitativa de todas as ocorrências reportadas é possível a associação de uma relação causal entre a suspeita de RAM e a administração de um medicamento. Assim sendo, é crucial a notificação de suspeitas de reações adversas através dos sistemas de notificação espontânea, nomeadamente a *EudraVigilance*⁶⁰. Este sistema, ao compilar os dados recolhidos, é crucial para a identificação de novos sinais de segurança⁶¹, associados às vacinas COVID-19 ou a qualquer outro medicamento (Infarmed I.P., n.d.).

O caso específico das vacinas contra a COVID-19 fez erguer o foco para a farmacovigilância, salientando desafios próprios e pertinentes ao nível da sua administração à escala mundial, num curto espaço de tempo. Cientes do desenvolvimento clínico paralelo e da autorização acelerada, as vacinas COVID-19 estão sujeitas a uma monitorização adicional e mais apertada, bem como a uma constante vigilância das reações adversas ocorridas após a administração da vacina, bem como a verificação das particularidades e frequência das reações pelos especialistas (Infarmed, 2021).

Com cerca de 581 milhões de doses de vacinas administradas na UE/EEE, até ao dia 23 de outubro de 2021, para uma correta e adequada monitorização de segurança durante a pandemia de COVID-19, é crucial a mobilização de recursos humanos e bem como a disponibilização de recursos financeiros e logísticos, por parte das entidades reguladoras (EMA, 2020c).

Importa realçar, e conforme está representado na Figura 12, a monitorização da segurança está presente em todas as fases de desenvolvimento das vacinas COVID-19, desde a fase de I&D e desenvolvimento pré-clínico, especificamente através da inspeção de qualidade e toxicidade, até aos ECs de fase IV num contexto pós-autorização. A base de dados europeia de notificação de suspeitas de RAM é um suporte fundamental ao longo do processo. Após a utilização das vacinas, o acompanhamento é ainda mais reforçado através da monitorização de

⁶⁰ *EudraVigilance* é um sistema de base de dados e de gestão de informação, da responsabilidade da EMA, que permite reportar os casos suspeitos de RAM, detetados nos Estados-Membros, assim como proceder à monitorização das suspeitas de reações adversas no decorrer do desenvolvimento e pós-comercialização do medicamento. Consiste num reportório com mais de 18 milhões de casos RAM, visualizadas através do site <https://www.adrreports.eu/pt/index.html> (EMA, 2021).

⁶¹ “Um sinal de segurança consiste, na sua essência, numa hipótese de um risco associado à utilização de um medicamento. Formalmente, define-se como “informação proveniente de diversas fontes, incluindo dados observacionais e experimentais, que possa sugerir uma nova potencial associação causal ou um novo aspeto de uma associação conhecida (p.e, uma alteração da frequência de ocorrência) entre uma intervenção e um acontecimento, benéfico ou adverso, cujo grau de probabilidade se considera suficiente para justificar uma ação de verificação (estudo adicional).” (INFARMED, 2021b).

segurança pós-mercado, de relatórios dos pacientes e dos profissionais de saúde, estudos de segurança realizados e base de literatura médica (EMA, 2020c).

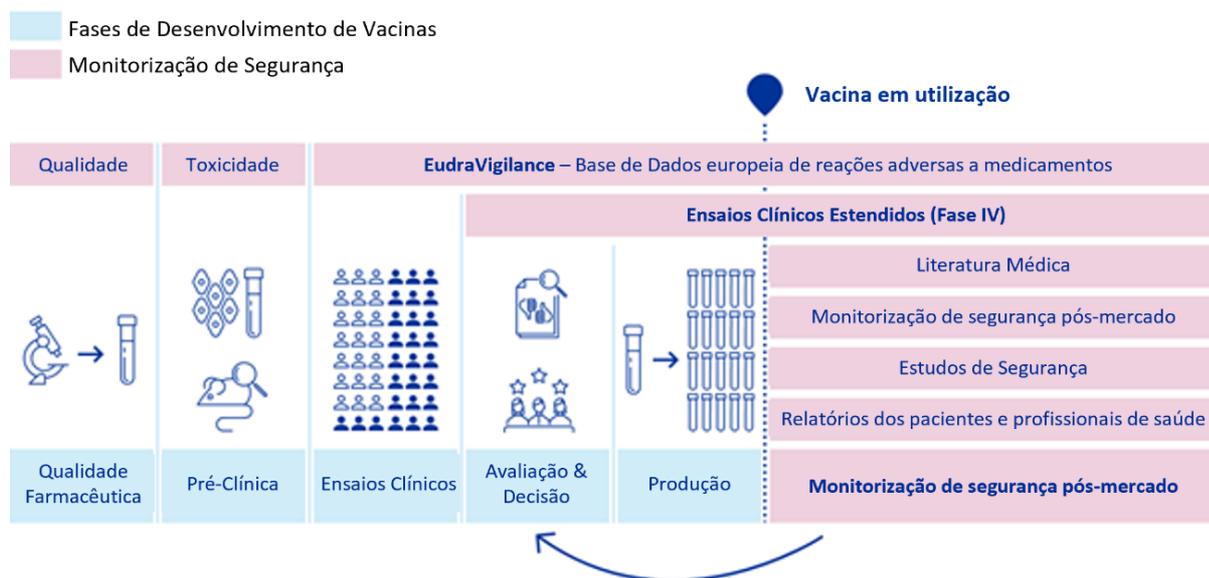


Figura 12 – Representação gráfica da presença da monitorização em todas as fases de desenvolvimento das vacinas COVID-19. Fonte: Adaptado de (EMA, 2020c).

4.1. Plano de farmacovigilância para vacinas COVID-19

Face à aprendizagem adquirida com situações de emergência de saúde pública anteriores, e de forma a contribuir para a confiança da população nas vacinas e no sistema regulador europeu, foi imperativo aliar a rápida deteção e avaliação de novas suspeitas de RAM, com a partilha de informação atempadamente e a transparência em todo o processo subjacente às vacinas contra COVID-19 (EMA, 2020b).

Neste sentido, houve necessidade da elaboração de um plano de farmacovigilância específico para as vacinas contra a COVID-19, baseado no sistema de farmacovigilância estabelecido pela autoridade reguladora da UE, com o objetivo de delinear os principais focos de atuação da referida autoridade reguladora nesta situação pandémica (EMA, 2020b).

Os principais focos de atuação esboçados neste plano incluem, entre outros, a “- recolha ativa de dados sobre suspeitas de RAM raras; - rápida deteção, priorização e avaliação de monitorização de segurança derivada de sistemas de notificação espontânea, de estudos observacionais e outras

fontes de dados; - avaliação imediata do impacto das questões de segurança detetadas sobre o equilíbrio entre benefícios e riscos das vacinas, tendo em conta os dados de segurança e eficácia; - vigilância ativa de populações vulneráveis, como mulheres grávidas e idosos vacinados; - comunicação rápida e eficaz de novas informações decorrentes das atividades acima mencionadas.” (EMA, 2020b).

Para além, das indicações dadas no plano de farmacovigilância para a identificação e avaliação célere de qualquer e toda a informação de segurança relevantes para o equilíbrio entre risco-benefício das vacinas COVID-19, a EMA também redigiu linhas orientadoras para auxiliar aos titulares de AIM, na preparação de planos de gestão de risco das vacinas contra a COVID-19.

CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

O desenvolvimento de novos medicamentos pressupõe um longo e complexo processo multidisciplinar, que tem implicações diretas na medicina através da viabilização de terapêuticas e tratamentos adequados às necessidades dos doentes e de forma a responder às doenças que ameaçam a saúde pública mundial.

O processo de desenvolvimento de um novo medicamento é composto por várias etapas, desde a fase de I&D até à sua aprovação e introdução no mercado. Apesar de cada uma das etapas ter um carácter singular, são indispensáveis, estão interligadas e todas cumprem os rigorosos parâmetros de qualidade, segurança e eficácia exigidos pelas entidades reguladoras competentes.

A comunidade científica e a indústria farmacêutica estão na génese do desenvolvimento e dos pedidos de aprovação de novos medicamentos. A sua atuação encontra-se em conformidade com o exigido pelas entidades reguladoras e têm adequado os seus paradigmas de forma a responder aos desafios emergentes na área da saúde.

A pandemia COVID-19, originada pelo vírus SARS-CoV-2, assombrou a população mundial, sem precedentes, desafiando-a a enfrentar uma crise de saúde pública. Para além do impacto na saúde pública mundial, a pandemia COVID-19 afetou drasticamente a sociedade a nível social e económico, obrigando os Estados a unirem esforços e a tomarem medidas severas, por forma a mitigar os efeitos da pandemia. Medidas estas que tiveram pequenas divergências de país para país, mas de um modo geral, abrangeram políticas restritivas de circulação de pessoas, de afastamento social e de normas de proteção individual, entre outras.

A forte capacidade de disseminação e a taxa de mortalidade do vírus SARS-CoV-2, que a 22 de outubro de 2021, contabilizava mais de 242 milhões de infetados e 4,9 milhões de mortes associadas à doença COVID-19 (OMS, 2021b), pôs à prova os sistemas de saúde e autoridades competentes a nível mundial, exigindo destes a excecional afetação de recursos técnicos, financeiros e humanos, por forma a combater a crise de saúde pública instalada. O percurso tem sido pautado por incerteza e ajustes de última hora, em função da evolução pandémica. Durante meses, a expectativa da população em regressar à normalidade, sem barreiras físicas ou obstáculos socioeconómicos, incentivou os governantes, a comunidade científica e a

indústria farmacêutica a unir e reforçar estratégias, em nome desta causa comum. O desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a COVID-19, foi identificada como a melhor estratégia para sustentar a pandemia.

Assim, é crucial perceber como decorreu o processo de desenvolvimento e aprovação das vacinas COVID-19, tendo em conta o excepcional período em que este se desenrolou. Importa considerar que esta vacina foi desenvolvida num contexto de emergência de saúde pública. Durante o processo de desenvolvimento e aprovação das vacinas contra a COVID-19 foram utilizados métodos de desenho adaptativo dos protocolos de investigação clínica e mecanismos flexíveis de aceleração do processo de avaliação e aprovação, conforme o previsto na legislação regulamentar aplicável aos medicamentos na UE, tendo ainda sido colocada em prática uma estratégia de compra centralizada.

A estratégia política europeia, consistente e articulada entre todos Estados-Membros da UE e a capacitação de recursos técnicos, humanos e financeiros, permitiu garantir o acesso rápido e universal às vacinas contra a COVID-19 em toda a UE.

Numa perspetiva futura, idealiza-se que os procedimentos regulamentares adotados e aplicados para o desenvolvimento e aprovação das vacinas contra a COVID-19, consigam transpor os procedimentos padrão e serem empregues a outros medicamentos, fora do contexto de emergência de saúde pública. Cresce ainda, a expectativa de uma visão progressista e dinâmica face à regulamentação dos produtos farmacêuticos, de forma a encontrar soluções céleres e tratamentos para as doenças, respeitando sempre os requisitos de qualidade, segurança e eficácia exigidos.

Em suma, este estudo pretende elucidar sobre o procedimento de desenvolvimento e aprovação de uma vacina, em contexto de emergência de saúde pública, exigindo de toda a comunidade científica, autoridades competentes e população em geral uma adaptabilidade e flexibilidade extraordinária. Muito haverá ainda para estudar sobre este tema, pois a evolução da pandemia irá ditar a evolução do conhecimento nesta área.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams, C., & Brantner, V. V. (2008). Spending on New Drug Development. *Health Econ.* <https://doi.org/10.2139/ssrn.869765>
- APIFARMA & PwC. (2019). *Ensaio clínico em Portugal*. www.pwc.pt/s&cfa
- Assembleia da República. (2004). Lei n.º 46/2004. *Diário Da República*, n.º 195/2004, Série..., 5368–5378. <https://dre.pt/application/conteudo/480518>
- Assembleia da República. (2014). Lei n.º 21/2014. *Diário Da República*, n.º 75/2014, Série I, 2450–2465. <https://dre.pt/application/conteudo/25344024>
- Associação Médica Mundial. (1964). *Declaração de Helsínquia*. versão out. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>
- Azevedo-Pereira, J. M. (2020). SARS-CoV-2 and COVID-19: Virologic Aspects of a Pandemic. *Rev Port Farmacoter*, 12, 21–26. <https://doi.org/10.25756/rpf.v12i1-2.237>
- BBC News. (2020). *Coronavirus declared global health emergency by WHO*. <https://www.bbc.com/news/world-51318246>
- BC Centre for Disease Control. (2009). Vaccine Immunogenicity, Efficacy, and Effectiveness. *Communicable Disease Control Manual*, 1–2.
- Boopathi, S., Poma, A. B., & Kolandaivel, P. (2021). Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(3209–3418). <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758788>
- Brief, S., Ag-rdts, M., Food, U. S., & Use, E. (2020). *Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays*.
- Broscheid, A., & Feick, J. (2005). *Towards a European FDA? The review of European pharmaceuticals authorization*. July, 1–36.
- Calixto, J. B., Siqueira Jr, J. M., & Batista Calixto, J. (2008). *Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios* .
- Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2020). Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>

- CDC. (2017, July 12). *Smallpox*. <https://www.cdc.gov/smallpox/index.html>
- CDC. (2021a, May 7). *Scientific Brief: SARS-CoV-2 Transmission*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>
- CDC. (2021b, September 1). *Vaccines & Immunizations | Immunization: The basics*. <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/imz-basics.htm>
- Chow, S.-C., & Chang, M. (2008). Adaptive design methods in clinical trials – a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3(11), 1–13.
- Ciani, O., & J. mmi, C. (2014). The role of health technology assessment bodies in shaping drug development. In *Drug Design, Development and Therapy* (Vol. 8, pp. 2273–2281). <https://doi.org/10.2147/DDDT.S49935>
- Ciani, O., & Jommi, C. (2014). The role of health technology assessment bodies in shaping drug development. *Drug Design, Development and Therapy*, 8, 2273–2281. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S49935>
- Clem, A. S. (2011). Fundamentals of Vaccine Immunology. *Journal of Global Infectious Diseases*, 3(1). <https://doi.org/10.4103/0974-777X.77299>
- Clem, A. S., & Department. (2011). Fundamentals of Vaccine Immunology Angela. *Journal of Global Infectious Diseases*, 3(1). <https://doi.org/10.4103/0974-777X.77299>
- ClinicalTrials.gov. (2020, February). *Safety and Immunogenicity Study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) for Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19)*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>
- Comissão Europeia. (1993). REGULAMENTO (CEE) N° 2309/93 DO CONSELHO de 22 de Julho de 1993. *Jornal Oficial Das Comunidades Europeias*, 214/1, 1–21.
- Comissão Europeia. (2001). Directiva 2001/83/CE. *Jornal Oficial Das Comunidades Europeias*, L 311/67(6), 5–35. <http://www.ceic.pt/documents/20727/38724/Directiva+2001-83-CE+do+Parlamento+Europeu+e+do+Conselho+de+6+de+Novembro+2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d>
- Comissão Europeia. (2004). REGULAMENTO (CE) N. o 726/2004 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 31 de Março de 2004. *Jornal Oficial Das Comunidades Europeias*, 138, 1–69.
- Comissão Europeia. (2006). Regulamento CE n.º 507/2006. *Jornal Oficial Da União Europeia*, 92, 6–9.

- Comissão Europeia. (2013). *O que precisa saber sobre medicamentos biossimilares*. 48.
- Comissão Europeia. (2019, September 12). *Overview | Saúde pública*. https://ec.europa.eu/health/vaccination/overview_pt
- Comissão Europeia. (2021a). *Coronavirus Global Response: EU launches pledging effort*. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_710
- Comissão Europeia. (2021b). *Coronavirus research and innovation*. https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/coronavirus-research-and-innovation_pt?etrans=pt#actions
- Comissão Europeia. (2021c). *Resposta Global do Coronavírus*. https://global-response.europa.eu/index_pt
- Comissão Europeia. (2021d). *Um ano de ação contra o coronavírus*. https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/one-year-action-against-coronavirus_en
- Comissão Europeia. (2021e). *Vacinas COVID-19 seguras para europeus*. https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_en
- Comissão Europeia. (2021f). *Vacinas seguras contra a COVID-19 para os europeus*. https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_pt
- Commission, E. (2007). *VOLUME 2A Procedures for marketing authorisation CHAPTER 2 Mutual Recognition This Chapter 2 Mutual Recognition will be included in The Rules governing Medicinal Products in the European Community The Notice to Applicants Volume 2A Procedures for marketin*. 2(February), 1–41. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf
- Conselho Europeu, & Conselho da União Europeia. (2021). *Surto de coronavírus (COVID-19) e resposta da UE - Consilium*. <https://www.consilium.europa.eu/pt/policies/coronavirus/covid-19-research-and-vaccines/>
- Control, E. C. for D. P. and. (2020). *COVID-19 testing strategies and objectives*.
- Control, E. C. for D. P. and. (2021). *Coronaviruses - General background*. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/coronaviruses>
- COVID-19 Data Portal. (2020). *Accelerating scientific research through data*. <https://www.covid19dataportal.org/>

- Crozier, A., Rajan, S., Buchan, I., & McKee, M. (2021). Put to the test: use of rapid testing technologies for covid-19. *BMJ*, 208. <https://doi.org/10.1136/bmj.n208>
- de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *NATURE REVIEWS | MICROBIOLOGY*, 14. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- Delany, I., Rappuoli, R., & De Gregorio, E. (2014). Vaccines for the 21st century. *EMBO Molecular Medicine*, 6(6), 708-720. <https://doi.org/10.1002/emmm.201403876>
- DeLucia, R. (Org. . (2014). *Farmacologia Integrada - Uso Racional de Medicamentos. São Paulo, Clube de Autores, 1-5ª edição, 1-441*. <https://www.uc.pt/bcsuc/Documentos/farmacologia>
- DGS. (2021). *Estratégia Nacional de Testes para SARS-CoV-2*. 1-17.
- DiMasi, J. A., Hansen, R. W., & Grabowski, H. G. (2003). The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*, 22, 151-185. [https://doi.org/10.1016/S0167-6296\(02\)00126-1](https://doi.org/10.1016/S0167-6296(02)00126-1)
- Du, L., He, Y., Zhou, Y., Liu, S., Zheng, B., & Jiang, S. (2009). The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. *Nature*, 7. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2090>
- ECDC. (2021, October 1). *Rastreador de vacinas COVID-19*. <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#uptake-tab>
- EMA. (n.d.). *ICH E6 (R2) Good clinical practice*. Retrieved August 8, 2021, from <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>
- EMA. (2007). REFLECTION PAPER ON METHODOLOGICAL ISSUES IN CONFIRMATORY CLINICAL TRIALS PLANNED WITH AN ADAPTIVE DESIGN. *EMA*, 2459(02), 291-325. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2429-8_13
- EMA. (2013, December 25). *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)*. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
- EMA. (2016a). *Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006. 1*, 1-8. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500202774.pdf
- EMA. (2016b). *O Sistema Regulador Europeu de Medicamentos*. 716925, 6. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system->

medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-
medicines_pt.pdf%0Ahttp://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Leaflet/2
014/08/WC500171674.pdf

EMA. (2017). *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the requirements for the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials*. www.ema.europa.eu/contact

EMA. (2019a). *A Agência*. 31(0).

EMA. (2019b). *From laboratory to patient: the journey of a centrally authorised medicine*. *Ema*. https://www.ema.europa.eu/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf

EMA. (2019c, September 26). *Scientific advice and protocol assistance*. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance>

EMA. (2020a). *Mandate, objectives and rules of procedure of the COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF)*. 166423, 1–5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-objectives-rules-procedure-covid-19-ema-pandemic-task-force-covid-etf_en.pdf

EMA. (2020b). *Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines*. 333964, 1–8. www.ema.europa.eu/contact

EMA. (2020c, November 19). *COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring*. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>

EMA. (2021). *EMA pharmacovigilance system manual*. *European Medicines Agency*, 623550, 1–28. www.ema.europa.eu/contact

European Commission. (2008). *Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use Presentation*. *Regulation*, 2(July 2003), Stability studies on rFVIII Fc drug substance. 1–14. <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm>.

European Commission. (2020a). *Coronavirus: Commission unveils EU vaccines strategy*. *Press Corner*, June, 19–21. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1103

European Commission. (2020b). *Coronavirus Global Response : EU launches pledging effort*. April, 19–20.

- European Commission. (2020c). *Memorandum of Understanding (MoU) with Member States on regulatory flexibility for COVID-19 vaccines*. 9–11.
- European Commission, & EMA. (2015). *Marketing authorisation procedures for pandemic vaccines*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/ev_20150429_co08_en.pdf
- Europeia, C. (2020). *Soluções digitais durante a pandemia*. https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/digital-solutions-during-pandemic_pt
- Feick, J. (2002). Regulatory Europeanization, national autonomy and regulatory effectiveness - marketing authorization for pharmaceuticals. *MPIfG Discussion Paper, 02/6*.
- Ferreira, F. G., Polli, M. C., Franco, Y. O., & Fraceto, L. F. (2009). Fármacos: Do Desenvolvimento À Retirada Do Mercado. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 6(1), 14–24. <https://doi.org/10.5216/ref.v6i1.5857>
- Forum of International Respiratory Societies. (2017). *The Global Impact of Respiratory Disease, Second Edition*. In *Forum of International Respiratory Societies*.
- Fuk-Woo Chan, J., Kok, K.-H., Zhu, Z., Chu, H., Kai-Wang To, K., Yuan, S., & Yuen, K.-Y. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*, 9. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1737364>
- Gabriel, M. (2020). *ERAvsCORONA ACTION PLAN: FIRST RESULTS. Acting fast-acting together*. June, 1–5.
- Gao, H., Yao, H., Yang, S., & Li, L. (2016). From SARS to MERS: evidence and speculation. *Higher Education Press and Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 10, 377–382. <https://doi.org/10.1007/s11684-016-0466-7>
- Helmy, Y. A., El-Adawy, H., & Abdelwhab, E. M. (2017). A Comprehensive Review of Common Bacterial, Parasitic and Viral Zoonoses at the Human-Animal Interface in Egypt. *Pathogens*, 6(33). <https://doi.org/10.3390/pathogens6030033>
- Helmy, Y. A., Fawzy, M., Elswad, A., Sobieh, A., Kenney, S. P., & Shehata, A. A. (2020). The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *Journal of Clinical Medicine*, 9(1225). <https://doi.org/10.3390/jcm9041225>
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.-L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19.

- Nature Reviews Microbiology*, 19. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Huang, Y., Yang, C., Xu, X.-F., Xu, W., & Liu, S.-W. (2020). Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>
- ICH. (n.d.). *Mission - Harmonisation for Better Health*. Retrieved August 8, 2021, from <https://www.ich.org/page/mission>
- ICH. (2016). *INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2)*.
- ICTV. (2020a). *Naming the 2019 Coronavirus*. <https://talk.ictvonline.org/information/w/news/1300/page>
- ICTV. (2020b). *Taxonomic Information*. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
- ICTV. (2020c). *Taxonomy History - Taxonomy*. https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=20130566
- IMP. (n.d.). *IMP Dossier*. Retrieved August 7, 2021, from <https://www.imp-dossier.eu/>
- Infarmed, I. P. (2021). *Relatório de Farmacovigilância – Monitorização da segurança das vacinas contra a COVID-19 em Portugal*.
- INFARMED, I. P. (2008). Farmacovigilância. *Saiba Mais Sobre*, #6.
- INFARMED, I. P. (2021). *O Infarmed - Apresentação*. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
- Infarmed I.P. (n.d.). *Relatório: Vacinas para a COVID-19 - Reações adversas em Portugal*. Retrieved September 24, 2021, from <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/relatorio>
- Infarmed I.P. (2008). Ciclo de vida de um medicamento. *Saiba Mais Sobre*, #2. www.infarmed.pt
- Infarmed I.P. (2009). Autorização de Introdução no Mercado. *Saiba Mais Sobre*, #10. www.infarmed.pt
- Infarmed I.P. (2020). *Aprovação*. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/aprovacao>
- Infarmed I.P. (2021). *Monitorização de segurança*. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/monitorizacao>
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care. (2020). The innate and adaptive immune systems. *InformedHealth*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279396/>

- Iwasaki, A., & Omer, S. B. (2020). Why and How Vaccines Work. *Cell*, 183(2), 290–295. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.040>
- Jenner, E. (1802). An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae: a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox. *Springfield [Mass.] : Re-Printed for Dr. Samuel Cooley, by Ashley & Brewer, 1802*, 134. <http://resource.nlm.nih.gov/2559001R>
- Jiskoot, W., Kersten, G. F. A., & Mastrobattista, E. (2013). Vaccines. *Pharmaceutical Biotechnology*, 22, 439–457. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6486-0_22
- Julia Fleischer. (1967). European agencies as engines of regulation. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952., 0–31.
- Kaitin, K. I. (2010). Deconstructing the Drug Development Process: The New Face of Innovation CURRENT CHALLENGES FOR THE RESEARCH-BASED INDUSTRY. *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.293>
- Katzung, B. G. (2007). *Farmacologia Básica e Clínica. São Paulo: Mc Graw Hill, 10ª edição.*
- Koichi, Y. *, Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*, 215. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 586(7830), 516–527. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
- Lau, S. K. P., Luk, H. K. H., Wong, A. C. P., Li, K. S. M., Zhu, L., He, Z., Fung, J., Chan, T. T. Y., Fung, K. S. C., & Woo, P. C. Y. (2020). Possible Bat Origin of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7). <https://doi.org/10.3201/eid2607.200092>
- Le, T. T., Andreadakis, Z., Kumar, A., Román, R. G., Tollefsen, S., Saville, M., & Mayhew, S. (2020). The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19, 305–306.
- Lefkowitz, E. J., Dempsey, D. M., Hendrickson, R. C., Orton, R. J., Siddell, S. G., & Smith, D. B. (2018). Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Nucleic Acids Research*, 46. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx932>
- Li, H., Liu, S.-M., Yu, X.-H., Tang, S.-L., Tang, C.-K., & Rolain, J.-M. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International Journal of*

- Antimicrobial Agents*, 55, 105951. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951>
- Liu, S.-L., Saif, L. J., Weiss, S. R., & Su, L. (2020). No credible evidence supporting claims of the laboratory engineering of SARS-CoV-2. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1733440>
- Lotfi, M., Hamblin, M. R., & Rezaei, N. (2020). COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica Chimica Acta*, 508(April), 254–266. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044>
- Machhi, J., Herskovitz, J., Senan, A. M., Dutta, D., Nath, B., Oleynikov, M. D., Blomberg, W. R., Meigs, D. D., Hasan, M., Patel, M., Kline, P., Raymond, & Chang, C.-C., Chang, L., Gendelman, H. E., & Kevadiya, B. D. (2020). The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 15(359–286). <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>
- Madhav, N., Oppenheim, B., Gallivan, M., Mulembakani, P., Rubin, E., & Wolfe, N. (2017). Pandemics: Risks, Impacts, and Mitigation. *Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty*, 9(17), 315–345. https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0527-1_ch17
- Majone, G. (1997). Journal of European Public Policy The new European agencies : regulation by information. *Journal of European Public Policy*, 4:2, 262–275.
- Malik, Y. A. (2020). Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malaysian Journal of Pathology*, 42(1), 3–11.
- Manfredonia, I., Nithin, C., Ponce-Salvatierra, A., Ghosh, P., Wirecki, T. K., Marinus, T., Ogando, N. S., Snijder, E. J., Van Hemert, M. J., Bujnicki, J. M., & Incarnato, D. (2020). Genome-wide mapping of SARS-CoV-2 RNA structures identifies therapeutically-relevant elements. *Nucleic Acids Research*, 48(22), 12436–12452. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1053>
- Mello, P., Luca, D., Foundation, O. C., Sharma, O., Triggle, C. R., Sultan, A. A., & Ding, H. (2020). A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11, 585354. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585354>
- Ministério da Saúde. (1993a). Decreto-Lei n.º 353/93, de 7 de outubro. In *Diário da República: Vol. n.º 235/19* (pp. 5623–5631).
- Ministério da Saúde. (1993b). Decreto-Lei n.º 10/93, de 15 de janeiro. *Diário Da República*, n.º 12/199(12), 126–129.
- Ministério da Saúde. (2006a). Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto. *Diário Da República*,

1ª série, 6297–6303. <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/D2D959FC-A937-4850-B0DC-B60E04F2108B/0/62976383.pdf>

Ministério da Saúde. (2006b). Decreto-Lei n.º 176/2006. *Diário Da República*, I. a série-N. o 167.

Ministério da Saúde. (2012). Decreto-Lei n.º 46/2012, Aprova a orgânica do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. Decreto-Lei. *Diário Da República*, n.º 40/201, 1–9. <http://www.infarmed.pt/genericos/pesquisamg/pesquisaMG.php>

Ministério da Saúde, & Direção-Geral de Saúde. (2020). *Saúde e atividades diárias - Medidas Gerais de Prevenção e Controlo da COVID 19* (Vol. 1, Issue 11). <https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/05/ManualVOLUME1-1.pdf>

Ministros de Estado e das Finanças e da Saúde. (2012). Portaria n.º267/2012. *Diário Da República*, n.º 169/20.

National Institutes of Health. (2021, April 21). *COVID-19 Treatment Guidelines: Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection*. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>

Nicotera, G., Sferrazza, G., Serafino, A., & Pierimarchi, P. (2019). The Iterative Development of Medicines Through the European Medicine Agency's Adaptive Pathway Approach. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 6). <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00148>

OMS. (2009). *Zoonotic disease: emerging public health threats in the Region. i*, 1–21.

OMS. (2020a). *Conselhos para o público*. <https://www.who.int/pt/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D>

OMS. (2020b). *Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases*.

OMS. (2020c, December 30). *Vaccines and immunization: What is vaccination?* <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination>

OMS. (2021a). *Rolling Review Covid-19 Vaccines*. *World Health Organization*. https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Note_Rolling_Review_May_2021.pdf

OMS. (2021b). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. <https://covid19.who.int/>

- ONU News. (2020). *Organização Mundial da Saúde declara novo coronavírus uma pandemia*. <https://news.un.org/pt/story/2020/03/1706881>
- Pachetti, M., Marini, B., Benedetti, F., Giudici, F., Mauro, E., Storici, P., Masciovecchio, C., Angeletti, S., Ciccozzi, M., Gallo, R. C., Zella, D., & Ippodrino, R. (2020). Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *J Transl Med*, 18, 179. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02344-6>
- Paraskevis, D., Kostaki, E. G., Magiorkinis, G., Panayiotakopoulos, G., Sourvinos, G., & Tsiodras, S. (2020). Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infection, Genetics and Evolution*, 79. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>
- Parlamento Europeu e do Conselho. (1999). Regulamento (CE) n.º 141/2000. *Jornal Oficial Das Comunidades Europeias*, L(18), 1–5.
- Parlamento Europeu e do Conselho. (2007). Regulamento (CE) N.º 1394/2007. *Jornal Oficial Da União Europeia*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=PL>
- Parlamento Europeu e do Conselho. (2014). REGULAMENTO (UE) N.º 536/2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE. *Jornal Oficial Da União Europeia*, L.
- Plotkin, S. A. (2005). Vaccines: past, present and future. *Nature Medicine*, 11(4). <https://doi.org/10.1038/nm1209>
- Pollard, A. J., & Bijker, E. M. (2021). A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews Immunology*, 21. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>
- Presidência do Conselho de Ministros. (2020). Resolução do Conselho de Ministros. *Diário Da República*, 119(1ªSÉRIE), 5–13.
- Presidência do Conselho de Ministros, & Ministérios das Finanças e do Plano, da Saúde, a I. e E. e do C. e T. (1984). Decreto-Lei n.º 103-A/84 de 30 de Março. *Diário Da República*, 1 série-.
- Pulendran, B., & Ahmed, R. (2011). Immunological mechanisms of vaccination. *Nature Immunology*, 12(6). <https://doi.org/10.1038/ni.2039>
- Rao, V. S., & Srinivas, K. (2011). Modern drug discovery process : An in silico approach. *Journal*

of *Bioinformatics and Sequence Analysis*, 2(June), 89–94. <http://www.academicjournals.org/JBSA>

Reis, C., Xavier, L., Capanema, D. L., Lins, P., Filho, P., Reis, C., Xavier, L., & Capanema, D. L. (2009). Biotecnologia para saúde humana: tecnologias, aplicações e inserção na indústria farmacêutica. *BNDES Setorial*, No 29.

SNS. (2021). *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. – INFARMED*. <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/infarmed-autoridade-nacional-do-medicamento-e-produtos-de-saude-ip/>

Sousa, M. D. A. F. (2017). *O processo histórico de cientificação de medicamentos em Portugal e a Europa do Medicamento. O caso específico da avaliação de medicamentos: vertente normativa e institucional (1920-2016)*.

Stockman, L. J., Bellamy, R., & Garner, P. (2006). SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLoS Med*, 3(9). <https://doi.org/10.1371/journal>

Tavares, R. de C. A., Mahadeshwar, G., Wan, H., Huston, N. C., & Pyle, A. M. (2021). The Global and Local Distribution of RNA Structure throughout the SARS-CoV-2 Genome. *Journal of Virology*, 95(5). <https://doi.org/10.1128/jvi.02190-20>

Tu, Y.-F., Chien, C.-S., Yarmishyn, A. A., Lin, Y.-Y., Luo, Y.-H., Lin, Y.-T., Lai, W.-Y., Yang, D.-M., Chou, S.-J., Yang, Y.-P., Wang, M.-L., & Chiou, S.-H. (2020). A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2657), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms21072657>

União Europeia. (n.d.). *Agência Europeia de Medicamentos (EMA)*. Retrieved July 29, 2021, from https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_pt

Van Nooten, F., Holmstrom, S., Green, J., Wiklund, I., Odeyemi, I. A. O., & Wilcox, T. K. (2012). Health economics and outcomes research within drug development: Challenges and opportunities for reimbursement and market access within biopharma research. *Drug Discovery Today*, 17(11–12), 615–622. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.01.021>

Vandenberg, O., Martiny, D., Rochas, O., Belkum, A., & Kozlakidis, Z. (2021). Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nature Reviews Microbiology*, 19. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00461-z>

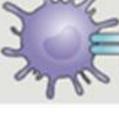
Vetter, V., Denizer, G., Friedland, L. R., Krishnan, J., Shapiro, M., & Ulhan Denizer, G. (2018). Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Annals of Medicine ISSN;*

- 50(2), 110–120. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1407035>
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Veerler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Weissleder, R., Lee, H., Ko, J., & Pittet, M. J. (2020). COVID-19 diagnostics in context. *Science Translational Medicine*, 12(546), 1–6. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc1931>
- WHO. (2015). *Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003*. <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>
- WHO. (2019a). *Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
- WHO. (2019b, March 11). *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)*. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
- WHO. (2020). *Timeline of WHO's response to COVID-19*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
- WHO. (2021). *Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. <https://covid19.who.int/>
- Wilder-Smith, A., & Osman, S. (2020). Public health emergencies of international concern: a historic overview. *Journal of Travel Medicine*, 27,8(1–13), 19. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa227>
- WSJ. (2020). *New Virus Discovered by Chinese Scientists Investigating Pneumonia Outbreak*. <https://www.wsj.com/articles/new-virus-discovered-by-chinese-scientists-investigating-pneumonia-outbreak-11578485668>
- Wu, A., March, L., Zheng, X., Huang, J., Wang, X., Zhao, J., M.Blyth, F., Smith, E., Buchbinder, R., & Hoy, D. (2020). The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*, 388, 1–14.
- Yin, Y., & Wunderink, R. G. (2018). MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Official Journal of the Asian Pacific Society of Respiriology*, 23(130–137). <https://doi.org/10.1111/resp.13196>
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., Chen, H.-D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.-D., Liu, M.-Q., Chen, Y., Shen, X.-R., Wang, X., ... Shi, Z.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new

coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

ANEXOS

ANEXO I – Representação esquemática dos diferentes tipos de vacinas, tendo em conta a sua classificação, esboço ilustrativo, e utilização e licenciamento dos vários tipos de vacinas.
 Fonte: Adaptado de (Pollard & Bijker, 2021)

Tipo de vacina		Vacinas em utilização com esta tecnologia	Introduzida em
Atenuação viva (fraca ou inativa)		Sarampo, parotidite, rubéola, febre amarela, influenza, pólio oral, tifoide, encefalia japonesa, rotavírus, BCG, varicela	1798 (variola)
Mata a totalidade do organismo		Pertússis (tosse convulsa), poliomielite, influenza, encefalia Japonesa, hepatite A, raiva	1896 (tifoide)
Toxoide		Difteria, Tétano	1923 (Difteria)
Subunidade (proteína purificada, proteína recombinante, polissacarídeos, peptídeos)		Pertússis (tosse convulsa), influenza, hepatite B, meningite, pneumónica, tifoide, hepatite A	1970 (antraz)
Partículas vírus similares		Vírus do Papiloma Humano	1986 (hepatite B)
Vesícula Membranar Exterior	 <p>Antigénio patogénico</p> <p>Membrana bacterial exterior gram-negativa</p>	Grupo B - Meningite	1987 (grupo B - meningite)
Conjugado proteína - polissacarídeo	 <p>Polissacarídeo</p> <p>Proteína de transporte</p>	<i>Haemophilus influenzae</i> , tipo B, pneumónica, meningite, tifoide	1987 (<i>H. influenzae</i> , tipo B)
Vetor viral	 <p>Vetor viral</p> <p>Gene patogénico</p> <p>Genes vetor viral</p>	Ébola	2019 (Ébola)
Vacina de ácido nucleico	 <p>ADN</p> <p>ARN</p> <p>Invólucro lipídico</p>	SARS-CoV-2	2020 (SARS-CoV-2)
Vetor bacterial	 <p>Gene patogénico gene</p> <p>Vetor bacterial</p>	Experimental	–
Célula com presença de antigénio	 <p>Antigénio patogénico</p> <p>CPH</p>	Experimental	–