



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Marta Inês Rabaçal Almendra

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Registo de medicamentos no
EEE: Autorização das vacinas contra a COVID-19” referentes à Unidade
Curricular “Estágio”, sob a orientação do Doutor Henrique José Mateus
Santos, do Dr. Tiago Pereira da Silva e do Professor Doutor João José
Martins Simões de Sousa, apresentados à Faculdade de Farmácia da
Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas
públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Marta Inês Rabaçal Almendra

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Registo de medicamentos no EEE: Autorização das vacinas contra a COVID-19” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Doutor Henrique José Mateus Santos, do Dr. Tiago Pereira da Silva e do Professor Doutor João José Martins Simões de Sousa, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021

Eu, Marta Inês Rabaçal Almendra, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016222698, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Registo de medicamentos no EEE: Autorização das vacinas contra a COVID-19” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 20 de setembro de 2021.

Marta Inês Rabaçal Almendra

(Marta Inês Rabaçal Almendra)

Agradecimentos

À minha mãe e ao meu pai, por serem os responsáveis pela pessoa em que me tornei. Por todo o amor, pelo apoio incondicional e por todo o esforço para me proporcionarem esta oportunidade.

Ao Ricardo, por todos os incentivos, por confiar no meu potencial e por me fazer acreditar que sou capaz.

À minha família e amigos, por todo o apoio e carinho.

Às amigas que Coimbra me deu e que levo para a vida, obrigada pela amizade, companheirismo e por todas as memórias criadas.

A todas as amigadas que a faculdade me trouxe e que levo no coração.

Ao Professor Doutor João José Sousa, pela orientação e apoio na elaboração da minha Monografia.

Ao Dr. Tiago Pereira da Silva e à equipa da PhaRegistrum, por me terem acolhido da melhor forma e pelos conhecimentos e conselhos que me foram transmitidos.

Ao Doutor Henrique Santos, por todos os ensinamentos e pela confiança depositada em mim. E à restante equipa técnica da Farmácia do Altinho, por todas as aprendizagens e pela amabilidade com que me acolheu.

A Coimbra.

O meu mais profundo obrigada.

Índice

Parte I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
2. A Farmácia do Altinho	9
3. Análise SWOT	9
3.1. Pontos Fortes.....	10
3.1.1. Acolhimento e integração na equipa	10
3.1.2. Diversidade das tarefas desempenhadas.....	10
3.1.3. Preparação de medicamentos manipulados.....	15
3.2. Pontos Fracos	16
3.2.1. Inexperiência e insegurança no aconselhamento farmacêutico.....	16
3.2.2. Dificuldade na associação da DCI ao nome comercial.....	17
3.3. Oportunidades.....	17
3.3.1. Integração da aprendizagem teórica na prática profissional	17
3.3.2. Interação com o utente e aconselhamento farmacêutico	18
3.4. Ameaças	19
3.4.1. Falta de confiança nos estagiários por parte dos utentes.....	19
3.4.2. Falta de informação dos utentes	19
4. Considerações Finais	21
5. Referências Bibliográficas.....	22
ANEXO	24

Parte II: Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância

Lista de Abreviaturas	28
1. Introdução.....	29
2. A PhaRegistrum	30
3. Análise SWOT	30
3.1. Pontos Fortes.....	31
3.1.1. Contacto com diferentes áreas e diversidade de conhecimentos adquiridos ...	31
3.1.2. Boa receção e integração na empresa	34
3.1.3. Competências desenvolvidas.....	34
3.1.4. Única estagiária.....	35
3.2. Pontos Fracos	35
3.2.1. Duração do estágio	35
3.2.2. Trabalho dependente de clientes	36
3.3. Oportunidades.....	37
3.3.1. Integração da aprendizagem teórica na prática profissional	37
3.3.2. Realização de Estágio Curricular na área da Indústria Farmacêutica	37
3.4. Ameaças	37
3.4.1. Alterações constantes na lei e necessidade de atualização contínua	37
3.4.2. Medidas de Contingência associadas à pandemia de COVID-19.....	38
4. Considerações Finais	39
5. Referências Bibliográficas.....	40

Parte III: Monografia " Registo de medicamentos no EEE: Autorização das vacinas contra a COVID-19"

Lista de Abreviaturas	43
Resumo	44
Abstract	45
1. Introdução.....	46
2. Autorização de Introdução no Mercado.....	47
2.1. Procedimento Nacional	48
2.2. Procedimento Descentralizado e de Reconhecimento Mútuo.....	48
2.2.1. Procedimento de Reconhecimento Mútuo.....	49
2.2.2. Procedimento Descentralizado	50
2.3. Procedimento Centralizado.....	50
3. Vias aceleradas de autorização de medicamentos	52
3.1. Aconselhamento Científico.....	52
3.2. Procedimento de Avaliação Acelerada.....	52
3.3. Autorização Condicional de Introdução no Mercado	54
3.4. Autorização Concedida em Circunstâncias Excepcionais.....	55
4. Aprovação das vacinas contra a COVID-19 na UE	56
4.1. Desenvolvimento acelerado de vacinas numa emergência de saúde pública	57
4.1.1. Apoio durante a pesquisa e desenvolvimento.....	58
4.2. Procedimentos de avaliação e aprovação	59
4.2.1. Revisão Contínua (<i>Rolling review</i>).....	60
4.2.2. Avaliação Acelerada	61
4.2.3. Aprovação rápida das vacinas contra a COVID-19	61
4.3. Monitorização pós-comercialização.....	63
4.3.1. Monitorização padrão.....	63
4.3.2. Monitorização em contexto de pandemia	64
5. Autorização das vacinas por diferentes agências reguladoras.....	66
5.1. Autorização de Uso de Emergência.....	67
5.2. Autorização de Uso de Emergência vs Autorização Condicional de Introdução no Mercado.....	67
6. Conclusão.....	69
7. Referências Bibliográficas.....	70
ANEXO	76

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia do Altinho

Sob orientação do Doutor Henrique José Mateus Santos.

Lista de Abreviaturas

COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DCM	Dispensação Clínica de Medicamentos
GICUF-ULHT	Grupo de Investigação em Cuidados Farmacêuticos da Universidade Lusófona
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PRM	Problemas Relacionados com os Medicamentos
PUM	Processo de Uso dos Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RNM	Resultados Negativos associados à Medicação
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. Introdução

Cada vez mais, o farmacêutico comunitário é o profissional de saúde que se encontra mais próximo da população, sendo que o primeiro local onde o utente se dirige em questões de saúde é, muitas vezes, a farmácia. Isto deve-se à confiança que o utente deposita no farmacêutico, tornando o exercício desta profissão numa enorme responsabilidade.

Atualmente, o papel do farmacêutico não se resume apenas à dispensa de medicamentos, sendo este, não só o especialista do medicamento, mas também um importante agente de saúde pública. O farmacêutico comunitário tem um papel determinante no aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e outros produtos de saúde e bem-estar, na promoção do uso responsável do medicamento, na determinação de parâmetros bioquímicos, bem como na promoção de estilos de vida saudáveis. ⁽¹⁾

Como tal, é fundamental que, enquanto futuros farmacêuticos, os estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) terminem a sua formação com um estágio na área de Farmácia Comunitária. O plano curricular do MICF inclui a realização de um estágio curricular nesta área, de carácter obrigatório, que tem como objetivo a aplicação e consolidação dos conhecimentos adquiridos no decorrer do curso.

A realização deste estágio é crucial para o desenvolvimento de competências pessoais e profissionais, permitindo um primeiro contacto com a realidade profissional do farmacêutico comunitário e fomentando o desenvolvimento de capacidades de comunicação, de interação com o utente e de resolução de problemas.

Com o presente relatório, pretendo descrever o meu estágio curricular na Farmácia do Altinho, que decorreu entre 12 de abril de 2021 e 30 de julho de 2021, fazendo uma reflexão crítica sobre as atividades desenvolvidas, a integração da aprendizagem teórica na prática profissional, a adequação do MICF às perspetivas profissionais futuras e sobre de que forma esta experiência se refletirá no meu futuro profissional. Este apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT, onde procuro expor os Pontos Fortes (*Strengths*), os Pontos Fracos (*Weaknesses*), as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*) identificados durante o estágio.

2. A Farmácia do Altinho

A Farmácia do Altinho localiza-se na Pontinha, no concelho de Odivelas. Esta dispõe de vários serviços, que vão para além da dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico, de forma a satisfazer as necessidades dos seus utentes. Entre estes, destacam-se, por exemplo, a Preparação Individualizada da Medicação (PIM), a preparação de medicamentos manipulados, a colheita de Análises Clínicas, bem como a medição da pressão arterial e de parâmetros bioquímicos (colesterol total e glicémia). Além disso, a farmácia tem farmacêuticos habilitados para administrar medicamentos injetáveis e vacinas que não constem no plano nacional de vacinação.

A farmácia é constituída por uma equipa jovem, qualificada e diversificada, que tem o objetivo comum de prestar o melhor serviço aos utentes.

De um modo geral, a população que frequenta a Farmácia do Altinho abrange todas as faixas etárias, sendo mais prevalente a população idosa e aquela que já está fidelizada.

3. Análise SWOT

Tabela I - Análise SWOT.

<p>Pontos Fortes (Strengths)</p> <ul style="list-style-type: none">• Acolhimento e integração na equipa;• Diversidade das tarefas desempenhadas;• Preparação de medicamentos manipulados.	<p>Pontos Fracos (Weaknesses)</p> <ul style="list-style-type: none">• Inexperiência e insegurança no aconselhamento farmacêutico;• Dificuldade na associação da DCI ao nome comercial.
<p>Oportunidades (Opportunities)</p> <ul style="list-style-type: none">• Integração da aprendizagem teórica na prática profissional;• Interação com o utente e aconselhamento farmacêutico.	<p>Ameaças (Threats)</p> <ul style="list-style-type: none">• Falta de confiança nos estagiários por parte dos utentes;• Falta de informação dos utentes.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Acolhimento e integração na equipa

Um dos pontos fortes deste estágio foi, sem dúvida, a forma como fui recebida e integrada na equipa. Todos os colaboradores demonstraram, para além de muito profissionalismo, uma enorme simpatia e espírito de entreajuda. Desde o primeiro dia de estágio que manifestaram uma constante disponibilidade para me ensinar, para o esclarecimento de dúvidas, bem como para me prestarem apoio nas tarefas que eu não dominava.

Desde o início do estágio que senti, por parte da equipa, um constante incentivo à realização das tarefas com autonomia, embora sempre com supervisão. Sempre que ocorria algum erro ou equívoco da minha parte, era-me explicado, sem repreensões, de que forma eu tinha errado e como poderia resolver a situação.

A atividade que me suscitava mais ansiedade e insegurança, mesmo antes de iniciar o estágio, era o atendimento ao público, pelo que, o facto de ter uma equipa sempre pronta a auxiliar-me e, ao mesmo tempo, a incentivar-me para ser mais autónoma foi fulcral para eu poder ganhar confiança nesta atividade e na minha capacidade de aconselhamento farmacêutico.

Tudo isto facilitou a minha adaptação ao funcionamento da farmácia e foi crucial para todo o processo de aprendizagem no decorrer do estágio. Para além disso, sinto que estes fatores contribuíram para o meu desenvolvimento, tanto pessoal como profissional, incentivando-me a ser mais confiante, autónoma e responsável, aumentando a minha capacidade de resolução de problemas e facilitando a minha interação com os utentes.

3.1.2. Diversidade das tarefas desempenhadas

Não poderia deixar de referir, como um importante ponto forte, a diversidade de tarefas que tive oportunidade de realizar ao longo do estágio. Considero de extrema importância que qualquer futuro farmacêutico, aquando da realização do seu estágio curricular, possa ter uma noção prática de todas as funções desempenhadas numa farmácia.

As funções exercidas por um farmacêutico, numa farmácia comunitária, não se cingem apenas ao atendimento ao público. Desta forma, realizei tarefas como, por exemplo, a receção de encomendas, armazenamento de produtos, Preparação Individualizada da Medicação e preparação de medicamentos manipulados.

Além disso, pude contactar com uma grande variedade de produtos, incluindo produtos cosméticos, suplementos alimentares, produtos de uso veterinário, produtos de

puericultura, entre outros produtos de saúde e bem-estar. Como tal, consegui adquirir e aprofundar conhecimentos acerca de determinados produtos que, com certeza, serão úteis no meu futuro profissional.

Passo a expor, mais detalhadamente, algumas das tarefas que desempenhei no decorrer deste estágio:

- Medicamentos Manipulados

Um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.⁽²⁾

Numa fase inicial, o meu estágio focou-se, essencialmente, na área dos medicamentos manipulados. Comecei por consultar as Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados e o Formulário Galénico Português, ao qual tive acesso sempre que necessário. Com a supervisão de um farmacêutico responsável, tive a oportunidade de acompanhar e participar no processo de preparação de diversos medicamentos manipulados, maioritariamente preparações para afeções dermatológicas.

Colaborei em todo o processo necessário para a preparação de medicamentos manipulados, incluindo o preenchimento da ficha de preparação dos mesmos, onde constava: a denominação do medicamento; as informações do doente e do prescriptor; o número de lote do medicamento preparado; a composição do medicamento, incluindo as matérias-primas utilizadas e em que quantidades e os respetivos números de lote; a descrição do modo de preparação; o registo dos resultados dos controlos realizados; a descrição do acondicionamento; a rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado.⁽³⁾

Procedi, também, à rotulagem dos medicamentos preparados, onde era indicado: o nome do doente; a fórmula do medicamento manipulado; o número do lote atribuído ao medicamento preparado; o prazo de utilização; as condições de conservação; instruções especiais, quando necessário, por exemplo, “uso externo”; a via de administração; a posologia; a identificação da farmácia e do farmacêutico diretor técnico.⁽³⁾

A título de exemplo, destaco a preparação do creme de permetrina a 5%, utilizado no tratamento tópico da escabiose, também conhecida como sarna. A escabiose é uma infeção cutânea contagiosa provocada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei var. hominis*, que resulta numa erupção muito pruriginosa e com um padrão característico. A primeira linha de tratamento são os fármacos tópicos, incluindo a permetrina em creme a 5%.⁽⁴⁾ Em Portugal, apenas é comercializada a permetrina em creme a 1%, utilizada no tratamento da pediculose do couro cabeludo, não sendo recomendada para o tratamento da escabiose devido à sua baixa eficácia.

Como tal, em Portugal, a permetrina em creme a 5% está apenas disponível na forma de medicamento manipulado, podendo ser preparado em algumas farmácias. ⁽⁵⁾

- Receção de encomendas e armazenamento de produtos

Numa fase seguinte, passei a ter contacto com o trabalho de *back-office*, onde tive uma primeira interação com a plataforma Logitools[®], o programa informático utilizado na Farmácia do Altinho. Entre as atividades realizadas nesta fase, realço a receção de encomendas e a arrumação de medicamentos e outros produtos de saúde e bem-estar. Estas atividades serviram não só para perceber a logística interna da farmácia, mas também para começar a familiarizar-me com os diferentes produtos e com a organização das gavetas e dos lineares.

A arrumação dos medicamentos foi uma tarefa crucial para começar a associar os nomes comerciais aos princípios ativos, o que considero ter sido essencial antes de iniciar o atendimento ao público. Permitiu-me, também, fazer uma melhor distinção entre os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF).

Toda esta fase contribuiu para que, mais tarde, na fase do atendimento ao público, estivesse melhor preparada e fosse capaz de encontrar os medicamentos ou outros produtos de forma mais rápida, sem condicionar o atendimento.

- Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

Tive, ainda, a oportunidade de participar na Preparação Individualizada da Medicação, que consiste na organização das formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, em blísteres específicos que são selados na farmácia e descartados após utilização. O objetivo deste serviço é auxiliar o utente na correta administração dos medicamentos e melhorar a adesão à terapêutica. ⁽⁶⁾

A PIM é dirigida, principalmente, a doentes crónicos e poli-medicados, maioritariamente idosos, que não são capazes de utilizar corretamente os medicamentos que lhes são prescritos, podendo resultar, por vezes, em erros de medicação e ocorrência de reações adversas aos medicamentos ou interações medicamentosas.

Este serviço é muito importante numa farmácia, uma vez que promove o uso racional dos medicamentos e facilita o dia-a-dia dos utentes.

- Problemas Relacionados com os Medicamentos (PRM)

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de aprofundar os meus conhecimentos acerca do conceito de Problemas Relacionados com os Medicamentos (PRM), através da leitura do Manual de Dispensação Farmacêutica ⁽⁷⁾. Mais tarde, na fase de atendimento ao público, comecei a tentar identificar PRM aquando da dispensação de medicamentos.

Os medicamentos têm como objetivo a melhoria da saúde dos doentes, no entanto, nem sempre são alcançados resultados positivos, podendo existir problemas associados à sua utilização, passíveis de provocar morbimortalidade. Torna-se, portanto, importante assegurar uma correta dispensação, de forma a garantir um Processo de Uso dos Medicamentos (PUM) adequado e minimizar os resultados negativos associados aos mesmos. ⁽⁷⁾

Os PRM provocam, várias vezes, problemas de saúde designados por Resultados Negativos associados à Medicação (RNM), que podem ser de falta de efetividade e/ou de falta de segurança dos medicamentos. ⁽⁷⁾

De modo a alcançar bons resultados, torna-se necessário identificar onde e como ocorrem os PRM e perceber de que forma estes podem ser evitados. O farmacêutico encontra-se numa posição importante para a procura e identificação de PRM. ⁽⁷⁾

O serviço clínico em que o farmacêutico avalia o processo de uso da farmacoterapia, disponibiliza os medicamentos e informa o doente ou o cuidador sobre o processo de uso dos mesmos denomina-se Dispensação Clínica de Medicamentos (DCM). Neste serviço, o farmacêutico avalia de forma sistemática o PUM e procura, identifica e resolve os PRM, de modo a prevenir os RNM evitáveis, registando todas as intervenções farmacêuticas. ⁽⁷⁾

Existe uma classificação de PRM, proposta pelo Grupo de Investigação em Cuidados Farmacêuticos da Universidade Lusófona (GICUF-ULHT), designada “Classificação de PRM de Lisboa”, e uma sistemática para identificar PRM durante a dispensação, sendo também adequada para processos de validação e de revisão da terapêutica. Assim, para cada medicamento, são avaliados quatro parâmetros farmacoterapêuticos: Necessidade do Medicamento; Medicamento adequado; Posologia adequada; Condições do doente/sistema. Isto dá origem a quatro categorias de PRM: Medicamento não necessário; Medicamento não adequado; Posologia não adequada; Falta de condições do doente/sistema. ⁽⁷⁾

- Atendimento ao público

Antes de iniciar o atendimento ao público, comecei por acompanhar o atendimento feito pela equipa. Nesta fase inicial, aprendi a trabalhar com o módulo de atendimento da Logitools®, a interpretar os vários tipos de receitas médicas e comecei a familiarizar-me com a correta interação com o utente.

Tive contacto com os diferentes tipos de prescrição, a prescrição por meios eletrónicos, que inclui a Receita Eletrónica Desmaterializada ou Receita sem Papel e a Receita Eletrónica Materializada, e a Prescrição Manual, percebendo melhor a diferença entre cada uma delas e aprendendo a validá-las.

A maioria das receitas que chegam à farmácia são receitas eletrónicas. Estas têm a vantagem de permitir obter a informação de todos os medicamentos prescritos, bem como o número de embalagens e ainda um alerta sobre a validade da receita, após inserção do número da prescrição, do Código de Acesso e Dispensa e do Código de Opção no sistema informático.

No entanto, a receita manual ainda é utilizada em caso de inadaptação do prescriptor ao formato eletrónico, de falência informática, de prescrições efetuadas ao domicílio ou até um limite de quarenta receitas por mês. ⁽⁸⁾

As prescrições manuais implicam uma atenção redobrada aquando da dispensa, devendo verificar-se determinados requisitos específicos, entre os quais: a identificação do nome e número do SNS do utente; identificação da exceção que justifica a utilização da receita manual; identificação do local de prescrição ou respetiva vinheta, se aplicável; data de emissão e validade da prescrição (30 dias); só podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, num total de quatro embalagens por receita, e só podem ser prescritas, no máximo, duas embalagens por medicamento (exceto medicamentos em embalagem unitária, em que podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento); identificação e assinatura do médico prescriptor, incluindo a respetiva vinheta; ausência de rasuras e caligrafias diferentes, e não podem ser usadas canetas diferentes, nem podem ser prescritas a lápis. O incumprimento de qualquer um destes critérios coloca em causa a validade da receita para efeitos de comparticipação. ⁽⁸⁾

Para além do contacto com as prescrições médicas, nesta fase de observação do atendimento, acompanhei de perto a interação com o utente e fiquei a conhecer quais as abordagens mais corretas por parte do farmacêutico, particularmente, no que concerne às questões a colocar ao utente e ao aconselhamento farmacêutico.

Posteriormente, iniciei o atendimento ao público acompanhada por um farmacêutico e, mais tarde, comecei a fazê-lo de forma autónoma, sabendo que, sempre que surgisse qualquer dúvida, algum elemento da equipa estaria disponível para a esclarecer.

Esta fase de atendimento autónomo revelou-se, como eu já esperava, um enorme desafio, o qual tentei superar, dia após dia, tentando melhorar ao máximo e aplicar tudo o que me era ensinado diariamente pela equipa. Foi fundamental para desenvolver a minha capacidade de comunicação com o utente, de resolução de problemas e de adaptação a cada caso, visto que todos os dias apareciam situações diferentes.

Aprendi que é essencial garantir que toda a informação é compreendida pelo utente, reforçando as instruções relativamente à posologia, ao modo de administração e às precauções de utilização, bem como os possíveis efeitos adversos, e combinando, sempre que necessário, a comunicação verbal com a escrita na embalagem.

Por último, e apesar de ter sentido algumas dificuldades nesta tarefa, realço a enorme evolução que senti ao nível do aconselhamento farmacêutico. Sem dúvida que a minha confiança para a realização de aconselhamento farmacêutico foi aumentando, gradualmente, até ao final do estágio. Aprendi a recolher as informações necessárias antes de qualquer aconselhamento, fazendo perguntas pertinentes, por exemplo, sobre a idade do utente, patologias e medicação habitual, e avaliando os sinais e sintomas e a duração e intensidade dos mesmos. Para me auxiliar nesta fase, foram-me facultados, pelo meu orientador de estágio, diversos protocolos de indicação farmacêutica, que se revelaram muito úteis, uma vez que ajudam a esquematizar a informação adquirida durante o curso e incluem os fatores a ter em conta em cada situação, as respetivas medidas não farmacológicas e farmacológicas, bem como os critérios para referência médica.

Para complementar este tópico, apresento, em Anexo, três exemplos de casos clínicos com os quais tive contacto no decorrer do meu estágio e que me permitiram colocar em prática os conhecimentos adquiridos a nível da indicação farmacêutica.

Apesar de já ter realizado dois estágios de verão em Farmácia Comunitária, este estágio proporcionou-me um contacto mais próximo com a realidade profissional de um farmacêutico comunitário e uma melhor perceção daquilo que é o quotidiano de uma farmácia, uma vez que me permitiu executar uma maior variedade de tarefas e num maior período de tempo.

De um modo geral, considero que a diversidade de tarefas que desempenhei no decorrer do estágio contribuiu para que fosse uma experiência muito enriquecedora, constituindo um importante ponto forte. Estas tarefas permitiram-me, não só aplicar vários conhecimentos adquiridos durante o MICF, mas também adquirir uma enorme quantidade de novas competências.

3.1.3. Preparação de medicamentos manipulados

Gostaria de salientar que a oportunidade de preparação de medicamentos manipulados constituiu, por si só, um relevante ponto forte no meu estágio. A Farmácia do Altinho possui um laboratório bastante completo, tendo permitido a minha participação na realização de diversas preparações.

Com o constante desenvolvimento da indústria farmacêutica, a preparação de medicamentos manipulados tem vindo a diminuir, sendo cada vez menos as farmácias

comunitárias que os preparam. Como tal, a possibilidade de contactar com esta área em contexto profissional foi, sem dúvida, um ponto forte no meu estágio, uma vez que me permitiu consolidar conhecimentos adquiridos durante o curso, por exemplo, nas Unidades Curriculares de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica, e desenvolver as minhas competências a nível da prática laboratorial.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Inexperiência e insegurança no aconselhamento farmacêutico

O trabalho do farmacêutico comunitário, nomeadamente a nível da dispensa e do aconselhamento farmacêutico, é de uma enorme responsabilidade, dado que qualquer erro pode levar a consequências graves para o utente. Assim sendo, o farmacêutico deve estar apto a responder às questões do utente e a aconselhar os vários tipos de produtos.

Numa fase inicial do atendimento ao público, senti alguma dificuldade no aconselhamento de certos produtos, o que me impediu de realizar esta tarefa com confiança, tendo, por vezes, a necessidade de recorrer ao auxílio dos membros da equipa.

Considero que esta dificuldade e falta de confiança no aconselhamento de produtos de venda livre deve-se não só à minha falta de experiência, mas também ao pouco contacto com determinados produtos ao longo do curso.

Sinto que a Unidade Curricular de Indicação Farmacêutica foi fundamental para o fornecimento de bases para o aconselhamento de MNSRM, de MNSRM-EF, de produtos de puericultura e, em conjunto com a Unidade Curricular de Dermofarmácia e Cosmética, para o aconselhamento de produtos cosméticos e de dermofarmácia. No entanto, considero que durante o MICF deveria existir um maior foco no aconselhamento farmacêutico, nomeadamente em termos de medicamentos e produtos de uso veterinário, bem como a nível dos suplementos alimentares, visto que o tempo de estágio não é suficiente para adquirir competências suficientes a este nível.

Portanto, esta falta de experiência e consequente insegurança da minha parte na realização de aconselhamento farmacêutico, constituiu um ponto fraco no meu estágio. Contudo, a pesquisa e o estudo ativo, por mim realizados, sobre as características de certos medicamentos e produtos, e o apoio constante da equipa, que me foi apresentando os diferentes produtos e estava sempre disponível para me apoiar, foram fatores que me ajudaram a ultrapassar este obstáculo, tornando-me cada vez mais autónoma e confiante no ato do aconselhamento.

Destaco, ainda, como uma das principais dificuldades sentidas, a falta de conhecimento das posologias de alguns medicamentos. Ao contrário dos MSRM, em que a posologia vem descrita na prescrição médica, aquando do aconselhamento de um MNSRM ou MNSRM-EF, é necessário que o farmacêutico tenha conhecimento da respetiva posologia. Senti que ao longo do curso não houve preparação suficiente a este nível, tendo este facto contribuído para o surgimento de várias dúvidas durante o atendimento. Sempre que necessário, para contornar esta dificuldade, procedi à consulta do Resumo das Características do Medicamento (RCM).

3.2.2. Dificuldade na associação da DCI ao nome comercial

Outro ponto fraco que identifiquei, principalmente no início da fase de atendimento ao público, foi a dificuldade em associar a Denominação Comum Internacional (DCI) ao nome comercial do medicamento.

Para além de existir uma enorme diversidade de medicamentos no mercado, ao longo do MICEF foi pouco o contacto que os estudantes tiveram com os nomes comerciais dos mesmos, tendo sido abordados, maioritariamente, os nomes dos princípios ativos.

Na maioria das vezes, quando um utente se dirige à farmácia para pedir um medicamento em específico, solicita o mesmo pelo seu nome comercial. Isto dificultou o meu trabalho a nível do atendimento, na medida em que, por vezes, tive a necessidade de consultar, no sistema informático, o princípio ativo do medicamento.

Porém, com o decorrer do estágio, fui ultrapassando esta dificuldade, tendo sido crucial, tanto a prática que adquiri na fase de atendimento como o contacto que tive com os medicamentos aquando da receção de encomendas e da sua arrumação, que me permitiu familiarizar não só com os nomes comerciais, mas também com o aspeto das embalagens e os respetivos locais de arrumação.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Integração da aprendizagem teórica na prática profissional

A realização deste estágio deu-me a oportunidade de aplicar e consolidar muitos dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso.

Gostaria de realçar a importância dos conhecimentos teóricos adquiridos em determinadas Unidades Curriculares, nomeadamente Farmacologia, Farmácia Clínica, Farmacoterapia, Indicação Farmacêutica, Fitoterapia, Dermofarmácia e Cosmética, Organização e Gestão Farmacêutica e Preparações de Uso Veterinário, que foram

fundamentais para as tarefas que executei e se tornaram numa enorme mais-valia para o meu estágio e, conseqüentemente, para o meu futuro profissional.

Além do mais, a Farmácia do Altinho tem uma grande diversidade de utentes, surgindo, diariamente, situações muito distintas. Isto exigiu que eu me adaptasse a cada caso e possibilitou a aplicação de diferentes aprendizagens adquiridas ao longo do curso e a obtenção de conhecimentos diversificados.

3.3.2. Interação com o utente e aconselhamento farmacêutico

No decorrer do estágio, pude contactar com diversos tipos de utentes, nomeadamente de diferentes faixas etárias e com necessidades distintas. Sendo o meu primeiro contacto direto com os utentes, quando iniciei o atendimento ao público, senti algumas dificuldades na abordagem aos mesmos, não tendo, ainda, muito conhecimento acerca das questões mais adequadas a colocar e das indicações essenciais a fornecer em cada situação.

Com o apoio da equipa, e à medida que fui adquirindo mais experiência, consegui ultrapassar estas dificuldades, assumindo uma postura mais segura e confiante e desenvolvendo a minha capacidade de comunicação com os utentes. Estes fatores contribuíram de forma significativa para o meu desenvolvimento pessoal, dado que senti uma notável evolução das minhas competências interpessoais. De facto, foi um sentimento muito gratificante cada vez que senti que um utente estava a apreciar a qualidade do atendimento por mim prestado.

O contacto com os utentes e a experiência adquirida ao longo do estágio contribuíram, também, para o meu desenvolvimento a nível profissional, na medida em que melhorei a minha capacidade de perceber as necessidades de cada utente e de lidar com diferentes tipos de situações, e devido à evolução que senti no aconselhamento farmacêutico.

Termino este estágio sabendo a responsabilidade do farmacêutico comunitário no ato da dispensa de medicamentos e a importância de saber interagir com o utente. O farmacêutico deve ter um papel ativo, transmitindo ao utente, de forma clara, todas as informações necessárias acerca da medicação dispensada, no que concerne, por exemplo, à posologia, ao modo de administração e aos possíveis efeitos adversos, e apelando à adesão à terapêutica e ao uso racional do medicamento.

3.4. Ameaças

3.4.1. Falta de confiança nos estagiários por parte dos utentes

A presença de estagiários nas farmácias comunitárias já é uma prática bastante comum. Porém, nem todos os utentes demonstram à vontade para serem atendidos pelos mesmos. Certos utentes desconfiam das capacidades dos estagiários devido à sua inexperiência, por outro lado, alguns utentes habituais preferem ser atendidos pelos membros da equipa que já conhecem, devido à confiança já criada com os mesmos.

De facto, houve casos em que os utentes solicitaram ser atendidos por um colaborador em específico ou por um farmacêutico, recusando o meu atendimento. Este tipo de situação constituiu uma ameaça ao meu estágio, uma vez que diminuiu as oportunidades de realizar atendimentos e, conseqüentemente, afetou a minha aprendizagem e aquisição de experiência.

Não obstante, estes episódios ocorreram poucas vezes e procurei sempre lidar com os mesmos da melhor forma possível, com profissionalismo e não deixando que afetassem a minha confiança. Além do mais, tive a oportunidade de realizar bastantes atendimentos em que os utentes demonstraram confiança no meu trabalho.

3.4.2. Falta de informação dos utentes

Outra ameaça que identifiquei ao longo do estágio foi a falta de informação dos utentes relativamente ao uso racional do medicamento e aos medicamentos genéricos.

Foram vários os utentes que tentaram adquirir MSRM sem receita médica, nomeadamente, antibióticos, ansiolíticos e antidepressivos. Verifiquei que alguns utentes têm a ideia de que a receita médica serve apenas para fins de comparticipação e outros, embora saibam que necessitam de receita médica para a aquisição do MSRM, insistem que não conseguiram uma consulta com o médico. Além disso, a título de exemplo, muitos utentes têm a ideia errada de que qualquer constipação, dor de garganta ou dor de dentes se resolve com a toma de um antibiótico, dirigindo-se à farmácia, não para explicar o seu problema e pedir aconselhamento farmacêutico, mas sim para pedir especificamente um antibiótico.

Pude constatar que a grande maioria dos utentes não tem conhecimento de problemáticas como, por exemplo, a resistência a antibióticos e a dependência causada pelos ansiolíticos.

Por vezes, torna-se difícil lidar com este tipo de situações, uma vez que os utentes não compreendem que a não dispensa do medicamento é em prol da sua saúde e bem-estar, culpando o farmacêutico e chegando a adotar uma postura ofensiva, dizendo que vão tentar adquirir o medicamento noutra farmácia.

Por outro lado, no decorrer do estágio, deparei-me com diferentes tipos de utentes, aqueles que não sabiam o que eram medicamentos genéricos e os que sabiam, mas preferiam o medicamento original porque acreditavam que o genérico não teria o mesmo efeito. Tive, muitas vezes, a necessidade de esclarecer os utentes acerca da diferença entre um medicamento genérico e o medicamento de marca, explicando que *“um medicamento genérico é um medicamento com a mesma substância activa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento original, de marca, que serviu de referência”*.⁽⁹⁾

Estas situações podem afetar os utentes a nível económico, dado que, por vezes, mesmo não tendo muitas possibilidades, preferem adquirir os medicamentos de marca que, geralmente, são mais caros. Além do mais, podem pôr em causa a própria saúde dos utentes, já que pode acontecer o medicamento de marca não estar disponível em *stock* ou o utente não ter capacidades financeiras para o adquirir, ficando este sem a medicação que necessita.

Cabe ao farmacêutico educar a população acerca destes aspetos, privilegiando sempre a saúde dos utentes e o uso racional do medicamento.

4. Considerações Finais

A realização deste estágio curricular demonstrou ser fundamental para a minha formação enquanto futura farmacêutica, uma vez que me permitiu pôr em prática e consolidar vários conhecimentos adquiridos ao longo do curso, bem como conhecer o funcionamento de uma farmácia comunitária e contactar com a realidade profissional desta área.

Esta experiência revelou-se muito desafiante e enriquecedora, tanto em termos profissionais como pessoais. Para além de valências técnico-científicas, consegui desenvolver diversas competências pessoais e sociais, por exemplo, a nível das relações interpessoais e da capacidade de comunicação e de gestão de conflitos. Estas competências são fundamentais para qualquer farmacêutico comunitário, pois permitem uma boa interação com os utentes e a capacidade de adaptar o discurso a cada caso.

Consegui compreender a realidade do dia-a-dia de um farmacêutico comunitário e tomar consciência da responsabilidade que esta profissão acarreta. O farmacêutico é um importante agente de saúde pública e desempenha um papel fulcral na sociedade, dado que, para além da dispensa de medicamentos, da promoção do uso racional dos mesmos e do aconselhamento farmacêutico, promove a educação para a saúde, a prevenção da doença e a melhoria da qualidade de vida da população.

Sem dúvida que este estágio superou as minhas expectativas e contribuiu imenso para a minha evolução e para o desenvolvimento de confiança. Terminei esta experiência sentindo-me preparada para enfrentar novos desafios e com a certeza de que todas as competências que desenvolvi vão contribuir de forma significativa para o meu futuro profissional.

Todo o meu progresso deve-se não só ao meu esforço, motivação e vontade de aprender, mas também, em grande parte, ao apoio da equipa da Farmácia do Altinho, que sempre me auxiliou e incentivou a evoluir e a ganhar autonomia. Resta-me, portanto, agradecer a toda a equipa, que me acolheu da melhor forma durante o meu estágio, que contribuiu para a minha aprendizagem e me preparou para o meu futuro enquanto farmacêutica.

5. Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos - **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível na internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 95/2004**. [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível na internet: <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/95/2004/04/22/p/dre/pt/html>
3. Ministério da Saúde - **Portaria n.º 594/2004**. [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível na internet: <https://data.dre.pt/eli/port/594/2004/06/02/p/dre/pt/html>
4. MENDES, A. P. - **Escabiose - Tratar eficazmente e controlar a transmissão**. E-publicação CIM. (2016). [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível na internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/e-publicacoes/escabiose-tratar-eficazmente-e-controlar-a-transmissao/>
5. SANTIAGO, F.; JANUÁRIO, G. - **Escabiose: Revisão e Foco na Realidade Portuguesa**. Revista SPDV. Vol. 75, n.º 2 (2017).
6. Ordem dos Farmacêuticos - **Norma Geral para a Preparação Individualizada da Medicação (PIM)**. (2018). [Acedido a 18 de junho de 2021]. Disponível na internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf
7. Iglésias-Ferreira P., Santos H. J. - **Manual de Dispensação Farmacêutica**. 3ª ed. Lisboa: Instituto Pharmcare; (2010).
8. INFARMED, I.P. - **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde**. (2019). [Acedido a 19 de junho de 2021]. Disponível na internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790
9. INFARMED, I.P. - **Perguntas frequentes – Medicamentos genéricos**. [Acedido a 22 de junho de 2021]. Disponível na internet: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/genericos
10. Instituto Pharmcare - **Protocolo de Indicação Farmacêutica Tosse na Criança**. Farmácia Distribuição. 326 (2019).
11. ABOCA S.P.A. - **Grintuss Pediatric Xarope**. [Acedido a 8 de julho de 2021]. Disponível na internet: <https://www.grintuss.pt/grintuss/grintuss-pediatric-xarope/>

12. Laboratoires SVR - **PALPEBRAL By Topialyse Creme – NOVA FÓRMULA.**
[Acedido a 8 de julho de 2021]. Disponível na internet: <https://pt.labo-svr.com/collections/palpebral-by-topialyse/products/palpebral-by-topialyse-creme-nova-formula?variant=32254833557607>
13. Instituto Pharmcare - **Protocolo de Indicação Farmacêutica na Dermatite das Pálpebras (Eczema das Pálpebras).** Farmácia Distribuição. 325 (2019).
14. Instituto Pharmcare - **Protocolo de Indicação Farmacêutica na Congestão Nasal.** Farmácia Distribuição. 336 (2020).
15. INFARMED, I.P. - **Resumo das Caraterísticas do Medicamento – Vibrocil® Solução para inalação por nebulização.** (2021).

ANEXO

Casos Clínicos

Caso Clínico I

Uma senhora dirige-se à farmácia e solicita um medicamento para o alívio da tosse do seu filho, de 3 anos de idade.

Comecei por questioná-la acerca da duração da tosse, ao que ela respondeu que começou há cerca de dois dias, referindo, também, que ainda não lhe tinha dado qualquer medicamento para o alívio da tosse. Questionei, ainda, se o filho tinha tosse seca ou produtiva, ao que a senhora respondeu que não foi capaz de perceber.

De modo a perceber a etiologia da tosse, perguntei se tinha algum outro sintoma associado, tal como febre, dor no peito, ruídos respiratórios ou dor de garganta, e se já tinha sido diagnosticado com rinite alérgica. ⁽¹⁰⁾ As respostas foram negativas, mencionando que até ao momento o filho não tinha manifestado mais nenhum sintoma para além da tosse.

Posto isto, comecei por transmitir à senhora que a tosse do filho poderia estar associada a uma constipação, ou ser uma tosse alérgica uma vez que nos encontrávamos na época da primavera.

Assim sendo, sugeri Grintuss Pediatric Xarope[®], recomendando a toma de 5 ml de duas a quatro vezes ao dia, fazendo a última toma antes de dormir, que é a posologia recomendada para crianças de 1 a 6 anos. Este xarope pode ser utilizado em crianças a partir de 1 ano de idade, tanto para o alívio da tosse seca como da tosse produtiva. ⁽¹¹⁾

Grintuss Pediatric Xarope[®] é constituído por mel e um complexo molecular de Resinas, Polissacáridos e Flavonoides de Grindélia, Tanchagem e Helicriso (Poliresin[®]) ⁽¹¹⁾, e está registado como Dispositivo Médico, uma vez que a sua principal ação, exercida pelo mel, é a criação de uma película protetora de “efeito barreira” que acalma a tosse protegendo a mucosa das vias respiratórias superiores. Tem, também, ação lubrificante e ação mucoreguladora.

Por último, aconselhei algumas medidas não farmacológicas como a ingestão de água para hidratação do organismo e a realização de aerossóis de soro fisiológico, bem como evitar ambientes com pó ou fumos. Adverti a senhora que, caso a tosse persistisse por mais de uma semana ou se a sintomatologia agravasse, deveria dirigir-se com o filho ao médico. ⁽¹⁰⁾

Caso Clínico 2

Uma utente, com cerca de 60 anos, dirige-se à farmácia e mostra a pálpebra de um olho, onde a pele se encontrava muito seca e a descamar.

Quando questionada, refere que é a primeira vez que tal lhe acontece e que perdura há cerca de quatro dias, tendo sentido algum prurido apenas inicialmente. Além disso, afirma que não sentiu qualquer tipo de dor ou ardor no olho, nem lacrimejo.

Questionei, ainda, se utilizou recentemente algum produto cosmético que nunca tenha usado anteriormente, mesmo que não fosse um produto destinado às pálpebras ou às zonas envolventes, visto que poderiam permanecer resíduos nas mãos, que muitas vezes tocam nas pálpebras. A utente responde negativamente, reforçando que não começou a utilizar nenhum produto novo e que não utiliza nenhum cosmético para além do seu creme hidratante habitual.

Deste modo, comecei por transmitir à utente que a sua condição poderia dever-se à exposição a um alérgeno transportado, por exemplo, pelas suas mãos. Uma vez que as pálpebras são muitas vezes tocadas com as mãos, e tendo em conta a atual pandemia de COVID-19, expliquei à utente que a sua situação poderia ser uma dermatite de contacto provocada pela desinfeção das mãos com solução alcoólica e posterior toque nas pálpebras.

Sugeri, então, um creme suavizante e antipruriginoso para pálpebras fragilizadas, o creme PALPEBRAL By Topialyse[®], para aplicar de manhã e à noite nas pálpebras e no contorno dos olhos. Este creme é indicado para pálpebras secas, sensíveis, fragilizadas, para pele com tendência a atópica e, também, para o contorno dos olhos. ⁽¹²⁾

Por fim, expliquei à utente a importância da utilização diária de produtos de limpeza e hidratação adequados à zona das pálpebras e do contorno dos olhos. Aconselhei, ainda, a não utilizar outros produtos cosméticos, nomeadamente maquilhagem, na zona ocular, enquanto a sintomatologia permanecesse, e a evitar coçar-se e tocar com as mãos nas pálpebras. Alertei a utente que, caso a secura da pálpebra não aliviasse no período de duas semanas ou se a sintomatologia piorasse, deveria dirigir-se ao médico. ⁽¹³⁾

Caso Clínico 3

Um utente, com cerca de 25 anos, desloca-se à farmácia e solicita um *spray* nasal, referindo que “tem o nariz entupido”.

Comecei por perguntar ao utente há quanto tempo tem este sintoma, ao que ele responde que perdura há cerca de um dia. Questionei, também, se apresentava algum outro sintoma para além da congestão nasal, como tosse, febre, rinorreia, prurido nasal, espirros, lacrimejo ou comichão nos olhos, e se já tinha sido diagnosticado com rinite alérgica. ⁽¹⁴⁾ Em resposta a estas questões, o utente menciona que também sente “algum corrimento nasal” e, por vezes, “muita comichão no nariz e alguns espirros”, no entanto, reforça que nunca tinha tido este tipo de sintomas e que nunca foi diagnosticado com rinite alérgica.

Posto isto, comecei por transmitir ao utente que os seus sintomas poderiam estar associados ao contacto com algum tipo de alérgeno, uma vez que nos encontrávamos na época da primavera.

Sugeri a utilização de Vibrocil[®] solução para inalação por nebulização e aconselhei uma a duas aplicações em cada narina, três a quatro vezes ao dia. Selecionei este medicamento porque tem como substâncias ativas, Fenilefrina, que tem ação descongestionante, e Dimetindeno, que tem ação anti-histamínica aliviando a rinorreia e o prurido nasal. ⁽¹⁵⁾

Alertei o utente para não exceder 3 dias de tratamento com Vibrocil[®] solução para inalação por nebulização, uma vez que o seu uso prolongado pode provocar taquifilaxia e congestão por efeito *rebound* (rinite medicamentosa). ⁽¹⁵⁾

Por fim, recomendei a lavagem das fossas nasais, várias vezes ao dia, com soluções de água do mar ou de soro fisiológico. ⁽¹⁴⁾

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES E FARMACOVIGILÂNCIA

**PhaRegistrum – Consultoria Farmacêutica e
Técnica, Lda.**

Sob orientação do Dr. Tiago Pereira da Silva.

Lista de Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CE	Comissão Europeia
CEE	Comunidade Económica Europeia
CIAV	Centro de Informação Antivenenos
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DIV	Dispositivos Médicos para Diagnóstico <i>in vitro</i>
DM	Dispositivos Médicos
eCTD	<i>electronic Common Technical Document</i>
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FI	Folheto Informativo
GVP	<i>Good pharmacovigilance practices</i>
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Marcação CE	Marcação de Conformidade Europeia
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PCHC	Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal
PhaRegistrum	PhaRegistrum – Consultoria Farmacêutica e Técnica, Lda.
QRD	<i>Quality Review of Documents</i>
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SIDM	Sistema de Informação para Dispositivos Médicos
SMUH-ALTER	Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano – Alterações
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
UE	União Europeia

I. Introdução

O presente relatório foi realizado no âmbito da unidade Estágio Curricular do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

As Ciências Farmacêuticas abrangem diversos ramos e áreas de atividade, proporcionando à profissão farmacêutica múltiplas competências e um vasto leque de saídas profissionais. O MICF, através do Estágio Curricular, prepara os estudantes para a integração no mercado de trabalho e permite um primeiro contacto com a profissão farmacêutica, que passa não só pela farmácia comunitária, mas também por várias outras áreas relacionadas com o medicamento.

Para além dos Estágios Curriculares em Farmácia Comunitária e em Farmácia Hospitalar, a FFUC, através de protocolos com várias entidades, oferece aos estudantes do MICF a oportunidade de realização de estágios curriculares de carácter opcional em diferentes áreas.

Perante a oportunidade de contactar com diferentes saídas profissionais, a área dos Assuntos Regulamentares foi a que mais despertou o meu interesse, uma vez que o farmacêutico tem um papel fundamental nos processos de registo e acesso ao mercado, bem como na monitorização da utilização dos medicamentos e outros produtos de saúde. A minha vontade de conhecer melhor e adquirir experiência na área regulamentar levou-me a escolher a empresa PhaRegistrum – Consultoria Farmacêutica e Técnica, Lda. (doravante designada por PhaRegistrum) para a realização deste estágio, por satisfazer os meus interesses na área regulamentar e ainda me permitir contactar com outras áreas.

Com a elaboração deste relatório pretendo fazer uma reflexão crítica sobre as atividades desenvolvidas ao longo dos três meses de estágio na PhaRegistrum, a integração da aprendizagem teórica na prática profissional, a adequação do MICF às perspetivas profissionais futuras e sobre de que forma esta experiência se refletirá no meu futuro profissional.

O relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT que contempla uma perspectiva interna, incluindo os Pontos Fortes (*Strengths*) e os Pontos Fracos (*Weaknesses*) do estágio, e uma perspectiva externa, que inclui as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*) identificadas no decorrer do mesmo.

2. A PhaRegistrum

A PhaRegistrum foi fundada em 2007 e fornece “serviços especializados de consultoria técnica e regulamentar à Indústria Farmacêutica, a empresas a operar no setor Farmacêutico ou em áreas relacionadas com a saúde e/ou produtos de consumo”. ⁽¹⁾

A atividade da empresa inclui diversas áreas de atuação, como Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância, Garantia de Qualidade, Licenciamento de Entidades, bem como a prestação de serviços especializados na área da Propriedade Industrial, Litigação, Traduções Técnicas, Formação e suporte na Definição de Estratégias Regulamentares. Trabalha com diversos produtos, incluindo medicamentos, dispositivos médicos (DM) e dispositivos para diagnóstico *in vitro* (DIV), produtos cosméticos e de higiene corporal (PCHC), suplementos alimentares, biocidas, detergentes, produtos veterinários, assim como outros produtos de saúde. ⁽¹⁾

No decorrer do estágio tive oportunidade de realizar várias tarefas em diferentes áreas, o que me permitiu contactar, principalmente, com as áreas de Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância.

3. Análise SWOT

Tabela I - Análise SWOT.

<p>Pontos Fortes (Strengths)</p> <ul style="list-style-type: none">• Contacto com diferentes áreas e diversidade de conhecimentos adquiridos;• Boa receção e integração na empresa;• Competências desenvolvidas;• Única estagiária.	<p>Pontos Fracos (Weaknesses)</p> <ul style="list-style-type: none">• Duração do estágio;• Trabalho dependente de clientes.
<p>Oportunidades (Opportunities)</p> <ul style="list-style-type: none">• Integração da aprendizagem teórica na prática profissional;• Realização de Estágio Curricular na área da Indústria Farmacêutica.	<p>Ameaças (Threats)</p> <ul style="list-style-type: none">• Alterações constantes na lei e necessidade de atualização contínua;• Medidas de contingência associadas à pandemia de COVID-19.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Contacto com diferentes áreas e diversidade de conhecimentos adquiridos

Como já mencionado, a PhaRegistrum fornece serviços em diversos ramos, deste modo, ao longo do estágio, tive a oportunidade de trabalhar em diferentes áreas e de realizar as mais variadas tarefas.

A realização deste estágio permitiu-me adquirir um conjunto de competências e conhecimentos multidisciplinares, bem como perceber de melhor forma qual o papel do farmacêutico nas áreas de assuntos regulamentares e farmacovigilância.

Considero que este contacto com diferentes projetos e a aquisição de conhecimentos em várias vertentes constitui um dos principais pontos fortes de um estágio numa empresa de consultoria farmacêutica.

Contacto com a área de Assuntos Regulamentares

Dispositivos médicos

- Consulta, interpretação e aplicação da legislação relativa aos Dispositivos Médicos (DM) e aos Dispositivos Médicos para Diagnóstico *in vitro* (DIV).
- Verificação da conformidade da rotulagem e do folheto informativo (FI) de Dispositivos Médicos, assim como da documentação que acompanha o registo do produto e aposição da marcação CE (Declaração de Conformidade e/ou Certificado de Conformidade).
- Notificação de referências de Dispositivos Médicos no Sistema de Informação para Dispositivos Médicos (SIDM). O SIDM é a plataforma *on-line* do INFARMED, I.P. destinada à gestão da informação referente a dispositivos médicos, ou seja, ao processo de registo inicial dos DM, à consulta e atualização da informação relativa aos mesmos e à avaliação da informação registada em cada dispositivo. ⁽²⁾
- Estudo do enquadramento regulamentar, pesquisa e compilação de informação relacionada com os requisitos necessários para registar um *software* como dispositivo médico.

Suplementos Alimentares

- Consulta, interpretação e aplicação da legislação relativa aos Suplementos Alimentares.
- Verificação da conformidade da rotulagem de suplementos alimentares. Vários aspetos relacionados com a rotulagem têm de ser avaliados antes da notificação deste tipo de

produtos, a rotulagem dos suplementos alimentares deve conter as indicações constantes do Decreto-Lei n.º 118/2015 e do Regulamento (UE) n.º 1169/2011. De forma a facilitar este processo de verificação, a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) disponibiliza uma lista de verificação de rotulagem que inclui os requisitos que devem ser cumpridos. ⁽³⁾

- Revisão das alegações nutricionais e de saúde de suplementos alimentares: uma alegação é “qualquer mensagem ou representação, não obrigatória nos termos da legislação comunitária ou nacional, incluindo qualquer representação pictórica, gráfica ou simbólica, seja qual for a forma que assuma, que declare, sugira ou implique que um alimento possui características particulares”. ⁽⁴⁾ As alegações dos suplementos alimentares têm de estar em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 1924/2006. Apenas podem ser utilizadas alegações autorizadas e corretamente redigidas, este tipo de produtos não pode alegar propriedades profiláticas, de prevenção ou cura de doenças, nem fazer referência a essas propriedades. ⁽³⁾
- Pesquisa das alegações permitidas para Suplementos Alimentares no website da European Food Safety Authority (EFSA) e na base de dados “EU Register on nutrition and health claims”.
- Tradução das rotulagens de suplementos alimentares, de inglês para português.
- Preenchimento das tabelas de notificação de suplementos alimentares para notificação dos mesmos junto da DGAV.

Para a comercialização de suplementos alimentares em território nacional, é necessário notificá-los à DGAV enviando um dossiê de notificação que inclui a tabela de notificação, uma cópia do rótulo e, se aplicável, uma cópia do folheto de informação ao consumidor. A tabela de notificação é disponibilizada pela DGAV. ⁽⁵⁾ Para concluir o processo de registo, é necessário proceder ao envio da composição qualitativa e quantitativa na plataforma de notificação de produtos do Centro de Informação Antivenenos (CIAV).

- Pesquisa e compilação de informação relacionada com certos tipos de alegações, para auxiliar na resposta a questões colocadas por clientes.

Medicamentos de Uso Humano

- Consulta, interpretação e aplicação da legislação e *guidelines* relativas aos Medicamentos de Uso Humano.
- Revisão da tradução, de inglês para português, de Resumos das Características do Medicamento (RCM) e de Folhetos Informativos (FI). Estes documentos devem estar

de acordo com o formato que consta no *template Quality Review of Documents (QRD)*, cuja versão em vigor (versão 10.2, rev. 1, de 02/2021) pode ser consultada no *website* da *European Medicines Agency (EMA)*. Este é um documento oficial que tem como objetivo padronizar estes documentos e inclui todas as informações e as menções oficiais a ser incluídas, nomeadamente títulos, declarações padrão, formato e estilo de apresentação. ⁽⁶⁾

Para auxílio na realização desta tarefa, consultei a base de dados “*Standard Terms*”, da *European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare*, que contém termos e definições para descrever, por exemplo, formas farmacêuticas, vias e modos de administração, recipientes, entre outros, e permite a consulta das terminologias corretas, apresentando, também, as respetivas traduções para diferentes línguas. ⁽⁷⁾

- Auxílio na conversão de dossiês de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) para o formato eCTD (electronic Common Technical Document).
- Pesquisa e realização de uma apresentação sobre as Alterações aos termos da AIM, com foco nas alterações menores de tipo IA. Após a apresentação tive a oportunidade de acompanhar uma submissão eletrónica de um pedido de alteração aos termos da AIM, no portal eletrónico Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano – Alterações (SMUH-ALTER) do INFARMED, I.P..
- Pesquisa e compilação de informações relativas à nomenclatura de medicamentos e à publicidade dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), de modo a auxiliar na resposta a questões colocadas por clientes.

No que diz respeito à nomenclatura de medicamentos, procedi à consulta da Norma Orientadora para Aceitação de Nomes de Medicamentos, do INFARMED, I.P., e da *Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure*, da EMA. O nome do medicamento faz parte integrante do processo de pedido de AIM. Aquando da avaliação do pedido de AIM, a adequação do nome proposto é tida em consideração, havendo uma série de critérios e princípios que devem ser cumpridos. ^(8,9)

Consultei, também, o Estatuto do Medicamento (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto), para interpretação da legislação relativa à publicidade dos MNSRM, nomeadamente a publicidade junto do público. Os MNSRM podem ser objecto de publicidade junto do público desde que não sejam comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde, ao contrário dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), para os quais a publicidade junto do público é proibida. ⁽¹⁰⁾

Medicamentos de Uso Veterinário

- Pesquisa e compilação de informação relacionada com os requisitos e a documentação necessária para o registo de medicamentos de uso veterinário a nível nacional.

Contacto com a área de Farmacovigilância

- Consulta e aplicação das Boas Práticas de Farmacovigilância - *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)*.
- Pesquisa de Literatura Científica Nacional e Internacional, no sentido de recolher informações de segurança dos produtos comercializados pelos clientes que contratam este serviço. Esta pesquisa tem como objetivo encontrar artigos que descrevem Reações Adversas a Medicamentos (RAM) ou informações de segurança consideradas relevantes, como uso *off-label*, sobredosagem, abuso ou mau uso, erros de medicação, falta de eficácia, exposição ocupacional ou utilização em populações especiais como grávidas, lactentes, população pediátrica, idosos, doentes com comprometimento de órgãos como, por exemplo, insuficientes cardíacos, hepáticos e renais. ⁽¹¹⁾
- Tradução de artigos ou casos clínicos com informação de segurança considerada relevante e participação na realização de relatórios de pesquisa a serem enviados aos clientes. Os relatórios de pesquisa incluíam a reconciliação de todos os casos de farmacovigilância que surgiram durante o mês.

3.1.2. Boa receção e integração na empresa

A PhaRegistrum é composta por uma equipa jovem e simpática, muito competente, motivada e dinâmica, pela qual fui muito bem recebida. Para além do excelente acolhimento e integração que senti desde o primeiro dia de estágio, destaco o auxílio prestado pelos colaboradores da empresa, que estavam sempre dispostos a ensinar-me e demonstraram imensa disponibilidade para o esclarecimento de dúvidas, para ouvir as minhas sugestões ou opiniões e que fizeram sentir-me confiante na realização das tarefas propostas.

Esta experiência permitiu-me desenvolver diversas competências pessoais e interpessoais, nomeadamente a nível da organização e da comunicação.

3.1.3. Competências desenvolvidas

Este estágio contribuiu de forma significativa para o desenvolvimento e aperfeiçoamento de diversas competências que considero fundamentais para o meu futuro profissional. Entre estas, gostaria de salientar o conhecimento e domínio da língua inglesa, que foi fundamental para grande parte das tarefas realizadas, essencialmente a nível da pesquisa

bibliográfica, na interpretação de artigos científicos e de *guidelines*, bem como na tradução de rotulagens e verificação da tradução de RCM e FI. O constante contacto com a língua inglesa permitiu-me não só colocar em prática os meus conhecimentos, como também aprender novos termos técnicos específicos da área das Ciências Farmacêuticas.

Uma vez que realizei várias tarefas de pesquisa e compilação de informação, a pesquisa bibliográfica foi outra das competências em que senti uma importante evolução, sobretudo a nível da seleção de informação de qualidade, da agilidade no processo de pesquisa e da organização de dados.

Além disso, senti um grande progresso na minha capacidade de interpretação da legislação e constatei que, à medida que fui contactando com legislação de várias áreas diferentes, fui percebendo, cada vez melhor, onde procurar informações relativas a cada uma delas.

Por fim, destaco as aptidões que adquiri a nível informático, através da constante utilização de ferramentas de trabalho como o *Microsoft Word*[®], *Microsoft Excel*[®], *Microsoft Teams*[®] e *Adobe Acrobat Reader*[®], bem como os conhecimentos adquiridos acerca da utilização da plataforma SIDM, através da notificação de referências de Dispositivos Médicos. Foram-me transmitidos vários conselhos e técnicas relacionados com a utilização destas ferramentas, que me permitiram ser mais eficiente e que, certamente, serão úteis para o meu futuro desempenho profissional.

3.1.4. Única estagiária

Por último, gostaria de apontar como ponto forte o facto de ter sido, neste período de três meses, a única estagiária na PhaRegistrum. Considero que este fator contribuiu para um melhor acompanhamento no decorrer do estágio e uma maior disponibilidade para explicações e para o esclarecimento de dúvidas, favorecendo, assim, a minha aprendizagem.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Duração do estágio

O meu estágio curricular na PhaRegistrum teve a duração de três meses, o que considero ter sido insuficiente para contactar com todas as áreas em que a empresa se foca. Para além disso, apesar de todas as competências e conhecimentos adquiridos, sinto que a duração deste estágio constituiu um obstáculo ao desenvolvimento de uma maior autonomia nas tarefas desempenhadas, bem como ao desenvolvimento de novas competências,

nomeadamente *soft-skills*, por exemplo, de comunicação (comunicação com a autoridade, com clientes, etc.).

Ainda que a minha vontade fosse poder realizar um estágio mais prolongado nesta empresa, de modo a executar uma maior diversidade de tarefas e a aprofundar conhecimentos, compreendo que seja difícil alargar o período do mesmo, tendo em conta o seu carácter opcional, a duração obrigatória do estágio em farmácia comunitária e a necessidade de cumprir os calendários estabelecidos pela Faculdade.

3.2.2. Trabalho dependente de clientes

A PhaRegistrum, como empresa de consultoria, depende dos serviços para os quais é contratada por parte dos clientes, pelo que, as tarefas que me eram atribuídas dependiam, principalmente, das necessidades dos mesmos.

É importante referir que todos os trabalhos realizados foram sempre rigorosamente organizados, existindo, por vezes, a necessidade de executar algumas tarefas em prazos mais limitados. Noutras vezes, e muito pontualmente, foi necessário aguardar por respostas dos clientes sobre determinadas informações solicitadas pela empresa. Contudo, nunca aconteceu eu não ter nenhuma tarefa para executar durante o horário do estágio.

Esta dependência das necessidades dos clientes, aliada ao curto período de estágio supramencionado, impossibilitou o contacto com determinadas áreas. Uma das áreas em que gostaria de ter aprofundado os meus conhecimentos, embora me tenha sido fornecida alguma informação acerca da mesma, era a área dos Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal. Gostaria, também, de ter contactado mais de perto com as alterações aos termos de AIM, no entanto, como já referi, realizei uma apresentação sobre este tema e tive, ainda, a oportunidade de acompanhar uma submissão eletrónica de um pedido de alteração aos termos da AIM. Tendo em conta a dependência dos serviços contratados pelos clientes, bem como a limitação temporal do estágio, compreendo que estes e outros assuntos não possam ter sido aprofundados e sinto que todos aqueles com os quais pude contactar me forneceram ótimas bases para o meu futuro profissional.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Integração da aprendizagem teórica na prática profissional

Vários conhecimentos teóricos adquiridos durante o MICF foram determinantes para o meu desempenho nas atividades desenvolvidas durante o estágio. Entre estes conhecimentos destacam-se, principalmente, alguns dos conteúdos abordados nas Unidades Curriculares de Assuntos Regulamentares do Medicamento e de Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia.

De salientar, ainda, a importância da Unidade Curricular opcional de Dispositivos Médicos, a qual tive oportunidade de frequentar e em que são abordados alguns assuntos relacionados com a legislação aplicável aos Dispositivos Médicos, tendo constituído uma vantagem para a realização de trabalhos nesta área durante o meu estágio.

De modo geral, considero que houve uma boa integração dos conhecimentos teóricos obtidos ao longo do curso nas tarefas executadas no decorrer do estágio.

3.3.2. Realização de Estágio Curricular na área da Indústria Farmacêutica

O facto de a FFUC possibilitar a realização de um estágio na área da Indústria Farmacêutica constitui uma importante oportunidade para os estudantes do MICF. Considero que o estágio realizado nas áreas de Assuntos Regulamentares e de Farmacovigilância me forneceu uma grande variedade de conhecimentos não abordados no decorrer do curso e me dotou de bases sólidas para o meu futuro profissional, permitindo-me diferenciar, neste aspeto, dos estudantes que não passaram por um estágio nesta área.

A realização deste estágio possibilitou um primeiro contacto com este setor, bem como uma visão mais alargada a seu respeito. Tendo em conta a minha ambição de seguir esta área, acredito que a passagem por uma empresa como a PhaRegsitrum será uma mais-valia e me permitirá tomar decisões mais bem fundamentadas acerca do meu percurso profissional.

3.4. Ameaças

3.4.1. Alterações constantes na lei e necessidade de atualização contínua

As constantes alterações na lei constituem uma grande ameaça, pois podem afetar o trabalho desenvolvido pelas empresas a nível regulamentar. A legislação é revista e atualizada muito frequentemente, o que cria a necessidade de uma atualização constante e aprendizagem contínua por parte dos profissionais que trabalham nesta área.

A título de exemplo, destaco o novo Regulamento (UE) 2017/745 relativo aos Dispositivos Médicos, o qual tive a oportunidade de consultar e interpretar, e que viria a entrar

em vigor no dia 26 de maio de 2021. Com este regulamento começam a ser aplicadas novas regras para uma melhoria da vigilância, da rastreabilidade e da fiscalização do mercado. Ao contrário das diretivas, os regulamentos não necessitam de ser transpostos para o direito nacional, assim, este novo regulamento permite uma limitação das discrepâncias de interpretação a nível da União Europeia (UE).⁽¹²⁾

Para além da atualização constante da legislação, existe uma progressão contínua do mercado farmacêutico e há a necessidade de que os profissionais que exercem nesta área acompanhem essa evolução. Como tal, na área da indústria farmacêutica, é importante o estudo contínuo e a aquisição de conhecimentos atualizados, de forma a não condicionar os trabalhos desenvolvidos nas empresas.

3.4.2. Medidas de Contingência associadas à pandemia de COVID-19

Devido às medidas de prevenção adotadas face à pandemia provocada pela COVID-19, o meu estágio decorreu em regime de teletrabalho durante os primeiros dois meses, tendo passado a um regime misto no terceiro mês, em que comecei a deslocar-me ao escritório da PhaRegistrum uma vez por semana.

Apesar da importância e necessidade destas medidas, creio que a pandemia representou, de certa forma, uma ameaça externa ao meu estágio. Considero que, por vezes, um regime presencial, poderia permitir uma maior prontidão no esclarecimento de dúvidas, assim como uma maior clareza nas explicações sobre determinados assuntos.

Independentemente desta adversidade, a utilização da ferramenta *Microsoft Teams*[®] facilitou bastante a comunicação com os colaboradores da empresa, que se encontravam sempre disponíveis para me ensinar e apoiar e que sempre esclareceram as minhas questões da melhor forma, permitindo que a minha aprendizagem não fosse prejudicada.

Embora a pandemia tenha constituído um grande obstáculo, sei que a PhaRegistrum colocou sempre a saúde em primeiro lugar, e estou muito grata por me ter dado a oportunidade de realizar este estágio que se tornou numa experiência muito enriquecedora.

4. Considerações Finais

Até então, a atividade do farmacêutico na área da Indústria Farmacêutica, do ponto de vista prático, era, para mim, uma realidade desconhecida. No entanto, a realização deste estágio permitiu-me ter um primeiro contacto com este setor e adquirir vários conhecimentos não abordados no plano curricular do curso. Isto tornou-se, sem dúvida, determinante para facilitar a minha transição para o mercado de trabalho e melhorar o meu desempenho profissional.

Em relação aos Assuntos Regulamentares e à Farmacovigilância, pude confirmar que são duas áreas fundamentais no ciclo de vida do medicamento, que exigem conhecimentos multidisciplinares, capacidade de análise, bem como uma adaptação e atualização constantes.

Posso afirmar que o meu percurso pela PhaRegistrum superou as minhas expectativas, uma vez que se revelou uma experiência muito positiva, gratificante e enriquecedora tanto a nível pessoal como a nível académico e profissional. Sinto que este estágio foi uma oportunidade única de aprendizagem que me permitiu desenvolver diversas valências.

Terminado o presente relatório, gostaria de sublinhar a importância dos protocolos criados pela FFUC, que oferecem aos estudantes a oportunidade de realizarem um estágio curricular na área da Indústria Farmacêutica.

Por fim, resta-me agradecer não só à FFUC, por tornar possível a realização deste estágio, mas também à equipa da PhaRegistrum, por toda esta experiência e pelo apoio prestado.

5. Referências Bibliográficas

1. PhaRegistrum – Consultoria Farmacêutica e Técnica, Lda. - **Sobre a PhaRegistrum**. [Acedido a 10 de abril de 2021]. Disponível na internet: <https://pharegistrum.com/sobre>
2. INFARMED, I.P. - **SIDM Sistema de Informação para Dispositivos Médicos – Manual de Utilizador**. [Acedido a 16 de abril de 2021]. Disponível na internet: <http://extranet.infarmed.pt/Docshelp/externo/SIDM/manual/ManualUtilizador.pdf>
3. Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) - **Suplementos Alimentares**. [Acedido a 16 de abril de 2021]. Disponível na internet: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/>
4. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia - **Regulamento (CE) n. o 1924/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de Dezembro de 2006, relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos**. Jornal Oficial da União Europeia. L 404, (2006). [Acedido a 22 de abril de 2021]. Disponível na internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:02006R1924-20141213>
5. Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) - **Procedimento de Notificação de Suplementos Alimentares**. [Acedido a 16 de abril de 2021]. Disponível na internet: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/procedimento-de-notificacao-de-suplementos-alimentares/>
6. European Medicines Agency - **Product-information templates – Human**. [Acedido a 1 de maio de 2021]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/product-information-templates-human>
7. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare - **STANDARD TERMS**. [Acedido a 1 de maio de 2021]. Disponível na internet: <https://standardterms.edqm.eu/>
8. INFARMED, I.P. - **Norma Orientadora para Aceitação de Nomes de Medicamentos, Deliberação n.º 144/CD/2012**. Versão 02. (2012). [Acedido a 9 de julho de 2021]. Disponível na internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/144_DAM_91.pdf/ac058934-65cb-4cfd-b82f-9c9290fb2d31

9. European Medicines Agency - **Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure**. Rev. 6. (2014). [Acedido a 9 de julho de 2021]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-acceptability-names-human-medicinal-products-processed-through-centralised-procedure>
10. Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, Estatuto do Medicamento**. Legislação Farmacêutica Compilada. (2006) [Acedido a 9 de julho de 2021]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f
11. European Medicines Agency - **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products**. Rev 2. (2017). [Acedido a 17 de maio de 2021]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf
12. INFARMED, I.P. - **Implementação dos novos regulamentos de DM e DIV**. [Acedido a 9 de julho de 2021]. Disponível na internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/implementacao-dos-novos-regulamentos-de-dm-e-div>

PARTE III

Monografia

“REGISTO DE MEDICAMENTOS NO EEE: AUTORIZAÇÃO DAS VACINAS CONTRA A COVID-19”

Sob orientação do Professor Doutor João José Martins Simões de Sousa.

Lista de Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CAT	<i>Committee for Advanced Therapies</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CMDh	<i>Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
COVID-ETF	<i>COVID-19 EMA pandemic Task Force</i>
CP	<i>Centralised Procedure</i>
DCP	<i>Decentralised Procedure</i>
EEA	<i>European Economic Area</i>
EEE	Espaço Económico Europeu
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMEA	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>
EMEs	Estados-Membros envolvidos
EMR	Estado-Membro de referência
EU	<i>European Union</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
MA	<i>Marketing Authorisation</i>
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
MRP	<i>Mutual Recognition Procedure</i>
NP	<i>National Procedure</i>
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAS	<i>Post-Authorisation Studies</i>
PASS	<i>Post-Authorisation Safety Studies</i>
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SAWP	<i>Scientific Advice Working Party</i>
UE	União Europeia

Resumo

Um medicamento só pode ser comercializado na União Europeia (UE) quando uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tiver sido emitida pela autoridade competente de um Estado-Membro ou pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Neste último caso, os medicamentos são autorizados através de um Procedimento Centralizado, que resulta numa única AIM válida para todo o mercado da UE.

O Procedimento Centralizado é obrigatório, por exemplo, perante emergências de saúde pública, como a atual pandemia de COVID-19, para a autorização de medicamentos e vacinas promissoras. No entanto, em tal situação de emergência, torna-se necessário agilizar os processos e reduzir os prazos de avaliação e aprovação dos medicamentos.

Diversas agências reguladoras dispõem de mecanismos de autorização de medicamentos para situações de emergência, utilizando vias de revisão e de aprovação aceleradas. Ao mesmo tempo, estas mantêm elevados padrões de qualidade, eficácia e segurança, assegurando que os medicamentos apenas são aprovados depois de uma avaliação científica ter demonstrado que os seus benefícios superam os seus riscos. Para além disso, para as vacinas contra a COVID-19, existe uma mobilização de recursos extra para auxiliar na monitorização da segurança e na gestão de riscos durante as campanhas de vacinação.

Esta monografia tem como principal objetivo descrever de que forma os medicamentos são registados no Espaço Económico Europeu (EEE), com foco na avaliação e aprovação aceleradas das vacinas contra a COVID-19, bem como na sua monitorização pós-comercialização. Serão, também, abordadas algumas vias regulatórias através das quais estas vacinas têm obtido aprovação rápida por diversas agências reguladoras fora da UE.

Palavras-chave: COVID-19, Vacinas, Avaliação, Autorização de Introdução no Mercado.

Abstract

A medicine can only be commercialised in the European Union (EU) when a Marketing Authorisation (MA) has been issued by the competent authority of a Member State or by the European Medicines Agency (EMA). In this last case, medicines are authorised through a Centralised Procedure, which results in a single MA valid for the entire EU market.

The Centralised Procedure is mandatory, for example, in case of public health emergencies, such as the current pandemic of COVID-19, for the authorisation of promising medicines and vaccines. However, in such an emergency situation, it is necessary to expedite the processes and reduce the timelines for the evaluation and approval of medicines.

Several regulatory agencies have mechanisms in place to authorise medicines for emergency situations, using accelerated review and approval pathways. At the same time, they maintain high standards of quality, efficacy and safety, ensuring that medicines are approved only after scientific evaluation has shown that their benefits outweigh their risks. In addition, for the COVID-19 vaccines, there is an extra resource mobilisation to assist in safety monitoring and risk management during vaccination campaigns.

The main objective of this monograph is to describe how medicines are registered in the European Economic Area (EEA), focusing on accelerated assessment and approval of the COVID-19 vaccines, as well as their post-marketing monitoring. Some regulatory pathways through which these vaccines have been receiving fast-track approval by several regulatory agencies outside the EU will also be addressed.

Keywords: COVID-19, Vaccines, Evaluation, Marketing Authorization.

I. Introdução

De acordo com a Diretiva 2001/83/CE ⁽¹⁾, que foi transposta para a legislação portuguesa pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, medicamento é *“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”*. ⁽²⁾

A progressiva evolução científica e tecnológica, em conjunto com acontecimentos históricos trágicos relacionados com medicamentos, criou a necessidade de impor restrições à colocação de medicamentos no mercado. Para tal, a legislação farmacêutica da UE veio estabelecer normas para garantir a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos. ^(3,4)

Em 1965, com a publicação da Diretiva 65/65/CE, que define que *“nenhuma especialidade farmacêutica pode ser colocada no mercado de um Estado-membro sem que uma autorização tenha sido previamente concedida pela autoridade competente deste Estado-membro”*⁽⁵⁾, surgiu o conceito de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), que estabelece em que termos a comercialização de um medicamento é autorizada na UE. ^(4,5)

De forma a harmonizar as ações de controlo efetuadas pelas Autoridades Competentes de cada Estado-membro, em 1995, o Regulamento (CEE) n.º 2309/93 instituiu a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (EMEA). Posteriormente, a sua designação foi alterada para Agência Europeia de Medicamentos (EMA), pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004. ^(3,6)

Com a publicação do Regulamento (CE) n.º 726/2004, a autorização de certos medicamentos passou a ter de ser concedida, obrigatoriamente, pela EMA, recorrendo a um Procedimento Centralizado, através do qual estes são aprovados em todo o Espaço Económico Europeu (EEE). Entre esses medicamentos encontram-se aqueles que recorrem a processos biotecnológicos, que incluem uma nova substância ativa ou se destinam a novas indicações terapêuticas específicas que ainda não tenham obtido autorização na UE, e compreendem, por exemplo, medicamentos ou vacinas inovadores destinados a situações de emergência de saúde pública, como a atual pandemia de COVID-19. ⁽⁷⁾

Para o procedimento centralizado poder ser aplicável à autorização das vacinas contra a COVID-19, os seus prazos têm de ser drasticamente acelerados. Para isso, é necessário que a EMA e as várias agências reguladoras de todo o mundo implementem procedimentos de revisão rápidos para permitirem avaliações aceleradas dos pedidos e acelerarem o processo

de aprovação, garantindo, ao mesmo tempo, pareceres científicos sólidos e os mesmos padrões elevados de qualidade, eficácia e segurança que qualquer outro medicamento. ^(8,9)

2. Autorização de Introdução no Mercado

A legislação farmacêutica da UE estabelece normas para garantir a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos e tem como principal objetivo a proteção da saúde pública. Não obstante, este objetivo deve ser alcançado através de meios que não prejudiquem o desenvolvimento da indústria farmacêutica e a livre circulação de medicamentos no EEE. ⁽⁴⁾

Um medicamento só pode ser comercializado no EEE quando uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tiver sido emitida pela autoridade competente de um Estado-Membro, ou quando uma autorização tiver sido concedida, para toda a UE, pela EMA. ⁽⁴⁾

Cada AIM está associada a um titular de AIM, que deve estar estabelecido no EEE (27 Estados-Membros da UE e Noruega, Islândia e Liechtenstein). ⁽⁴⁾ Esse titular é responsável pela introdução do medicamento no mercado, quer esta seja feita pelo próprio ou por um representante designado para o efeito, sendo que tal designação não isenta o titular da sua responsabilidade jurídica. ^(1,7)

A decisão de concessão de uma AIM tem como principal objetivo a proteção da saúde pública, devendo basear-se exclusivamente em critérios científicos objetivos de qualidade, eficácia e segurança terapêuticas do medicamento. ⁽²⁾ Os requisitos e procedimentos de AIM estão estabelecidos na Diretiva 2001/83/CE e no Regulamento (CE) n.º 726/2004. ⁽¹⁰⁾

Uma AIM estabelece em que termos a comercialização de um medicamento é autorizada na UE e é composta por uma decisão que concede a AIM, emitida pela autoridade competente, e um dossiê técnico com os dados apresentados pelo requerente de acordo com a legislação aplicável. ⁽⁴⁾

As AIMS concedidas na UE são válidas por cinco anos, ao fim dos quais podem ser renovadas tendo em consideração uma reavaliação da relação benefício-risco do medicamento. ⁽⁴⁾ Após renovação, a AIM é válida por um período ilimitado, a não ser que a Comissão Europeia ou a autoridade nacional competente entenda que, por razões justificadas relacionadas com a farmacovigilância, nomeadamente a exposição de um número insuficiente de doentes ao medicamento, é necessário proceder a uma renovação adicional de cinco anos. ^(1,7)

A recusa de autorização de introdução no mercado por parte da UE constitui uma proibição de introdução do medicamento no mercado em toda a UE. ⁽⁷⁾

Na UE, existem quatro tipos de procedimentos para a obtenção de uma AIM. Os medicamentos podem ser autorizados, pela Comissão Europeia, através do **Procedimento**

Centralizado (CP), ou, pelas Autoridades Nacionais Competentes, através do **Procedimento Nacional (NP)**, do **Procedimento Descentralizado (DCP)**, ou do **Procedimento de Reconhecimento Mútuo (MRP)**.⁽¹⁰⁾

O Procedimento Centralizado, o Procedimento de Reconhecimento Mútuo e o Procedimento Descentralizado constituem o **Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos** e decorrem de forma concentrada entre os Estados-Membros.⁽¹¹⁾

2.1. Procedimento Nacional

O Procedimento Nacional é utilizado quando se pretende que um medicamento seja aprovado para comercialização apenas num Estado-Membro, podendo, também, ser utilizado quando o objetivo é obter uma AIM para posterior submissão de um MRP.^(3,12)

Para a obtenção de uma AIM nacional, deve ser apresentado um pedido à Autoridade Competente do Estado-Membro em questão. As Autoridades Competentes de cada Estado-Membro são responsáveis pela concessão de AIMs para medicamentos a comercializar nos respetivos mercados, com a exceção dos medicamentos autorizados ao abrigo do Procedimento Centralizado.⁽⁴⁾

2.2. Procedimento Descentralizado e de Reconhecimento Mútuo

Tanto o Procedimento Descentralizado (DCP) como o Procedimento de Reconhecimento Mútuo (MRP) têm por base a cooperação entre as Autoridades Competentes dos Estados-Membros da UE.⁽⁴⁾ Assim, caso já exista uma AIM para um determinado medicamento, num país da UE, e o titular pretenda obter uma AIM, para o mesmo medicamento, noutra Estado-Membro, a avaliação efetuada pelo primeiro Estado-Membro poderá ser reconhecida pelo outro, através do MRP. Por outro lado, se um medicamento ainda não tiver uma AIM em nenhum Estado-Membro da UE, um pedido de AIM pode ser apresentado simultaneamente em vários Estados-Membros, para uma avaliação comum, recorrendo ao DCP.⁽³⁾

Quando um titular de AIM pretende submeter um pedido por MRP, deve solicitar ao Estado-Membro de referência (EMR) que elabore um relatório de avaliação sobre o medicamento ou que o atualize, caso este já exista.⁽¹⁾

Para a submissão de um pedido por DCP, o requerente solicitará a um Estado-Membro que atue como EMR e que prepare um projeto de relatório de avaliação, um projeto de Resumo das Características do Medicamento (RCM), de rotulagem e de folheto informativo.⁽¹⁾

O relatório de avaliação, assim como o RCM, a rotulagem e o folheto informativo aprovados, no caso do MRP, ou os respetivos projetos, no caso do DCP, são enviados aos Estados-Membros envolvidos (EMEs) e ao requerente. Após receção destes documentos, os EMEs aprovam os mesmos e comunicam este facto ao EMR, que, por sua vez, constata o acordo geral e encerra o procedimento, dando conhecimento ao requerente. ⁽¹⁾

Posteriormente, cada Estado-Membro envolvido toma uma decisão em conformidade com o relatório de avaliação e os restantes documentos aprovados, sendo concedidas as AIMs nacionais. ⁽¹⁾

No caso de um Estado-membro se recusar a reconhecer a AIM nacional original, a questão será encaminhada para o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado - Medicamentos de Uso Humano (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human* ou CMDh), que deverá chegar a um consenso. Caso não exista um consenso, o procedimento é submetido, para arbitragem, ao Comité de Medicamentos de Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*) da EMA, sendo o seu parecer transmitido à Comissão Europeia. ⁽¹³⁾

Durante todo o ciclo do medicamento, é mantida uma harmonização com base no Regulamento (CE) n.º 1234/2008 relativo à análise das alterações dos termos das AIMs, sendo as AIMs obtidas através destes procedimentos renovadas em conjunto e as alterações efetuadas têm que ser submetidas às Autoridades de todos os EMEs. ^(3,4)

2.2.1. Procedimento de Reconhecimento Mútuo

O MRP, introduzido pela Diretiva 2001/83/CE, baseia-se no reconhecimento, por um ou mais EMEs, de uma AIM nacional já existente, concedida pelo EMR. ⁽¹³⁾

Para ser elegível para o Procedimento de Reconhecimento Mútuo, é necessário que o medicamento já possua uma AIM válida num país da UE. ⁽¹³⁾ Portanto, o primeiro passo é a obtenção de AIM num Estado-Membro, designado por Estado-Membro de referência (EMR), que efetua a primeira avaliação e autoriza o medicamento a nível nacional. Esta autorização constitui a base do pedido a submeter noutros Estados-Membros, os EMEs. ⁽¹²⁾

Para a obtenção de uma AIM através do MRP, o requerente deve apresentar, em todos os Estados-Membros em questão, um pedido baseado num processo idêntico, devendo tal pedido incluir cópias de todas as autorizações previamente obtidas noutros Estados-Membros, bem como uma lista dos EMEs. No final do MRP, é obtida uma nova AIM nacional nos EMEs. ^(1,4)

2.2.2. Procedimento Descentralizado

O Procedimento Descentralizado foi introduzido pela Diretiva 2004/27/CE e pode ser utilizado caso o medicamento em questão ainda não disponha de uma AIM em nenhum Estado-Membro da UE e não seja abrangido pelo âmbito obrigatório do Procedimento Centralizado.⁽¹³⁾

Este procedimento permite a avaliação comum de um pedido de AIM apresentado em vários Estados-Membros, de forma simultânea, sendo que um deles assumirá a liderança na avaliação do pedido, como EMR, e procederá à elaboração de um relatório de avaliação do medicamento.⁽¹³⁾ Todos os outros EMEs comentarão esse relatório, que será atualizado quando relevante.⁽¹²⁾

O requerente deve garantir que o dossiê e toda a documentação apresentada são idênticos em todos os EMEs. No final do procedimento, caso haja uma decisão positiva, é emitida uma AIM nacional no EMR e nos EMEs.⁽⁴⁾

2.3. Procedimento Centralizado

O procedimento centralizado foi introduzido pelo Regulamento (CEE) n.º 2309/93 e é regido pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004, que estabelece procedimentos da UE de autorização, fiscalização e farmacovigilância para os medicamentos abrangidos pelo seu âmbito, e institui uma Agência Europeia de Medicamentos (EMA).^(7,14)

Este procedimento resulta numa única AIM que é válida para todo o mercado da UE, o que significa que o medicamento pode ser comercializado em todos os Estados-Membros (27 estados-membros da UE e Noruega, Liechtenstein e Islândia) e confere, em todos eles, os mesmos direitos e obrigações que uma AIM concedida pelo próprio Estado-Membro.^(4,7)

Os requerentes que pretenderem comercializar um medicamento recorrendo ao procedimento centralizado devem submeter o seu pedido de AIM diretamente à EMA.⁽¹⁵⁾ A avaliação científica do pedido é efetuada a nível do Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA, que é responsável pela emissão dos pareceres referentes a quaisquer questões relativas à concessão, alteração, suspensão ou revogação de AIMs de medicamentos para uso humano, assim como questões relacionadas com a farmacovigilância.^(4,7)

O CHMP emite um parecer científico sobre se o medicamento deverá ou não ser autorizado e este parecer é, então, enviado à Comissão Europeia, que tem a última palavra na concessão de AIMs na UE. Um parecer favorável é acompanhado de um projeto de RCM, do folheto informativo e do texto proposto para a embalagem.^(14,15)

Após análise do parecer, a Comissão Europeia poderá emitir uma AIM juridicamente vinculativa em toda a UE, podendo o titular da AIM começar a comercializar o medicamento em todos os Estados-Membros. ⁽¹⁴⁾

Com a publicação do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Procedimento Centralizado passou a ser obrigatório para os seguintes medicamentos:

- Medicamentos desenvolvidos através de processos biotecnológicos (tecnologia do DNA recombinante, expressão controlada da codificação de genes para proteínas biologicamente ativas em procariotas e eucariotas incluindo células mamíferas transformadas, métodos de hibridoma e de anticorpos monoclonais);
- Medicamentos de terapia avançada (terapia com células somáticas, terapia genética ou produtos de engenharia de tecidos);
- Medicamentos para uso humano com uma substância ativa nova que não era autorizada na UE à data de entrada em vigor do Regulamento, e que se destinem ao tratamento de neoplasias, síndrome de imunodeficiência adquirida, doenças neurodegenerativas, diabetes, doenças autoimunes e outras disfunções imunitárias, bem como doenças virais. ⁽⁷⁾ Pode ser considerada uma substância ativa nova:
 - a. Uma substância ativa não autorizada previamente num medicamento na UE;
 - b. Um isómero ou mistura de isómeros, um complexo, um derivado ou um sal de uma substância química previamente autorizada num medicamento na UE, mas que difere significativamente da substância já autorizada em termos de segurança e/ou eficácia;
 - c. Uma substância biológica previamente autorizada num medicamento na UE, mas consideravelmente diferente no que diz respeito à segurança e/ou eficácia devido a diferenças na estrutura molecular, na natureza das matérias-primas ou no processo de fabrico;
 - d. Uma substância radiofarmacêutica que seja um radionuclídeo, ou um ligando ainda não autorizado em nenhum medicamento na UE, ou cujo o mecanismo de acoplamento para ligar a molécula ao radionuclídeo ainda não tenha sido autorizado na UE. ⁽⁴⁾

- Medicamentos órfãos. ⁽⁷⁾

Qualquer medicamento que não se enquadre no âmbito obrigatório do Procedimento Centralizado, pode ser sujeito a uma AIM concedida pela UE (âmbito opcional), caso:

- Contenha uma substância ativa nova não autorizada na UE até à data de entrada em vigor do Regulamento;

- O requerente demonstre que o medicamento constitui uma inovação terapêutica, técnica ou científica significativa, ou que a sua autorização apresenta interesse para a saúde pública a nível da UE. ⁽⁷⁾

3. Vias aceleradas de autorização de medicamentos

Com o objetivo de satisfazer as necessidades e expectativas dos doentes, e ter em conta o progresso científico e a inovação terapêutica, a EMA tem vindo a desenvolver diversos mecanismos alternativos que permitem um acesso mais rápido a novos medicamentos promissores, sem comprometimento da segurança dos pacientes, especialmente em áreas de necessidades médicas não satisfeitas e para doenças raras. Tais mecanismos incluem procedimentos de avaliação acelerada, destinados a medicamentos de elevado interesse terapêutico, e procedimentos que permitam a obtenção de autorizações temporárias sujeitas a certas condições a ser revistas anualmente. ^(16,17)

Estes processos têm vindo a promover uma transição da abordagem tradicional de autorização de introdução no mercado para uma abordagem adaptativa, havendo dois elementos que são tidos em conta: a redução do tempo necessário para a aprovação e a gestão da quantidade limitada de dados disponíveis. ⁽¹⁸⁾

A EMA tem várias medidas de apoio que podem facilitar e acelerar o desenvolvimento e o registo de medicamentos. Estas incluem, por exemplo, o aconselhamento científico, o procedimento de avaliação acelerada e os procedimentos de autorização condicional de introdução no mercado e de aprovação em circunstâncias excecionais. ^(17,19)

3.1. Aconselhamento Científico

Através do aconselhamento científico, as empresas podem receber orientações sobre os métodos e desenhos de estudo mais adequados para produzir evidências robustas sobre os benefícios e riscos de um medicamento, sobre como este funciona, sobre a sua segurança e sobre o seu processo de fabrico e controlos para estabelecer a sua qualidade. ⁽²⁰⁾

O aconselhamento científico ajuda a assegurar que são realizados os testes e estudos apropriados, para que nenhum problema em relação ao desenho dos estudos seja levantado durante a avaliação do pedido de AIM. ⁽²⁰⁾

3.2. Procedimento de Avaliação Acelerada

Em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 726/2004, quando é apresentado um pedido de AIM para um medicamento que apresenta um elevado interesse para a saúde

pública, em particular, se constituir uma inovação terapêutica, o requerente poderá pedir um procedimento de avaliação acelerada, devendo este pedido ser devidamente fundamentado.^(4,7)

Normalmente, a avaliação de um pedido de AIM, através do procedimento centralizado, pode demorar até 210 dias, excluindo os períodos de *clock-stop* em que o requerente tem de fornecer informações adicionais.⁽¹⁹⁾ Se o requerente apresentar justificação suficiente para uma avaliação acelerada e o pedido for aceite pelo CHMP, o prazo previsto para a avaliação do pedido pode ser reduzido para 150 dias.⁽⁷⁾

Em conformidade com a legislação da UE, um procedimento de avaliação acelerada pode ser utilizado, desde que o medicamento em questão apresente um elevado interesse para a saúde pública. Contudo, não existe uma definição única do que pode constituir um grande interesse de saúde pública. Tal deve ser devidamente justificado pelo requerente e a avaliação pelo CHMP deve ser efetuada caso a caso. A justificação poderá incluir argumentos como, por exemplo, o facto de o medicamento se destinar a necessidades médicas não satisfeitas, ou a manter e melhorar a saúde da população, nomeadamente, através da introdução de novos métodos de terapia ou da melhoria dos existentes. Um novo mecanismo de ação ou uma inovação técnica *per se* pode não representar necessariamente um argumento válido para justificar o grande interesse para a saúde pública.⁽¹⁶⁾

Antes da submissão de um pedido de avaliação acelerada, os requerentes devem procurar orientações da EMA, de modo a garantir o envio atempado do pedido.⁽¹⁹⁾

É recomendado que os requerentes solicitem uma reunião de pré-submissão, seis a sete meses antes da submissão do pedido, de forma a prepararem-se para a avaliação acelerada. Nesta reunião, estes podem discutir os detalhes do procedimento de avaliação acelerada com a EMA, com os relatores do CHMP e com outros comités envolvidos, como o Comité de Terapias Avançadas (*Committee for Advanced Therapies - CAT*) ou o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*).⁽¹⁹⁾

Após receção do pedido, os relatores elaboram uma nota informativa com as suas recomendações relativamente à avaliação acelerada.⁽¹⁹⁾

O CHMP tomará uma decisão sobre o pedido de avaliação acelerada com base no pedido, nas justificações apresentadas e nas recomendações dos relatores, e, caso necessário, pode solicitar esclarecimentos ao requerente.⁽¹⁶⁾ Essa decisão não terá impacto sobre o eventual parecer do CHMP sobre se uma AIM deverá ou não ser concedida.⁽¹⁹⁾

As conclusões do CHMP serão comunicadas ao requerente e os motivos para a aceitação ou rejeição do pedido serão, também, resumidos no seu relatório de avaliação final.⁽¹⁹⁾

3.3. Autorização Condicional de Introdução no Mercado

Geralmente, antes da obtenção de uma AIM, são necessários estudos aprofundados que garantam a qualidade, eficácia e segurança do medicamento. Porém, em situações em que existe interesse para a saúde pública e capacidade de resposta a necessidades médicas não satisfeitas, poderá ser necessário conceder uma AIM com base em dados menos completos do que os normalmente exigidos. Para esse efeito, poderá ser utilizada uma “autorização condicional de introdução no mercado”, desde que o medicamento em causa se enquadre numa das seguintes categorias: medicamentos destinados ao tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças gravemente debilitantes ou potencialmente fatais, medicamentos destinados a situações de emergência de saúde pública, ou medicamentos órfãos. ⁽²¹⁾

Ainda que os dados em que se baseia uma autorização condicional possam ser menos completos, a relação benefício-risco deverá ser positiva e as vantagens para a saúde pública resultantes da disponibilidade imediata do medicamento devem superar o risco inerente ao facto de serem necessários dados adicionais. ⁽²¹⁾

Previamente à submissão de um pedido de AIM, o requerente poderá solicitar aconselhamento à EMA, de forma a perceber se um medicamento se insere numa das categorias supramencionadas e se cumpre o requisito relativo à resposta às necessidades médicas não satisfeitas. ⁽²¹⁾

Uma autorização condicional pode ser solicitada pelo requerente ou proposta pelo CHMP. O requerente é convidado a notificar a EMA sobre a sua intenção de solicitar uma autorização condicional, antes da apresentação do pedido de AIM, e pode apresentar um pedido de autorização condicional de introdução no mercado aquando do pedido de AIM. Esse pedido deverá ser acompanhado de uma justificação detalhada que demonstre que o medicamento é abrangido pelo âmbito de aplicação do Regulamento (CE) n.º 507/2006, relativo à autorização condicional de introdução no mercado, e que são cumpridos os requisitos necessários para este tipo de autorização. ⁽¹⁶⁾

Uma autorização condicional poderá ser concedida caso o CHMP considere que é provável que o requerente venha a ser capaz de fornecer os dados clínicos completos, que haverá resposta às necessidades médicas não satisfeitas e que as exigências relativamente à relação benefício-risco poderão ser cumpridas. ⁽²¹⁾

Uma vez concedida uma autorização condicional, o titular deverá cumprir obrigações específicas dentro de prazos definidos. ⁽²²⁾ Essas obrigações específicas podem incluir a conclusão de estudos clínicos em curso ou a realização de novos estudos, de modo a fornecer dados clínicos completos que confirmem que a relação benefício-risco é positiva, a esclarecer

quaisquer dúvidas quanto à qualidade, segurança e eficácia do medicamento, bem como fornecer dados complementares. Poderão, ainda, ser impostas obrigações específicas relativamente à recolha de dados de farmacovigilância. ^(16,21)

Esta autorização tem validade de um ano e poderá ser renovada anualmente, devendo o pedido de renovação ser apresentado à EMA pelo menos seis meses antes de a autorização expirar, este pedido deve ser acompanhado de um relatório intercalar sobre o cumprimento das obrigações específicas a que a autorização está sujeita. ⁽²¹⁾

A autorização condicional de introdução no mercado é aplicável apenas ao procedimento centralizado e este tipo de pedido pode ser submetido a um procedimento de avaliação acelerada. ^(4,21)

Assim que o titular da AIM cumprir com as obrigações específicas relativas à conclusão dos estudos clínicos e à recolha de dados de farmacovigilância, e os dados completos confirmarem que os benefícios continuam a superar os riscos, uma autorização condicional de introdução no mercado pode ser convertida numa AIM normal, deixando de estar sujeita a essas obrigações. ⁽²²⁾

3.4. Autorização Concedida em Circunstâncias Excepcionais

Em circunstâncias excepcionais, na ausência de dados completos, uma AIM pode ser concedida sob determinadas condições. Um requerente poderá obter uma autorização concedida em circunstâncias excepcionais desde que consiga demonstrar que não é capaz de fornecer dados completos sobre a eficácia e a segurança do medicamento em condições normais de utilização, porque o mesmo se destina ao tratamento de uma doença rara, ou porque a recolha de dados completos não é ética ou não é possível. A manutenção da AIM depende da reavaliação anual dessas condições. ^(7,22)

Com uma autorização concedida em circunstâncias excepcionais, o requerente fica obrigado a introduzir procedimentos específicos, nomeadamente no que diz respeito à segurança do medicamento, à notificação às autoridades competentes de qualquer incidente relacionado com a sua utilização e às medidas a tomar caso ocorram incidentes. ⁽²³⁾

Ao contrário da autorização condicional de introdução no mercado, que é concedida antes de todos os dados estarem disponíveis, com base na probabilidade de o requerente fornecer esses dados dentro de um prazo estabelecido para que seja possível a sua conversão numa AIM normal, uma autorização em circunstâncias excepcionais pode ser concedida quando não é possível a obtenção de dados completos mesmo após a autorização. Este tipo de autorização, geralmente, não permite a conversão numa AIM padrão. ⁽²²⁾

A obtenção de uma autorização concedida em circunstâncias excepcionais é possível, tanto no procedimento centralizado, como nos procedimentos nacional, descentralizado e de reconhecimento mútuo. ⁽⁴⁾

4. Aprovação das vacinas contra a COVID-19 na UE

A pandemia de COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), causada pela propagação do novo coronavírus SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* ou síndrome respiratória aguda grave - coronavírus 2), afetou a saúde de milhões de pessoas a nível mundial. Embora a pandemia seja, principalmente, uma crise de saúde pública, as suas consequências são muito mais vastas, com um elevado impacto a nível económico e social em todo o mundo. ⁽⁸⁾

O desenvolvimento de vacinas para proteger a população de infeções sintomáticas por SARS-CoV-2 tem representado a única ferramenta viável para combater a propagação da doença. ⁽²⁴⁾ No entanto, dada a escala global e a urgência desta crise de saúde pública, a disponibilização de milhões de doses de vacinas seguras e eficazes, num curto período de tempo, apresenta desafios a nível do desenvolvimento, avaliação, fabrico, distribuição e monitorização pós-comercialização. ⁽²⁵⁾

Esta urgente necessidade de vacinas impôs uma enorme pressão, não só sobre as empresas farmacêuticas, mas também sobre as agências reguladoras, que têm como função garantir a qualidade, eficácia e segurança das novas vacinas contra a COVID-19 desenvolvidas sob circunstâncias extraordinárias e sem precedentes. Para enfrentar este desafio, garantindo a segurança e eficácia das novas vacinas durante os estudos clínicos e a sua utilização pós-autorização, os requisitos e procedimentos regulamentares existentes para as vacinas tiveram de ser estratégica e cuidadosamente adaptados, de modo a permitir uma aprovação acelerada, sem comprometimento do rigor da avaliação regulamentar e científica. ⁽⁸⁾

O desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz é um processo altamente complexo que, geralmente, necessita de vários anos de etapas de avaliação pré-clínicas e clínicas e requer aprovações regulatórias estritas antes de poder ser fabricada em larga escala e distribuída. ⁽²⁶⁾

Com o apoio das atividades articuladas de investigadores, fabricantes e agências reguladoras, a necessidade urgente de contramedidas eficazes permitiu o desenvolvimento e a aprovação das vacinas contra a COVID-19 de uma forma rápida e flexível sem precedentes, em menos de um ano. ⁽⁸⁾ As agências reguladoras demonstraram uma agilidade regulatória significativa, utilizando vias de revisão e de aprovação aceleradas e mantendo, ao mesmo tempo, elevados padrões de qualidade, eficácia e segurança. ⁽²⁷⁾ Várias autoridades

competentes concederam autorizações condicionais de introdução no mercado ou autorizações de uso de emergência das vacinas. ⁽²⁸⁾

Apesar da urgência em obter uma vacina, é fundamental que qualquer decisão regulamentar relativa à sua autorização se apoie em dados suficientemente sólidos para garantir a sua eficácia e a segurança da população. O quadro regulamentar da UE prevê flexibilidades regulamentares para responder a situações de urgência, assegurando, simultaneamente, um elevado grau de proteção. ⁽²⁹⁾

4.1. Desenvolvimento acelerado de vacinas numa emergência de saúde pública

Em colaboração com os comités científicos responsáveis e a Comissão Europeia, a EMA está a utilizar procedimentos rápidos com o objetivo de facilitar o desenvolvimento, a avaliação científica, a aprovação e a monitorização de tratamentos e vacinas para a COVID-19 na UE. ^(30,31)

Um grupo dedicado - *COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF)* -, que reúne os principais especialistas de toda a rede europeia reguladora de medicamentos, foi criado pela EMA para garantir uma resposta rápida e coordenada à pandemia. Este grupo coordena e permite uma ação regulatória acelerada no desenvolvimento, autorização e monitorização da segurança dos medicamentos e vacinas destinados ao tratamento e prevenção da COVID-19. ^(9,31)

A COVID-ETF fornece aconselhamento científico relativamente aos ensaios clínicos e ao desenvolvimento de medicamentos para a COVID-19 quando o aconselhamento científico formal ainda não é possível e uma “revisão contínua” dos dados enviados pelos requerentes, de modo a acelerar a avaliação de vacinas promissoras. ^(9,31)

Diversas abordagens podem ser utilizadas de modo a reduzir os prazos de desenvolvimento, incluindo a mobilização de mais recursos humanos de forma simultânea, para analisar os resultados dos estudos de forma mais rápida e desenhar os próximos passos em termos de recursos, financiamento e estratégia regulatória, e a combinação de fases de ensaios clínicos ou a realização de alguns estudos em paralelo, quando for seguro fazê-lo. ⁽³¹⁾

Algumas empresas começaram a produzir as vacinas previamente à obtenção de uma AIM, o que permitiu que, assim que fossem autorizadas, as doses estivessem prontas para ser distribuídas com rapidez suficiente para responder às necessidades. ⁽³¹⁾

A rede europeia reguladora de medicamentos agilizou a aprovação de novas linhas de fabrico e novos locais de fabrico para estas vacinas. Além disso, os requisitos de rotulagem e

embalagem da UE também foram tornados mais flexíveis para as vacinas contra a COVID-19, de modo a permitir a sua implementação mais rápida. ⁽³¹⁾

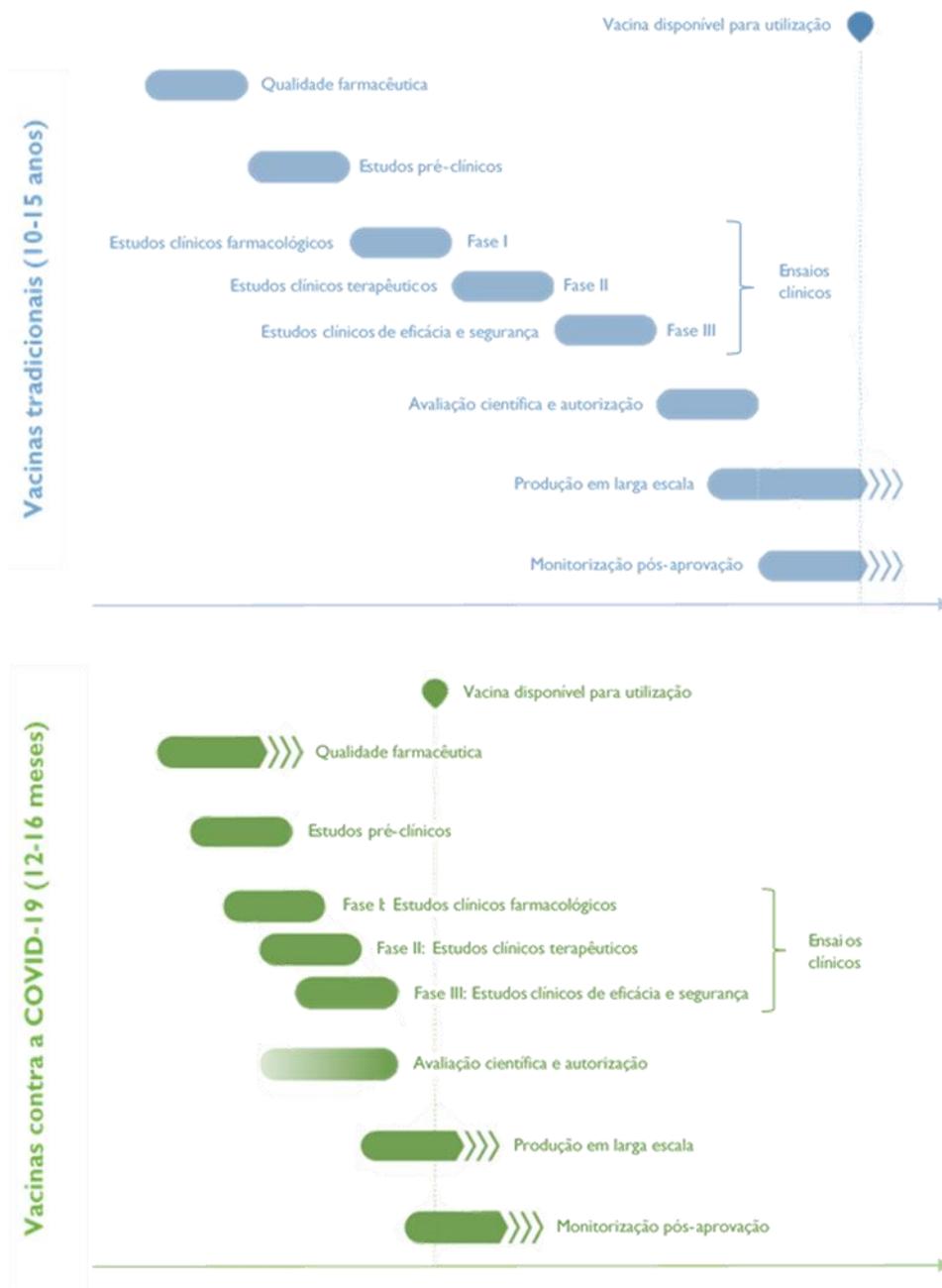


Figura I - Comparação do cronograma das vacinas tradicionais com o das vacinas contra a COVID-19. Adaptado de ⁽³¹⁾.

4.1.1. Apoio durante a pesquisa e desenvolvimento

O desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 está a ser acelerado globalmente através da aplicação do vasto conhecimento sobre a produção de vacinas adquirido com as vacinas já existentes. ⁽³¹⁾

Para as vacinas em desenvolvimento, nas fases iniciais e/ou antes da apresentação de um pedido de AIM, para além de uma consulta informal com a sua *Task Force* COVID-ETF, a EMA disponibiliza um procedimento de aconselhamento científico rápido. ⁽³¹⁾

Aconselhamento científico rápido

Tal como referido anteriormente, o aconselhamento científico ajuda a assegurar que são realizados os estudos apropriados, para que nenhum problema em relação ao desenho dos estudos seja levantado durante a avaliação do pedido de AIM. ⁽²⁰⁾

O aconselhamento científico rápido segue os princípios gerais do aconselhamento científico padrão, mas com adaptações para acelerar o processo. ⁽³²⁾ No contexto da COVID-19, o aconselhamento científico é gratuito e o tempo necessário é reduzido para um máximo de 20 dias, em comparação com o período normal de 40 a 70 dias. ⁽²⁰⁾

A robustez científica do aconselhamento é assegurada pelo Grupo de Trabalho de Aconselhamento Científico (*Scientific Advice Working Party - SAWP*) e pelo CHMP, e enriquecida com conhecimentos adicionais por parte da COVID-ETF. ⁽³²⁾

Este mecanismo acelerado exige que os requerentes submetam dossiês bem preparados à EMA, continuando esta a incentivar as empresas que desenvolvem vacinas ou terapêuticas contra a COVID-19 a entrarem em contato o mais rapidamente possível, para discutirem as suas estratégias de geração de evidências. Consoante a maturidade do desenvolvimento, terão lugar as primeiras discussões sobre os mecanismos de aceleração do desenvolvimento e da aprovação, havendo prioridade para as propostas mais relevantes. ⁽²⁰⁾

4.2. Procedimentos de avaliação e aprovação

Perante a pandemia de COVID-19, a EMA e as autoridades competentes da UE estão a redirecionar recursos para agilizar os processos e reduzir os calendários de avaliação das vacinas. A legislação farmacêutica da UE assegura que as vacinas apenas são aprovadas depois de uma avaliação científica ter demonstrado que os seus benefícios superam os seus riscos. ⁽³¹⁾

A EMA e a Comissão Europeia têm vindo a aplicar as disposições da legislação da UE destinadas a situações de emergência, implementando procedimentos de revisão rápidos para permitir avaliações aceleradas dos pedidos e acelerar o processo de aprovação, garantindo, ao mesmo tempo, pareceres científicos sólidos e os mesmos padrões elevados de qualidade, eficácia e segurança que qualquer outro medicamento. ^(9,33)

De acordo com a legislação farmacêutica da UE, o prazo padrão para a avaliação de um medicamento, através do Procedimento Centralizado, é de, no máximo, 210 dias ativos. No entanto, os pedidos de AIM para medicamentos destinados ao tratamento ou prevenção da

COVID-19 serão tratados de forma rápida, através dos procedimentos de Revisão Contínua ou de Avaliação Acelerada. ⁽³¹⁾

A chave para agilizar os processos de avaliação é, principalmente, a Revisão Contínua, que permite que a EMA avalie os dados de medicamentos ou vacinas promissores à medida que se tornam disponíveis, ao invés de esperar até à conclusão de todos os testes para iniciar a avaliação. ⁽³³⁾

Na UE, a maioria das vacinas contra a COVID-19 está a ser avaliada pela EMA, recorrendo à Revisão Contínua, e a obter uma Autorização Condicional de Introdução no Mercado, através do procedimento centralizado, que é obrigatório para qualquer vacina que utilize processos biotecnológicos. ⁽³¹⁾

4.2.1. Revisão Contínua (*Rolling review*)

O procedimento de revisão contínua, usado em caso de emergência de saúde pública, permite que a EMA avalie os dados, de forma contínua, à medida que se tornam disponíveis durante o processo de desenvolvimento, sem necessidade de esperar até que todos os pacotes de dados tenham sido compilados e todo o dossiê seja concluído, como geralmente acontece. Este procedimento permite acelerar a avaliação formal do pedido de AIM subsequente, mantendo os princípios de qualidade, de eficácia e de segurança. ^(8,20,31)

Em circunstâncias normais, todos os dados que sustentam um pedido de AIM devem ser fornecidos no início do procedimento de avaliação. No caso de uma revisão contínua, vários ciclos de revisão podem ser realizados durante a avaliação de um produto, conforme os dados vão surgindo, sendo que cada ciclo dura cerca de duas semanas, dependendo da quantidade de dados a avaliar. ⁽²⁰⁾

Num processo de revisão contínua, a EMA avalia os dados sobre a qualidade das vacinas, bem como os resultados de estudos laboratoriais. Além disso, também são analisados os resultados sobre a eficácia e os dados de segurança iniciais provenientes de ensaios clínicos de larga escala, à medida que se tornam disponíveis. ⁽³³⁾

Após a revisão contínua, no momento em que o CHMP considerar que o pacote de dados está suficientemente completo para apoiar a autorização, o requerente submete o pedido formal de AIM à EMA, que, após validação, será processado sob um cronograma reduzido. ⁽³²⁾

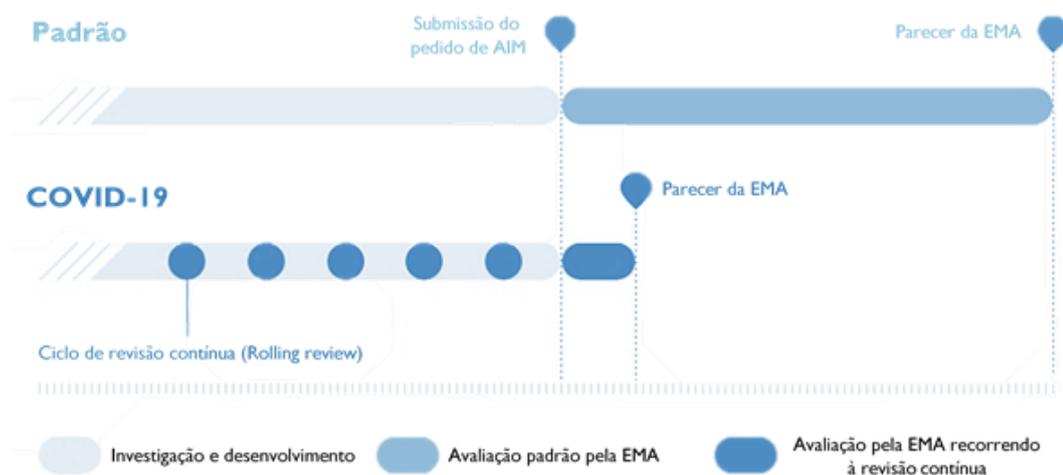


Figura 2 - Comparação do processo de avaliação padrão com a Revisão Contínua das vacinas contra a COVID-19. Adaptado de ⁽³¹⁾.

4.2.2. Avaliação Acelerada

Caso o requerente não pretenda utilizar a revisão contínua ou se não foi aceite para tal revisão, este poderá solicitar um procedimento de avaliação acelerada.

Neste caso, ao contrário da revisão contínua, a avaliação apenas será iniciada após validação de um pedido completo. ⁽³²⁾ Como referido anteriormente, este procedimento é utilizado para a avaliação de produtos com grande interesse para a saúde pública e permite a redução do tempo de revisão de 210 dias para menos de 150 dias. ⁽²⁰⁾

4.2.3. Aprovação rápida das vacinas contra a COVID-19

Na UE, as vacinas inovadoras são, habitualmente, autorizadas pela EMA recorrendo ao Procedimento Centralizado, através do qual a vacina é aprovada em todos os Estados-Membros da UE e Noruega, Islândia e Liechtenstein. ⁽⁸⁾

Em conformidade com a respetiva legislação (Diretiva 2001/83/CE e Regulamento (CE) n.º 726/2004), o procedimento centralizado é obrigatório quando, por exemplo, uma vacina recorre a processos biotecnológicos, inclui uma nova substância ativa ou se destina a novas indicações terapêuticas específicas que ainda não tenham obtido autorização na UE. Para este procedimento poder ser aplicável à autorização das vacinas contra a COVID-19, em tal situação de emergência, os seus prazos tiveram de ser drasticamente acelerados. ⁽⁸⁾

Numa situação de emergência de saúde pública, pode ser necessária a realização de ensaios clínicos num prazo mais curto do que o normal, limitando, assim, os dados disponíveis para a avaliação dos pedidos de AIM. ⁽²⁹⁾

O sistema regulamentar da UE, projetado para responder a este tipo de situações, possui uma flexibilidade significativa relativamente aos procedimentos de autorização e prevê um sistema de autorização condicional. ⁽²⁹⁾ Assim, uma vez concluída uma avaliação, a EMA pode recomendar uma autorização condicional de introdução no mercado, um tipo de aprovação rápida que pode ser utilizada para medicamentos que respondem a necessidades médicas não satisfeitas, particularmente, aqueles que se destinam a ser utilizados em situações de emergência. ⁽³¹⁾

Caso se recorra a este tipo de procedimento, a autorização inicial das vacinas basear-se-á em dados menos completos do que aconteceria numa AIM normal, em que todos os dados seriam apresentados antes de ser concedida a autorização. Contudo, uma autorização condicional requer a demonstração da qualidade, eficácia e segurança da vacina, bem como de uma relação benefício-risco positiva. Além disso, permite o fornecimento de dados adicionais pós-autorização, havendo a condição do titular de AIM fornecer esses dados como obrigações específicas, dentro de prazos definidos. Normalmente, estas obrigações específicas incluem estudos clínicos e, excepcionalmente, em contexto de emergência, estudos que forneçam mais garantias sobre a qualidade farmacêutica. ⁽³⁴⁾

Uma autorização condicional de introdução no mercado oferece uma estrutura controlada e robusta para assegurar que todos os controlos de farmacovigilância e de fabrico, bem como controlos de lote e outras obrigações pós-autorização, se aplicam de forma juridicamente vinculativa e são avaliados pelos comités científicos da EMA de forma contínua. Estes elementos garantem um elevado nível de proteção da população durante uma campanha de vacinação em massa. ⁽³⁴⁾

Para além de recorrer ao procedimento de autorização condicional, a Comissão Europeia reduzirá o tempo necessário para completar o processo de autorização, através da redução do período de consulta dos Estados-Membros e permitindo que a tradução dos documentos para as várias línguas da UE seja realizada após a concessão da autorização e não antes da mesma. ⁽²⁹⁾

Em abril de 2021, quatro vacinas contra a COVID-19 (duas vacinas de mRNA e duas que utilizam um vetor viral não-replicativo de adenovírus) tinham recebido uma Autorização Condicional de Introdução no Mercado na UE e três outras vacinas encontravam-se sob avaliação pela EMA. ⁽⁸⁾

4.3. Monitorização pós-comercialização

Assim como qualquer medicamento, as vacinas apresentam não só benefícios, mas também riscos. Mesmo que seja muito eficaz, nenhuma vacina é totalmente eficaz na prevenção de doenças ou completamente segura em todas as pessoas a quem é administrada. ⁽³¹⁾

Durante a fase de desenvolvimento de um medicamento, um número limitado de participantes é incluído nos ensaios clínicos que, por sua vez, decorrem por um período relativamente curto e em condições controladas. Desta forma, determinadas reações adversas, particularmente as raras ou muito raras, apenas surgem durante a utilização do medicamento na prática clínica, num elevado número de pessoas com diferentes características. Portanto, é essencial monitorizar a segurança e a eficácia de qualquer medicamento após a sua autorização. ⁽³⁵⁾ Para as vacinas contra a COVID-19, a legislação da UE exige que esta monitorização seja efetuada enquanto as mesmas são utilizadas na prática clínica. ⁽³¹⁾

O processo de monitorização da segurança e de gestão de riscos dos medicamentos é denominado de "farmacovigilância". ⁽³⁶⁾ As disposições legais relativas à farmacovigilância e as orientações desenvolvidas pela EMA, em colaboração com as autoridades nacionais competentes, estabelecidas nas Boas Práticas de Farmacovigilância, aplicam-se a todos os medicamentos autorizados na UE, incluindo as vacinas contra a COVID-19. ⁽³⁵⁾

Uma vez autorizadas, devido à enorme quantidade de pessoas a quem as vacinas são administradas, é esperado que surja uma grande quantidade de notificações de suspeitas de reações adversas e outros dados de segurança. Assim, de forma a salvaguardar a saúde pública, deve existir um sistema de farmacovigilância adequado em toda a UE, para recolher e notificar rapidamente informações sobre reações adversas durante as campanhas de vacinação. Além disso, é fundamental uma rápida avaliação de novas informações sobre a relação benefício-risco das vacinas, uma comunicação oportuna e um elevado nível de transparência. ^(35,37)

4.3.1. Monitorização padrão

A UE tem um sistema completo de farmacovigilância, que se aplica a todos os medicamentos, incluindo as vacinas contra a COVID-19, e garante a implementação de medidas para:

- fornecer aconselhamento para minimizar os riscos;
- reportar suspeitas de reações adversas;
- realização de estudos pós-autorização (PAS);
- detetar potenciais reações adversas;

- conduzir avaliações científicas rigorosas de todos os dados de segurança;
- introduzir atempadamente as ações de mitigação necessárias. ⁽³¹⁾

As autoridades competentes realizam estudos de segurança e eficácia após a autorização das vacinas e podem, também, exigir que um titular de AIM realize tais estudos como parte das condições de manutenção da sua AIM. Para além disso, também serão realizados estudos pelas autoridades de saúde pública responsáveis pelos programas de vacinação. ⁽³¹⁾

Os estudos que recolhem dados de eficácia das vacinas, durante a vacinação em massa, fornecem informações adicionais, por exemplo, sobre a proteção imediata e a longo prazo num maior número de indivíduos ou sobre a necessidade e a periodicidade da administração de doses de reforço, de modo a complementar os dados obtidos em ensaios clínicos antes da autorização da vacina. ^(31,37)

4.3.2. Monitorização em contexto de pandemia

Tendo em conta a urgência de saúde pública e as grandes campanhas de vacinação previstas em todo o mundo, os reguladores e os fabricantes de vacinas estão a mobilizar recursos extra para auxiliar na monitorização da segurança e na gestão de riscos durante a pandemia. A EMA e as autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros da UE, de forma a prepararem-se para o surgimento de um elevado volume de dados, colocaram em prática um plano de farmacovigilância específico para as vacinas contra a COVID-19. ^(31,35)

O plano de farmacovigilância para as vacinas contra a COVID-19 define como a EMA e as autoridades nacionais competentes identificam e avaliam rapidamente qualquer nova informação que surja, incluindo sinais de segurança que sejam relevantes para a relação benefício-risco das vacinas. Este plano procura, também, garantir que os reguladores possam tomar ações regulatórias apropriadas e comunicá-las ao público o mais rápido possível. ⁽³¹⁾

As atividades de monitorização constantes no plano aplicam-se a todas as vacinas, porém, ocorrem numa maior escala durante a pandemia de COVID-19. Estas atividades incluem:

- Recolha de dados de exposição às vacinas;
- Adoção de medidas específicas de deteção e gestão de sinais de segurança;
- Criação de uma infraestrutura europeia para monitorizar os tratamentos e vacinas COVID-19;
- Recolha de dados reais da prática clínica;
- Aplicação de medidas excecionais de transparência. ⁽³¹⁾

De forma a apoiar os requerentes no desenvolvimento de planos de gestão de risco para as vacinas contra a COVID-19, a EMA criou orientações acerca da preparação dos mesmos. Os planos de gestão de risco estabelecem de que forma o titular de AIM irá monitorizar e reportar sobre a segurança e como irá caracterizar e gerir os riscos após a autorização de uma vacina. ⁽³¹⁾

Quando é concedida uma autorização condicional de introdução no mercado, o titular da AIM é responsável pela monitorização contínua da segurança da vacina, pela comunicação de reações adversas graves, por manter as informações do produto atualizadas, através da realização estudos de segurança e de eficácia, e por analisar o desempenho da vacina em populações maiores. ⁽³³⁾

Para além dos Relatórios Periódicos de Segurança normais (*Periodic Safety Update Reports* - PSUR) que são submetidos em intervalos de 6 meses, nos primeiros dois anos após a obtenção da AIM e, posteriormente, com uma frequência decrescente, os titulares de AIM devem apresentar à EMA relatórios de segurança mensais para as vacinas contra a COVID-19. Estes relatórios são documentos de farmacovigilância que se destinam a fornecer uma avaliação da relação benefício-risco das vacinas. ^(31,35)

Os Estados-Membros ficam responsáveis por supervisionar a recolha de informações sobre suspeitas de reações adversas na avaliação de sinais de segurança, de PSURs, de estudos de segurança pós-autorização (PASS) e de planos de gestão de risco. ⁽³³⁾

A EMA verifica novas informações sobre a segurança de todas as vacinas autorizadas na UE, analisando várias fontes de informação, incluindo relatórios de pacientes e de profissionais de saúde, ensaios clínicos, a literatura médica e informações partilhadas por outras agências reguladoras. ⁽³⁶⁾ A EMA é, também, responsável pelos relatórios de segurança mensais dos fabricantes (além dos PSURs normais) e por desenvolver e manter o EudraVigilance. O EudraVigilance é um sistema de gestão e análise de informações sobre suspeitas de reações adversas a medicamentos autorizados no EEE. Este sistema é um repositório único para notificações de suspeitas de reações adversas observadas na prática clínica e em ensaios clínicos e é utilizado pela EMA, pelos Estados-Membros e pela indústria farmacêutica. ⁽³³⁾

As suspeitas de reações adversas são avaliadas pela EMA de modo a determinar se existe uma relação de causalidade com a vacina. Quando necessário, a EMA e os outros reguladores europeus entram em ação, fornecendo, por exemplo, orientações atualizadas aos profissionais de saúde, ou até restringindo o uso de uma vacina em determinados grupos. ⁽³⁶⁾

5. Autorização das vacinas por diferentes agências reguladoras

A autorização de uma vacina é, tipicamente, um processo padronizado e demorado. Contudo, numa situação de pandemia, as agências reguladoras são capazes de agilizar o desenvolvimento, os testes e a disponibilidade das vacinas, recorrendo a vias regulatórias aceleradas, de modo a facilitar a rápida implementação das mesmas. ^(28,38)

Diversas autoridades dispõem de mecanismos de autorização de medicamentos para situações de emergência. Por exemplo, a EMA pode conceder autorizações condicionais de introdução no mercado e a *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos da América (EUA), tem um procedimento de autorização de uso de emergência bem estabelecido, podendo ambos os mecanismos ser rapidamente alterados à medida que surgem novos dados. ⁽³⁹⁾

A 2 de dezembro de 2020, o Reino Unido tornou-se o primeiro país a aprovar uma vacina contra a COVID-19, a vacina BNT162b2 (Comirnaty[®]), desenvolvida pela Pfizer e BioNTech. ⁽⁴⁰⁾ A *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) permitiu a Autorização Temporária de Uso de Emergência desta vacina, após uma submissão contínua de dados, que incluía dados de fase III de um ensaio clínico multinacional. Esta constituiu a primeira Autorização de Uso de Emergência de uma vacina contra a COVID-19. ⁽³⁰⁾

Posteriormente, a mesma vacina recebeu autorizações condicionais de introdução no mercado na Suíça (19 de dezembro de 2020) e na UE (21 de dezembro de 2020). ⁽⁴⁰⁾

Para facilitar o fabrico e distribuição globais, a Organização Mundial da Saúde (OMS) aprovou a vacina BNT162b2 (Comirnaty[®]) para uso de emergência, a 31 de dezembro de 2020, sendo esta a primeira vacina a receber uma autorização através desta via. ^(40,41)

Processos semelhantes de Autorização de Uso de Emergência foram adaptados por vários países, incluindo, por exemplo, EUA, Rússia, China, Brasil e Índia, para aprovar várias vacinas contra a COVID-19. ⁽⁴⁰⁾

Em fevereiro de 2021, a BNT162b2 (Comirnaty[®]) tornou-se a primeira vacina contra a COVID-19 a receber Aprovação Especial para Emergência no Japão. ⁽⁴¹⁾ Este tipo de aprovação é semelhante a uma autorização de uso de emergência e destina-se à autorização de medicamentos aprovados noutros países com um sistema de aprovação de rigor equivalente ao do Japão, e não à autorização de medicamentos originalmente desenvolvidos neste país. ⁽⁴²⁾

Em Anexo, podem ser encontradas as vacinas contra a COVID-19 autorizadas pelas autoridades competentes dos países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento

Económico (OCDE) e da OMS, até à data de 15 de março de 2021, bem como algumas das vias regulatórias utilizadas para a respetiva autorização.

5.1. Autorização de Uso de Emergência

Uma Autorização de Uso de Emergência é um mecanismo regulatório que permite facilitar a disponibilidade de medicamentos experimentais promissores, incluindo vacinas, durante emergências de saúde pública. ^(43,44)

Com uma Autorização de Uso de Emergência, é permitido o uso de medicamentos não aprovados (ou o uso de medicamentos aprovados, em indicações não aprovadas), em casos de doenças graves ou potencialmente fatais, desde que determinados critérios sejam cumpridos, nomeadamente, que seja demonstrada a sua eficácia e a não existência de alternativas adequadas, aprovadas e disponíveis. O benefício provável da utilização do medicamento deverá superar os seus riscos conhecidos e potenciais. ^(30,43)

Vários países fora da UE estão a utilizar procedimentos semelhantes para permitir o uso temporário de emergência das vacinas contra a COVID-19 antes da respetiva autorização, adaptando mecanismos e definindo as condições necessárias para tal autorização. ⁽³³⁾

5.2. Autorização de Uso de Emergência vs Autorização Condicional de Introdução no Mercado

Uma Autorização Condicional de Introdução no Mercado obedece a um enquadramento regulamentar controlado e robusto que fornece salvaguardas que as Autorizações de Uso de Emergência poderão não ser capazes de fornecer. ⁽³³⁾

A autorização condicional garante que todos os controlos de farmacovigilância e de fabrico, incluindo controlos de lote e outras obrigações pós-autorização, se aplicam de forma juridicamente vinculativa e são avaliados pelos comités científicos da EMA de forma contínua e que ações regulatórias adequadas possam ser aplicadas, caso necessário. Seguindo esta via regulatória, a EMA avalia cuidadosamente todas as informações necessárias para confirmar que os benefícios da vacina superam os seus riscos, sendo a qualidade, a eficácia e a segurança das vacinas exaustivamente avaliadas, de modo a salvaguardar a proteção e a confiança da população. ⁽³³⁾

Uma Autorização de Uso de Emergência permite o uso temporário de um medicamento sob condições específicas, em situações de emergência, no entanto, o medicamento continua a não estar autorizado e não pode ser colocado no mercado, ao contrário do que acontece numa autorização condicional. ⁽³³⁾

Embora as Autorizações de Uso de Emergência sejam permitidas ao abrigo da legislação farmacêutica da UE, caso um Estado-Membro pretenda conceder este tipo de autorização para uma vacina, a sua utilização estará limitada ao Estado-Membro em questão, apenas sob a sua responsabilidade. Nestes casos, a legislação da UE exige que esse Estado-Membro retire a responsabilidade administrativa e civil do fabricante e do titular da AIM. ⁽³³⁾

Quando é concedida uma Autorização Condicional de Introdução no Mercado na UE, o titular da AIM será responsável pelo medicamento e pela sua utilização segura. A autorização condicional é válida pelo período de um ano, sendo renovável, e o titular tem obrigações específicas, tais como a conclusão ou a realização de novos estudos dentro de um prazo definido, com o objetivo de confirmar que a relação benefício-risco permanece positiva. ⁽³³⁾

Assim, embora a UE esteja a acelerar a avaliação científica e a concessão de autorizações condicionais para as vacinas contra a COVID-19, através da utilização de revisões contínuas, a extensão dos dados avaliados pela EMA, com todas as medidas de segurança e controlos necessários, pode resultar num processo que requer mais tempo do que a revisão utilizada por alguns países para conceder autorizações de uso de emergência. ⁽⁴⁵⁾

6. Conclusão

A pandemia de COVID-19, não só afetou a saúde de milhões de pessoas, como também teve um elevado impacto a nível económico e social em todo o mundo. O desenvolvimento de vacinas tem representado a única ferramenta viável para combater a propagação desta doença. No entanto, dada a escala global e a urgência desta crise de saúde pública, a disponibilização de milhões de doses de vacinas seguras e eficazes, num curto período de tempo, apresenta desafios a nível do desenvolvimento, avaliação, fabrico, distribuição e monitorização pós-comercialização.

As atividades articuladas de investigadores, fabricantes e agências reguladoras permitiram o desenvolvimento e a aprovação das vacinas contra a COVID-19 de uma forma rápida e flexível, em menos de um ano. As agências reguladoras demonstraram uma agilidade regulatória significativa, utilizando vias de revisão e de aprovação aceleradas e mantendo, ao mesmo tempo, elevados padrões de qualidade, eficácia e segurança. Para além disso, para fazer face às grandes campanhas de vacinação, as autoridades competentes procederam à mobilização de recursos extra para auxiliar na monitorização da segurança e na gestão de riscos durante a vacinação em massa.

Em abril de 2021, quatro vacinas contra a COVID-19 tinham recebido uma Autorização Condicional de Introdução no Mercado na UE e três outras vacinas encontravam-se sob avaliação pela EMA. Várias autoridades competentes concederam este tipo de autorização para as vacinas, enquanto outras concederam autorizações de uso de emergência.

A legislação farmacêutica da UE tem como principal objetivo a proteção da saúde pública. Porém, torna-se cada vez mais importante que este objetivo seja alcançado através de meios que não prejudiquem o desenvolvimento da indústria farmacêutica nem a livre circulação de medicamentos no EEE.

De forma a acompanhar o progresso científico e a inovação terapêutica, bem como a satisfazer as necessidades e expectativas da população, é essencial que as autoridades competentes criem e adaptem novos mecanismos que permitam um acesso mais rápido a novos medicamentos promissores, sem comprometimento da segurança dos pacientes, especialmente em áreas de necessidades médicas não satisfeitas e para doenças raras.

Estas novas vias regulatórias, rápidas e flexíveis, deverão promover, cada vez mais, uma transição de uma abordagem tradicional de autorização de introdução no mercado para uma abordagem adaptativa que acompanhe a progressiva evolução científica e tecnológica, e que seja capaz de dar resposta a novas doenças que constituam ameaças à saúde pública.

7. Referências Bibliográficas

1. PARLAMENTO EUROPEU, CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - **Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001 que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.** Jornal Oficial da União Europeia. L 311, (2001). [Acedido a 21 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:02001L0083-20210526>
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, Estatuto do Medicamento.** Legislação Farmacêutica Compilada. (2006) [Acedido a 21 de março de 2021]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f
3. PONCIANO, F. - **Preparação do processo de Autorização de Introdução no Mercado: A influência dos Assuntos Regulamentares do desenvolvimento até à submissão.** Colégio da Especialidade de assuntos regulamentares, Ordem dos Farmacêuticos, 2013.
4. EUROPEAN COMMISSION - **Chapter I - Marketing Authorisation.** Notice to Applicants Volume 2A – Procedures for Marketing Authorisation. EudraLex, 2019. [Acedido a 24 de março de 2021]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_en.pdf
5. CONSELHO DA COMUNIDADE ECONÓMICA EUROPEIA - **Directiva 65/65/CEE de 26 de Janeiro de 1965, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas.** Jornal Oficial das Comunidades Europeias. N.º 022, (1965). [Acedido a 24 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A31965L0065>
6. CONSELHO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS - **Regulamento (Ce) N.º 2309/93 do Conselho de 22 de Julho de 1993, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos.** Jornal Oficial das Comunidades Europeias. L 214, (1993). [Acedido a 24 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A31993R2309>

7. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - **Regulamento (CE) N.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004 que estabelece procedimentos da União de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos.** Jornal Oficial da União Europeia. L 136, (2004). [Acedido a 27 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:02004R0726-20190330>
8. WAGNER, R., MEIBNER, J., GRABSKI E., SUN, Y., VIETHS, S., HILDT, E. - **Regulatory concepts to guide and promote the accelerated but safe clinical development and licensure of COVID-19 vaccines in Europe.** Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2021), 00:1–11.
9. EUROPEAN COMMISSION - **Preparedness for COVID-19 vaccination strategies and vaccine deployment.** [Acedido a 2 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=COM:2020:0680:FIN>
10. COMISSÃO EUROPEIA - **Medicamentos para uso humano.** [Acedido a 14 de abril de 2021]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/human-use/legal-framework_pt
11. INFARMED, I.P. - **Autorização de introdução no mercado.** [Acedido a 14 de abril de 2021]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/-/journal_content/56_INSTANCE_QT2jizsqj9ux/15786/23892?p_p_state=pop_up&_56_INSTANCE_QT2jizsqj9ux_page=1&_56_INSTANCE_QT2jizsqj9ux_viewMode=print
12. INFARMED, I.P. - **Procedimentos de autorização de introdução no mercado (AIM).** (2016). [Acedido a 15 de abril de 2021]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim
13. COMISSÃO EUROPEIA - **Authorisation procedures - National authorisation procedures.** [Acedido a 15 de abril de 2021]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-national_pt
14. SCHOLZ, N. - **Medicinal products in the European Union: The legal framework for medicines for human use.** (2015). doi: 10.2861/345854.
15. COMISSÃO EUROPEIA - **Authorisation procedures - The centralised procedure.**

[Acedido a 15 de abril de 2021]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised_pt

16. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004.** [Acedido a 16 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-procedure-accelerated>
17. NICOTERA, G., SFERRAZZA, G., SERAFINO A., PIERIMARCHI, P. - **The Iterative Development of Medicines Through the European Medicine Agency's Adaptive Pathway Approach.** *Frontiers in Medicine*. Vol. 6, n.º 148 (2019), 1–10.
18. TUTONE, M., VILLA, F., ADDIS, A., TROTTA, F., TATFURI, G. - **How Do Drug Regulatory Bodies Deal With Potential Innovative Therapies?** *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. Vol. 54, n.º 1 (2020), 195–199.
19. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Accelerated assessment.** [Acedido a 25 de abril de 2021]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
20. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **COVID-19: how EMA fast-tracks development support and approval of medicines and vaccines.** (2020). [Acedido a 15 de maio de 2021]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-how-ema-fast-tracks-development-support-approval-medicines-vaccines>
21. COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS - **Regulamento (CE) N.º 507/2006 da Comissão de 29 de Março de 2006 relativo à autorização condicional de introdução no mercado de medicamentos para uso humano abrangidos pelo âmbito de aplicação do Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho.** *Jornal Oficial da União Europeia*. L 92, (2006). [Acedido a 8 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A32006R0507>
22. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Conditional marketing authorisation.** [Acedido a 29 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
23. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Pre-authorisation guidance.** [Acedido a 25 de

abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance>

24. HERNÁNDEZ, A.F., CALINA, D., POULAS, K., DOCEA, A.O., TSATSAKIS, A.M. - **Safety of COVID-19 vaccines administered in the EU: Should we be concerned?** Toxicology Reports. Vol. 8 (2021), 871–879.
25. GUTTIERES, D., SINSKEY, A.J., SPRINGS, S.L. - **Modeling framework to evaluate vaccine strategies against the COVID-19 pandemic.** Systems. Vol. 9, n.º 4 (2021), 1–15.
26. MELLET, J., PEPPER, M.S. - **A covid-19 vaccine: Big strides come with big challenges.** Vaccines. Vol. 9, n.º 39 (2021), 1–14.
27. BOLISLIS, W.R., LUCIA, M.L., DOLZ, F., MO, R., NAGAOKA, M., RODRIGUEZ, H., WOON M.L., YU, W., KÜHLER, T.C. - **Regulatory Agilities in the Time of COVID-19: Overview, Trends, and Opportunities.** Clinical Therapeutics. Vol. 43, n.º 1 (2021), 124–139.
28. SINGH, J.A., UPSHUR, R.E.G. - **The granting of emergency use designation to COVID-19 candidate vaccines: implications for COVID-19 vaccine trials.** The Lancet Infectious Diseases. Vol. 21, n.º 4 (2020), e103–e109.
29. COMISSÃO EUROPEIA - **Estratégia da UE para as vacinas contra a COVID-19.** Comunicação da Comissão ao Parlamento Europeu, ao Conselho Europeu e ao Banco de Investimento. COM(2020) 245.
30. MAHALMANI, V., PUGAZHENTHAN, T., MITTAL, N., VARTHYA, S.B., MEDHI, B. - **Regulatory approval for COVID-19 across the globe.** Indian Journal of Pharmacology. Vol. 52, n.º 6 (2021), 457–466.
31. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring.** [Acedido a 13 de maio de 2021]. Disponível na internet: <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>
32. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines.** (2021) [Acedido a 8 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration->

development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf

33. EUROPEAN COMMISSION - **Questions and Answers: Conditional Marketing Authorisation of COVID-19 Vaccines in the EU.** (2020) [Acedido a 13 de maio de 2021]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/qanda_20_2390
34. CAVALERI, M., ENZMANN, H., STRAUS, S., COOKE, E. - **The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorisations for COVID-19 vaccines.** The Lancet. Vol. 397, n.º 10272 (2021), 355-357.
35. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines.** (2020) [Acedido a 15 de maio de 2021]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines_en.pdf
36. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC) - **Monitoring vaccine safety and reporting side effects.** (2021). [Acedido a 16 de abril de 2021]. Disponível na internet: <https://vaccination-info.eu/en/vaccine-facts/monitoring-vaccine-safety-and-reporting-side-effects>
37. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **EMA considerations on COVID-19 vaccine approval.** (2020) 1–5. [Acedido a 15 de maio de 2021]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval_en.pdf
38. KALLON, S., SAMIR, S., GOONETILLEKE, N. - **Vaccines: Underlying Principles of Design and Testing.** Clinical Pharmacology & Therapeutics. Vol. 109, n.º4 (2021), 987–999.
39. MAK, T.K., LIM, J.C.W., THANAPHOLLERT, P., MAHLANGU, G.N., COOKE, E., LUMPKIN, M.M. - **Global regulatory agility during covid-19 and other health emergencies.** The BMJ. 369:April (2020), 1–2.
40. KASHTE, S., GULBAKE, A., EL-AMIN III, S.F., GUPTA, A. - **COVID - 19 vaccines : rapid development , implications , challenges and future prospects.** Human Cell. Vol, 34, n.º 3 (2021), 711–733.
41. LAMB, Y. N. - **BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: First Approval.** Drugs. Vol. 81, n.º 4 (2021), 495–501.
42. MAEDA, H. - **Japan's Special Approval for Emergency System During the**

COVID-19 Pandemic. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 0(0) (2021).

43. U. S. FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION - **Emergency Use Authorization for Vaccines Explained.** [Acedido a 15 de maio de 2021]. Disponível na internet: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/emergency-use-authorization-vaccines-explained>
44. SMITH, M.J., UJEWE, S., KATZ, R., UPSHUR, R.E.G. - **Emergency use authorisation for COVID-19 vaccines: lessons from Ebola.** The Lancet. Vol. 396, n.º 10264 (2020), 1707–1709.
45. RIZK, J.G., FORTHAL, D.N., KALANTAR-ZADEH, K., MEHRA, M.R., LAVIE, C.J., RIZK, Y., PFEIFFER, J.P., LEWIN, J.C. - **Expanded Access Programs, compassionate drug use, and Emergency Use Authorizations during the COVID-19 pandemic.** Drug Discovery Today. Vol. 26, n.º 2 (2020), 593-603.
46. OECD - **Access to COVID-19 vaccines: Global approaches in a global crisis.** (2021). [Acedido a 28 de maio de 2021]. Disponível na internet: <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/access-to-covid-19-vaccines-global-approaches-in-a-global-crisis-c6a18370/>

ANEXO

Tabela I - Vacinas contra a COVID-19 autorizadas pelas autoridades competentes dos países da OCDE e da OMS, até à data de 15 de março de 2021, vias regulatórias utilizadas e respetivas plataformas. Adaptado de ⁽⁴⁶⁾.

Vacina	País (data, tipo de aprovação)	Plataforma
Pfizer/BioNTech, BNT162b2 (Comirnaty®)	<ul style="list-style-type: none"> • Reino Unido (2/12/2020, temporária) • EUA (11/12/2020, uso de emergência) • México (11/12/2020, emergência) • Arábia Saudita (12/12/2020) • Singapura (14/12/2020, temporária) • Costa Rica (14/12/2020, emergência) • Chile (16/12/2020, emergência) • Suíça (19/12/2020, condicional) • UE/EEE (21/12/2020, condicional) • Argentina (22/12/2020, emergência) • Emiratos Árabes Unidos (22/12/2020) • Israel (12/2020, proteção pandémica) • Canadá (9/12/2020, condicional) • OMS (31/12/2020, emergência) • Colômbia (5/01/2021, emergência) • Austrália (25/01/2021, provisória) • Coreia (3/02/2021) • Japão (15/02/2021) • Brasil (23/02/2021) • Malásia (02/2021) • Nova Zelândia (2/03/2021, com condições) 	mRNA
Moderna, mRNA-1273	<ul style="list-style-type: none"> • EUA (18/12/2020, uso de emergência) • Canadá (23/12/2020, condicional) • Israel (4/01/2021, proteção pandémica) • UE/EEE (6/01/2021, condicional) • Reino Unido (8/01/2021, temporária) • Suíça (12/01/2021, condicional) • Singapura (3/02/2021, temporária) 	mRNA
Oxford/AstraZeneca, ChAdOx1-S (Covidshield)	<ul style="list-style-type: none"> • Argentina (30/12/2020, emergência) • Reino Unido (30/12/2020, temporária) • Índia (3/01/21) • México (4/01/2021, emergência) • Brasil (18/01/2021) • Chile (27/01/2021, emergência) • África do Sul (27/01/2021, emergência) • UE/EEE (29/01/2021, condicional) • Coreia (10/02/2021, emergência) • OMS (15/02/2021, emergência) • Austrália (16/02/2021, provisória) • Arábia Saudita (18/02/2021) • Colômbia (23/02/2021, emergência) • Canadá (26/02/2021, condicional) • Malásia (2/03/2021, condicional) • Indonésia (9/03/2021, emergência) <p>A vacina também foi aprovada em vários países de baixo e médio rendimento na África, Ásia e América Latina.</p>	Vetor viral não-replicativo de Adenovírus
Johnson & Johnson (Ad26.COV2-S)	<ul style="list-style-type: none"> • EUA (27/02/2021, uso de emergência) • Canadá (5/03/2021, condicional) • UE/EEE (11/03/2021, condicional) 	Vetor viral não-replicativo de Adenovírus