

Tânia Daniela Ferreira Martins

Enquadramento regulamentar dos ensaios clínicos na Covid-19.

Universidade Fernando Pessoa

Porto

Abril, 2021



Tânia Daniela Ferreira Martins

Enquadramento regulamentar dos ensaios clínicos na Covid-19.

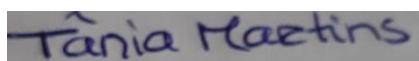
Universidade Fernando Pessoa

Porto

Abril, 2021

Tânia Daniela Ferreira Martins

Enquadramento regulamentar dos ensaios clínicos na Covid-19.



---

Tânia Daniela Ferreira Martins

(assinatura)

Orientador:

Professor Doutor Pedro Barata

Trabalho de Pós-Graduação/Dissertação apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

## **Resumo**

A síndrome respiratória aguda grave, SARS-CoV-2, é um novo coronavírus detetado na China que sofreu uma rápida dissipação a nível mundial, fazendo com que a Organização Mundial de Saúde declarasse pandemia. Esta síndrome apresenta sintomas como febre, tosse, fadiga e cefaleias e, principalmente em doentes de risco e idosos, combinada com outras doenças já existentes, pode evoluir para uma patologia mais grave com consequências maioritariamente a nível do trato respiratório, como dispneia e pneumonia. É transmitida entre humanos sendo que o uso de equipamento de proteção individual e a higienização das mãos com frequência são essenciais para a prevenção da transmissão.

Ainda não existem evidências científicas de tratamentos eficazes para a COVID-19, sendo que as principais medidas adotadas são o controlo dos sintomas, efetuado através de terapêuticas primárias e convencionais para os sinais mais ligeiros. Em situações mais graves têm sido utilizados alguns fármacos que demonstraram efeitos positivos, assim como o suporte respiratório em casos mais críticos.

Para que o mundo regresse à normalidade que existia antes do início da pandemia (principalmente em termos laboral e social), tornou-se necessário o progresso rápido de estratégias terapêuticas e profiláticas tais como o aparecimento de vacinas seguras e eficazes seguindo a realização de um plano de vacinação mundial.

Desde a fase de desenvolvimento de um medicamento até à sua introdução no mercado, pode levar mais de dez anos. Neste caso particular da COVID-19, devido à participação científica mundial e monetária, permitiu a união de esforços para um desenvolvimento em tempo recorde de um bem comum, a vacina. Em menos de um ano esta foi desenvolvida e comercializada tendo sempre em conta que cumpre toda a legislação, respeitando a eficácia mínima e sem comprometer a sua segurança.

Nesta revisão bibliográfica, foram feitas várias pesquisas para certificar a regulamentação de suporte e esforços dedicados para a segurança e eficácia das vacinas para o SARS-CoV-2, em ensaios clínicos. Os resultados indicam que há uma boa tolerância, transparência e confiança e que toda a comunidade científica e entidades reguladoras estão a trabalhar em conformidade.

Palavras-chave: COVID-19, Ensaios Clínicos, SARS-CoV-2, Vacinas.

## **Abstract**

The severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV-2, is a new coronavirus that was detected in China and suffered a rapid dissipation worldwide, making The World Health Organization declare a pandemic situation. This syndrome usually introduces symptoms such as fever, cough, fatigue and headache and, especially in old and high-risk patients, combined with other diseases, can develop into a more serious pathology with consequences mainly at the level of the respiratory tract, such as dyspnea and pneumonia. SARS-CoV-2 infection is transmitted between humans and the use of individual protection equipment and frequent hand hygiene are fundamental to prevent the transmission.

There isn't still scientific evidence of success to treat COVID-19, however the main measures adopted are the control of the symptoms carried out through basic and conventional therapies for the slightest symptoms. Drugs have been used in serious situations, they have shown positive effects as even as respiratory support in more critical cases.

To return to normality before the pandemic situation (mainly in labor and social terms), the fast progress has become required in therapeutic and prophylactic measures such as the emergence of safe vaccines and following the achievement of a worldwide vaccination plan.

During the medicine development until their introduction on the market, can last more than ten years to be commercialized. In the case of COVID-19, due to the activity worldwide scientific and monetary, it allowed the connection to development of the vaccine, in record time. In less than one year, the vaccine was developed and marketed following the mandatory standards, concerning the minimal effectiveness and without implicating their safety.

In this literature review, multiple searches were carried out to certify the support regulation and dedicated efforts to achieve a safety vaccine to prevent SARS-CoV-2, in clinical trials. The results show a good tolerance, transparency and trust and all scientific communities and regulatory authorities are working accordingly.

**Keywords:** COVID-19, Clinical Trials, SARS-CoV-2, Vaccines.

## **Agradecimentos**

Este longo e complexo caminho não seria uma realidade sem o apoio e incentivo de diversas pessoas que tiveram um papel importantíssimo no meu percurso académico. Assim, expresso a minha gratidão a todos os que contribuíram para que se tornasse possível:

Agradeço especialmente ao meu orientador Professor Doutor Pedro Barata por toda a importante contribuição, informação partilhada e dedicação para a elaboração desta dissertação. À Professora Doutora Teresa Herdeiro por todos os conhecimentos transmitidos nesta área desde a minha licenciatura e pelo seu profissionalismo. E a todo o corpo docente pelos ensinamentos ao longo destes anos.

Aos meus pais, irmã, namorado e a toda a família pelo apoio incansável, encorajamento e confiança ao longo deste trajeto. Sem eles nada seria exequível.

A todos os meus amigos por me fazerem acreditar que seria capaz, em particular à Susana que me acompanhou nesta etapa assim como nas longas viagens, sendo um grande suporte pelo seu amparo.

Ao Doutor Oliveira por ter incentivado e permitido que fosse possível conciliar o trabalho com os estudos e a todos os meus colegas de equipa da Farmácia Oliveira por toda a flexibilidade, ajuda e positividade, foram incansáveis.

Todos tiveram um enorme contributo para o meu desenvolvimento, tanto a nível pessoal como profissional.

**Muito obrigada!**

## Índice

Resumo .....	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Índice de Tabelas .....	v
Abreviaturas.....	vi
I. Introdução.....	1
II. Enquadramento clínico .....	4
2.1. Definição e Epidemiologia .....	4
2.2. Evolução da doença .....	5
2.3. Diagnóstico .....	7
2.4. Imunidade .....	8
III. Abordagem terapêutica.....	10
3.1. Circuito do medicamento.....	10
3.2. Enquadramento regulamentar .....	14
3.3. Terapêutica.....	15
3.4. Vacinas.....	19
3.5. Vacinas para a COVID-19 .....	21
IV. Conclusão .....	30
V. Referências bibliográficas .....	31

## **Índice de Figuras**

Figura 1: Ciclo de vida do medicamento.....	23
Figura 2: Vacina padrão.....	28
Figura 3: Vacinas para a COVID-19.....	29
Figura 4: Desenvolvimento, avaliação, aprovação e monitorização das vacinas COVID-19.....	33

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1: Sintomatologia da COVID-19.....	16
Tabela 2: Vacinas para a COVID-19 na UE.....	32

## **Abreviaturas**

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

EMA: Agência Europeia do Medicamento

FDA: *Food and Drug Administration*

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

MERS: Síndrome Respiratório do Médio Oriente

MSRM: Medicamento Sujeito a Receita Médica

MNSRM: Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: Reação em cadeia da polimerase

RNA: Ácido Ribonucleico

SARS: Síndrome Respiratório Agudo Grave

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

UE: União Europeia

WHO: *World Health Organization*

## I. Introdução

Os coronavírus são uma família de vírus de RNA (do inglês, *Ribonucleic Acid*) que são responsáveis por uma doença respiratória de gravidade variável (Dhama *et al.*, 2020). Três dos sete coronavírus existentes causam infeções respiratórias muito mais graves nos humanos, por vezes fatais, do que os outros quatro coronavírus (que estão associados a sintomas ligeiros de constipação) e originaram grandes surtos: a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), a síndrome respiratória do médio oriente (MERS-CoV) e a mais recente infeção da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), a mais conhecida COVID-19 (Dhama *et al.*, 2020; Varghese *et al.*, 2020).

A 31 de dezembro de 2019 foi relatado o primeiro caso de COVID-19 na China e, até ao momento, já causou um elevado número de infetados e de óbitos em todo o mundo, revelando ser um grande problema de saúde pública, refletindo também efeitos negativos nas atividades sociais e económicas (Li *et al.*, 2020).

A velocidade com que o novo coronavírus se propagou fez com que a Organização Mundial de Saúde (OMS ou WHO, do inglês *World Health Organization*), a 11 de março de 2020, apenas dois meses e meio depois do aparecimento do primeiro caso de infeção declarasse pandemia, uma vez que este vírus representa uma profunda crise de saúde mundial que necessita de esforços globais (WHO, 2020).

Os sintomas manifestados podem variar e afetam, predominantemente, o sistema respiratório, sendo que normalmente o quadro clínico é ligeiro a moderado (podendo haver também ausência de sintomas - assintomatologia) e apresenta diferentes sinais, como febre, tosse, fadiga, dores musculares ou cefaleias (Filho *et al.*, 2020). Em situações de agravamento da patologia, particularmente em idosos e pessoas com comorbilidades, pode haver um comprometimento respiratório, dispneia e necessidade de assistência respiratória avançada. A forma mais grave da doença requer o internamento em cuidados intensivos e apresenta uma taxa de morbilidade e mortalidade relativamente alta (Larici *et al.*, 2020; Varghese *et al.*, 2020).

A transmissão ocorre de pessoa para pessoa por contacto entre pessoas infetadas, através de gotículas salivares ou secreções que contêm partículas virais e são libertadas pela boca ou nariz de um infetado (Kumaravel *et al.*, 2020). Pode ocorrer através de meios diretos:

partículas patogénicas geradas através da fala, espirros, tosse e contacto direto com o indivíduo infetado; ou indiretos: através de superfícies ou objetos contaminados. Sendo a natureza humana muito suscetível a contactos no seu meio ambiente, levou a que esta disseminação avançasse descontroladamente, tratando-se de um vírus altamente contagioso (Kumaravel *et al.*, 2020). Um indivíduo portador da COVID-19 pode transmitir o vírus antes e durante o desenvolvimento dos sintomas, sendo que há a possibilidade de ser assintomático ou encontrar-se no período de incubação. Desde o período de incubação e maturação do vírus até ao desenvolvimento de sintomas no organismo humano, ainda não existem certezas científicas do período contagioso e reativo do indivíduo infetado (Revzin *et al.*, 2020).

O diagnóstico é realizado maioritariamente através dos resultados das técnicas de PCR (do inglês, *Polymerase Chain Reaction*) e do teste do antigénio, com a colheita de uma amostra nasofaríngea com uma zaragatoa (Revzin *et al.*, 2020). A interpretação dos resultados deve considerar a possibilidade de obter um falso negativo e originar uma falsa sensação de segurança (Revzin *et al.*, 2020). A obtenção destes resultados pode dever-se a uma colheita inadequada, erros durante o processamento da amostra, a carga viral ainda não ser suficiente, entre outros (Revzin *et al.*, 2020).

Vários meses após o início da pandemia, o crescimento elevado de infetados tem sido contínuo e está cada vez mais difícil controlar a sua propagação, sendo fundamental a adoção de medidas preventivas no quotidiano humano para reduzir a transmissão entre as quais: lavagem frequente das mãos, distanciamento social, uso de máscara e etiqueta respiratória além da desinfeção de superfícies para prevenir e proteger os indivíduos da infeção (Hernández-Padilla *et al.*, 2020; DGS, 2020).

Ainda não estão disponíveis medicamentos antivíricos específicos e o procedimento terapêutico é apenas reativo, controlando os sintomas que vão surgindo com fármacos primários e promovendo estratégias de prevenção e controlo, de modo a sensibilizar a população (Varghese *et al.*, 2020).

A vacinação desenvolvida para o controlo desta pandemia sem precedentes que levou ao colapso da economia global, surge como a medida mais eficiente para diminuir a disseminação e mortalidade da doença, através da estimulação da produção de anticorpos nos indivíduos vacinados (Goldman *et al.*, 2020; Kaur and Gupta, 2020).

É urgente o aparecimento de vacinas clinicamente aprovadas para a COVID-19. Estas estão a ser desenvolvidas rapidamente por toda a comunidade científica para o aumento de uma resposta imunitária protetora, segura e eficaz, evitando a portabilidade do vírus através dos humanos, conferindo-lhes assim níveis mais elevados de imunidade (Allam *et al.*, 2020; Zimmer, 2020).

O processo de desenvolvimento de uma vacina é bastante moroso e a duração dos ensaios clínicos revela-se como um obstáculo para que a produção de vacinas seja rápida. Segundo a FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*) e a WHO, é necessário incluir os ensaios pré-clínicos e o desenvolvimento clínico que envolve três fases de ensaios para garantir a eficácia, qualidade e segurança, permitindo um risco-benefício altamente favorável e com reações adversas ligeiras (Kaur and Gupta, 2020).

Todos os ensaios são fundamentais visto que a população mundial inclui indivíduos de risco com diversas patologias, idosos, grávidas e crianças, o que leva a que seja extremamente necessário um procedimento cauteloso e viável (Kaur and Gupta, 2020). Porém, destacando-se como uma situação imprescindível, havendo resultados suficientes para a proteção dos seres humanos contra a infeção e a garantia da sua sobrevivência, existiu um consentimento para acelerar e agilizar todo o processo de produção da vacina, com aprovação pelas entidades competentes para que se inicie o fabrico, distribuição e administração em larga escala (Kaur and Gupta, 2020; Hodgson *et al.*, 2020).

A necessidade de controlar esta pandemia obriga à aceleração de produção de vacinas que induzam uma resposta imune apropriada para o desfecho, sendo a solução mais plausível a longo prazo garantindo sempre a regulamentação e vigilância (Izda *et al.*, 2020).

## II. Enquadramento clínico

### 2.1. Definição e Epidemiologia

A COVID-19 é designada como uma doença infecciosa provocada pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2, que é um vírus de RNA (Li *et al.*, 2020). Pertence à família *Coronaviridae* dos coronavírus que já originaram três surtos: a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), a síndrome respiratória do médio oriente (MERS-CoV) e a atual síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (Dhama *et al.*, 2020).

Esta doença respiratória foi identificada pela primeira vez em Wuhan, na China, e foi registada pela OMS a 31 de dezembro de 2019 (Organization, 2020b). A origem deste vírus é ainda desconhecida mas os primeiros casos confirmados estão associados a pessoas que frequentaram um mercado da cidade, onde estavam disponíveis para venda vários animais selvagens, que estariam doentes e infetaram as pessoas que frequentaram o local (Li *et al.*, 2020). Contudo, várias pessoas que não frequentaram o mercado manifestaram sintomas semelhantes e identificou-se a fácil propagação deste vírus entre humanos dado o aumento significativo de pessoas doentes. Rapidamente houve uma disseminação pelo mundo tendo sido evidenciado o estado de emergência global e a 11 de março de 2020 a OMS declarou pandemia (Li *et al.*, 2020).

No início do surto, o epicentro da COVID-19 foi a China com um elevado número de infetados e de mortes associadas à doença. Rapidamente se propagou atingindo o mundo inteiro, causando a suspensão de grande parte das atividades, o que levou a graves impactos económicos globais (Dhama *et al.*, 2020).

Ao longo destes últimos meses, ocorreu um elevado número de mortes em todo o mundo assim como dezenas de milhares de casos confirmados de SARS-CoV-2 sendo que a incidência é variável em cada país dependendo de diversos fatores como estratégias de mitigação, população e número de testes (Revzin *et al.*, 2020).

## 2.2. Evolução da doença

O vírus infeta as células epiteliais alveolares e replica-se rapidamente, provocando uma forte resposta imunológica que resulta numa grande quantidade de citocinas e alterações prejudiciais no tecido pulmonar (Li *et al.*, 2020).

Estima-se que um número elevado de infetados com o novo coronavírus recupera sem recorrer a tratamentos e hospitalização desenvolvendo apenas sintomas ligeiros ou moderados e, algumas pessoas podem não desenvolver qualquer tipo de sintomas (assintomáticos). Em contrapartida, os indivíduos mais fragilizados como os idosos e pessoas com patologias como hipertensão, diabetes, problemas cardíacos e pulmonares, obesidade, cancro e imunodeprimidos, têm maior probabilidade de desenvolver uma forma mais grave da doença (DGS, 2020a).

Assim, a apresentação clínica varia consoante a sintomatologia podendo manifestar-se de forma leve, moderada, grave e estado crítico. Existem ainda os assintomáticos que não apresentam quaisquer sinais suspeitos característicos da doença mas são portadores e transmissores do vírus (Revzin *et al.*, 2020).

Os sintomas podem ser divididos em mais ou menos comuns e graves, como se pode verificar na seguinte tabela 1 (DGS, 2020a):

Tabela 1: Sintomatologia da COVID-19, adaptado de DGS, (2020a).

Sintomas mais comuns	Sintomas menos comuns	Sintomas graves
Febre	Dor de garganta, congestão nasal	Dificuldade em respirar ou falta de ar
Tosse seca	Dores musculares ou articulares	Dor ou pressão no peito

Fadiga	Conjuntivite	Confusão
Dor de cabeça	Náuseas, vômitos, diarreia	Perda da fala ou movimento
Perda do paladar e olfato	Calafrios ou tonturas	
	Erupção na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés	

Desde que uma pessoa contacta com o vírus até ao momento em que há o desenvolvimento de sintomatologia passam, aproximadamente, 5 a 6 dias. O período de incubação deste vírus pode variar entre 2 a 14 dias após a exposição e neste intervalo de tempo uma pessoa que esteja inserida na comunidade, ao invés de estar em isolamento, pode fazer com que aumente drasticamente a propagação, de humano para humano. Existem ainda as pessoas assintomáticas que mesmo não tendo sintomatologia típica da doença podem transmiti-la eficazmente, o que representa um grande risco (ECDC, 2020).

Para que seja evitado o contágio nacional, em Portugal foi decidido que, as pessoas que estiveram expostas ao vírus devem permanecer no domicílio, em isolamento, por um período de 14 dias a fim de prevenir e evitar a transmissão do vírus, designando-se como isolamento profilático. Aos indivíduos que realizam teste com resultado positivo é atribuído baixa médica por 10 dias (Kumaravel *et al.*, 2020; DGS, 2020b).

Como já supramencionado, a COVID-19 dissemina particularmente por meio de gotículas salivares ou secreções nasais de um infetado, por exemplo através de espirros, tosse ou fala. Invade o organismo humano de forma direta através das mucosas dos olhos, boca e nariz e de forma indireta através do contacto com superfícies ou objetos contaminados podendo ainda permanecer no ar na forma de aerossóis (WHO, 2020b; Allam *et al.*, 2020).

A melhor forma de prevenir e diminuir a propagação deste vírus é através da proteção individual com o uso de máscara, distanciamento de pelo menos dois metros entre

peçoas, etiqueta respiratória, evitar tocar nos olhos, boca e nariz, lavagem das mãos com frequência com água e sabão ou com produtos à base de álcool ( $\geq 70\%$ ) e a desinfecção de superfícies com frequência (WHO, 2020b). Em períodos de confinamento decretados pelo governo, a quarentena obrigatória da população é das medidas mais exigentes ao nível da gestão pandémica, tanto ao nível económico como social. Aquando a suspeita de contacto com o vírus, o(s) indivíduo(s) deve(m) entrar em quarentena resguardando-se e monitorizando periodicamente a sua sintomatologia suspeita para que desta forma haja redução das cadeias de transmissão e permitindo aos profissionais de saúde conseguir controlar a pandemia (Kumaravel *et al.*, 2020).

Apesar das incertezas, estima-se que a carga viral de uma pessoa infetada diminui 8-10 dias após o início da infeção e, desta forma, após este período já não é transmissível a outras pessoas. Por outro lado, antes do aparecimento dos sintomas, o vírus pode ser transmitido o que se torna especialmente problemático no caso dos assintomáticos (Revzin *et al.*, 2020).

### 2.3. Diagnóstico

O diagnóstico deve ser feito com a maior brevidade pois é fundamental para ajudar no controlo da propagação do SARS-CoV-2. O PCR é o procedimento principal e mais fiável de diagnóstico laboratorial sendo bastante eficaz para a identificação e confirmação do vírus. Permite obter resultados em 24 a 48 horas, o que representa uma resposta demorada. Os equipamentos para a realização deste teste são bastante dispendiosos e requerem um operador qualificado para efetuar a técnica de recolha de uma amostra biológica nasofaríngea com auxílio de uma zaragatoa (Dhama *et al.*, 2020).

Os testes de diagnóstico rápido, que detetam a presença de antígenos, têm resultados em aproximadamente 30 minutos e têm uma sensibilidade que pode variar entre 34% e 80%. É realizado da mesma forma, através de uma colheita nasofaríngea. Devem ser utilizados dependendo da situação clínica, epidemiológica e de acordo com o objetivo (INFARMED, 2020a; WHO, 2020a).

Por outro lado, o teste dos anticorpos (serológico), deteta os IgM (imunoglobulina M) e os IgG (imunoglobulina G) após, aproximadamente, 10 dias depois do contacto com o vírus e indicam se o indivíduo esteve anteriormente infetado. Este teste realiza-se com a recolha de uma amostra de sangue, através de uma picada no dedo, que posteriormente é analisada (Allam *et al.*, 2020).

Todos estes testes podem ter o risco de obtenção de resultados falsos-negativos devido a situações como: carga viral ainda insuficiente para ser detetado, recolha de amostra inadequada e erros técnicos no processamento da amostra. Estes resultados variáveis podem originar uma falsa sensação de segurança de que não são portadores nem poderão transmitir (Revzin *et al.*, 2020).

#### 2.4. Imunidade

Os anticorpos para SARS-CoV-2 são produzidos alguns dias depois do contacto com o vírus, como uma reação de defesa do organismo humano, levando ao desenvolvimento de uma resposta imunitária protetora. Porém, ainda não se tem certezas da duração desse resultado protetor mas estima-se que poderá variar entre 3 a 6 meses de imunidade, sendo importante a pesquisa dos anticorpos através de testes serológicos para confirmar a durabilidade (Revzin *et al.*, 2020; Allam *et al.*, 2020).

A imunidade de grupo define-se como uma proteção indireta concedida a indivíduos mais suscetíveis, quando existe uma grande parte de pessoas imunes na população (Randolph and Barreiro, 2020).

A imunidade adquirida é muito importante para controlar a pandemia e pode ocorrer por infeção natural (que ainda há incertezas da duração) ou através da vacinação, apresentando-se este como o processo mais seguro e controlado para conseguir a imunidade coletiva, que pode ser direcionada para pessoas mais vulneráveis e portanto ter um maior e seguro impacto para a diminuição da transmissão do vírus (Fontanet and Cauchemez, 2020).

Ainda não é conhecida a duração da imunidade induzida por uma vacina, por ser um vírus recente. Ainda assim, a vacinação em massa demonstra ser uma estratégia de sucesso para prevenir a disseminação de infeções, revelando-se como uma das melhores medidas contra pandemias, sendo também promissora para a COVID-19 (Frederiksen *et al.*, 2020).

### III. Abordagem terapêutica

#### 3.1. Circuito do medicamento

Ao longo de todo o ciclo de vida, os medicamentos têm que cumprir normas de qualidade, segurança e eficácia desde a sua produção até ao consumidor final. As fases do desenvolvimento dos medicamentos estão presentes na figura 1 (INFARMED, 2008).

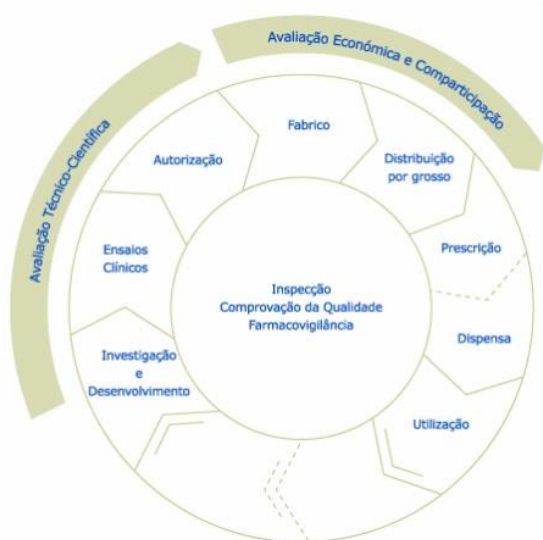


Figura 1: Ciclo de vida do medicamento, adaptado de INFARMED, (2008).

##### 3.1.1. Investigação e desenvolvimento

O desenvolvimento de novas terapêuticas é assumido pela comunidade científica que em colaboração com vários grupos de investigação trabalham para o progresso de novos medicamentos. Esta etapa até à colocação no mercado tem normalmente uma duração, em média, de cerca de dez anos (Apifarma, 2019).

##### 3.1.2. Ensaios clínicos

Após o processo anterior, é fundamental confirmar a eficácia e a segurança da utilização de novos medicamentos no ser humano, destinados a identificar, prevenir, tratar ou controlar patologias e sintomas (Roche, 2020).

Os ensaios clínicos são a última etapa no desenvolvimento de um medicamento e consistem num estudo científico que acarreta vários procedimentos de investigação de medicamentos que inclui humanos, que podem ser saudáveis ou doentes, permitindo a recolha de evidências necessárias para avaliar o efeito clínico e farmacológico, prosseguindo de forma mais rápida e segura e com qualidade para desenvolver novos tratamentos (Roche, 2020).

Os primeiros testes são efetuados em animais e depois de assegurar determinados padrões de resultados benéficos, são testados em indivíduos voluntários para que se avalie o seu risco/benefício e/ou qual a dose que permite os melhores efeitos numa determinada doença (Roche, 2020).

### Ensaio pré-clínicos

Compreendem experiências iniciais testados em laboratório antes de serem administrados em seres humanos (Apifarma, 2019).

### Ensaio de Fase I

Inicia-se a administração do novo medicamento ou tratamento num grupo pequeno de voluntários saudáveis (20-100) mas que podem também ser realizados em doentes com patologias graves como na oncologia ou SIDA, podendo trazer benefícios uma vez que terão acesso a terapêuticas inovadoras. Esta fase pode durar várias semanas e é útil para a avaliação da segurança e tolerabilidade do novo fármaco e conhecimento do perfil farmacocinético e farmacodinâmico (Química, 2020).

Inicialmente, começam por administrar uma dose baixa num primeiro grupo para verificar a tolerabilidade e o surgimento de efeitos secundários e, conforme a resposta, vão aumentando nos grupos seguintes (Química, 2020).

### Ensaio de Fase II

Nesta etapa, recorre-se também a um número limitado de voluntários (100-500) embora superior ao da fase I. Pretende-se assegurar a eficácia terapêutica desejada, a segurança, dose apropriada, os efeitos adversos e avaliar a toxicidade (Química, 2020).

Os voluntários são divididos aleatoriamente em dois grupos de população relativamente homogénea, um que vai ser administrado o medicamento em estudo e outro um placebo que se designa como grupo de controlo. Tanto os investigadores como os voluntários não têm conhecimento do grupo em que estão inseridos para que sejam evitados resultados falseados. Os resultados serão depois comparados verificando a sua eficácia e é selecionada a dose e frequência de administração a ser utilizado na Fase III (Química, 2020).

### Ensaio de Fase III

Com um número de voluntários bastante superior, esta fase conta com a participação de 1000 a 5000 pessoas e podem demorar vários anos para concluir. Esta fase permite a comparação do novo medicamento com já existentes ou placebo verificando e confirmando o seu benefício terapêutico, permitindo descobrir mais informações acerca de possíveis efeitos secundários, eficácia e segurança. Destaca-se por ser uma etapa importantíssima e indispensável para a submissão às Autoridades Regulamentares do pedido de obtenção de AIM (Química, 2020).

Cerca de 70 a 90% dos medicamentos que chegam a esta fase são estimados como eficazes, seguros e toleráveis, possibilitando o começo do registo do novo medicamento.

### Ensaio de Fase IV

Realizada após a obtenção de AIM, a fase IV é considerada etapa de farmacovigilância, avalia reações adversas previamente desconhecidas, avaliação de interações medicamentosas e avaliação dose resposta, num número de doentes superior assim como num maior espaço de tempo, tendo estas informações que ser enviadas regularmente às entidades competentes. Tratam-se de informações adicionais quando utilizado em prática clínica (Química, 2020).

#### 3.1.3. Autorização de Introdução no Mercado

Para que os medicamentos sejam inseridos no mercado, é fundamental um processo rigoroso para a sua aprovação com documentação bem fundamentada e com a legislação em vigor, que ateste a qualidade, segurança, eficácia e avalie a relação risco/benefício, sendo que o benefício terá sempre que ser superior. Depois de serem enviados todos os resultados dos ensaios e investigação e, reunindo todas as condições e requisitos de conformidade é obtida a AIM, através do INFARMED, I.P. ou da EMA, que concedem a autorização para prosseguir para a sua comercialização com validação destas entidades reguladoras nacionais ou europeias (Minas, 2020).

#### 3.1.3.1. Avaliação Ex-Ante e Ex-Post

A avaliação denominada de Ex-Ante, corresponde à avaliação que antecede a introdução do medicamento no mercado. Compreende duas fases primordiais: a fase de avaliação das tecnologias e a fase de negociação dos preços e condições de financiamento (Martins, 2014). A primeira fase citada fundamenta-se em critérios científicos e inclui três avaliações: a avaliação técnica, que está relacionada com a conformidade do modelo de avaliação; a avaliação farmacoterapêutica, relacionada com a efetividade relativa que visa compreender se o tratamento que está a ser avaliado assegura um efeito clínico e estatisticamente significativo nas medidas de eficácia e segurança; e a avaliação económica, relacionada com o custo-efetividade (Martins, 2014).

A avaliação designada de Ex-Post corresponde à monitorização e reavaliação do medicamento no seu contexto real de utilização, sendo privilegiado a avaliação do medicamento em todo o seu ciclo de vida (Martins, 2014).

#### 3.1.4. Fabrico e distribuição

É verificada a aplicação das boas práticas de fabrico sendo inspecionadas de acordo com o que foi mencionado na fase de autorização. Devem ser sempre garantidas as condições de qualidade e segurança, quer seja no fabrico quer na distribuição (INFARMED, 2008; Saúde, 2014).

### 3.1.5. Prescrição e dispensa

Dependente da sua classificação de MSRM ou MNSRM, são dispensados com ou sem receita médica, devendo manter sempre a qualidade contínua do medicamento (INFARMED, 2008; Saúde, 2014).

### 3.1.6. Utilização e consumo

Quando o medicamento chega ao utente, deve obter todas as informações necessárias para um uso correto e adequado dos medicamentos, sendo fundamental a promoção da utilização racional. Esta é considerada a fase final do ciclo de vida de um medicamento (INFARMED, 2008; Saúde, 2014).

## 3.2. Enquadramento regulamentar

A EMA é responsável pela avaliação científica e tem como objetivo promover a investigação e a prática de metodologias inovadoras no desenvolvimento de medicamentos. Para que seja possível garantir o acesso dos doentes a medicamentos inovadores, seguros, eficazes, com elevada qualidade e em tempo útil, é fundamental que a Europa inclua um panorama regulamentar que compreenda e simplifique o acesso à mesma. A EMA, juntamente com os Estados-Membros, cooperam e partilham conhecimentos especializados no domínio da avaliação de novos medicamentos e de

novas informações de segurança. Têm apoiado o desenvolvimento de metodologias inovadoras, garantindo assim que a avaliação e a monitorização dos medicamentos não sejam interrompidos e sejam obtidos por toda a Europa para todas as necessidades de saúde durante a pandemia, assegurando uma regulamentação eficiente e eficaz dos medicamentos (EMA, 2020e).

A *EMA's Innovation Task Force* é um grupo multidisciplinar que agrega peritos científicos, regulamentares e legais que permitem que tenham medidas regulamentares rápidas e coordenadas durante a pandemia em todos os Estados Membros da UE, possibilitando rapidez no desenvolvimento de procedimentos para a autorização de ensaios clínicos para tratamentos e vacinas eficazes para combater e prevenir a propagação da COVID-19 (EMA, 2020e). Estes procedimentos correspondem a pedidos de autorização de introdução no mercado, assim como a pedidos de extensão para medicamentos autorizados que estão a ser reaproveitados para o tratamento de COVID-19 (OCDE, 2020).

A adaptação de requisitos regulamentares normalmente inclui: Sintetizar a realização de uma avaliação de risco para o estudo; Flexibilidade para alterações do protocolo padrão; Incluir opções eletrónicas para documentação em papel; Métodos mais flexíveis para a entrega de medicamentos aos utentes; Monitorização mais flexível e proporcional do estudo (usando mecanismos remotos); Normas mais flexíveis nas revisões éticas (contudo, nenhuma mudança nas regras de segurança do utente) (OCDE, 2020).

A EMA está continuamente a fazer avaliação e a efetuar adaptações relevantes dos requisitos regulamentares conforme necessário, para assegurar que as principais atividades regulamentares de saúde pública durante a pandemia continuam a ser realizadas em termos de autorização, manutenção e supervisão. Assim, aperfeiçoar a conformidade dos processos regulamentares para os ensaios clínicos é especialmente relevante neste contexto de pandemia por COVID-19 (EMA, 2020e).

### 3.3. Terapêutica

O foco principal para o tratamento do novo coronavírus passa por aliviar os sintomas com terapêuticas básicas de suporte. Em situações mais graves, que implicam cuidados em ambiente hospitalar (com condições de isolamento e de proteção adequados) foi administrado o fármaco remdesivir que demonstrou eficácia clínica nesta patologia e foi autorizada a sua introdução no mercado, sendo o primeiro medicamento aprovado para o tratamento do novo coronavírus (Dhama *et al.*, 2020).

Alguns medicamentos já conhecidos para outras doenças foram utilizados na COVID-19, com aprovação da FDA e da EMA, e outros estão em avaliação de eficácia:

### **Hidroxicloroquina e cloroquina**

São dois medicamentos autorizados para o tratamento da malária e algumas doenças auto-imunes que têm sido investigados como uma possibilidade de tratamento para a COVID-19 (EMA, 2020h). Com janela terapêutica estreita, podendo ter efeitos adversos graves especialmente em doses mais elevadas ou em associações medicamentosas, ao longo do tempo demonstram que não há dados clínicos suficientes dos seus benefícios podendo até piorar os sintomas. Assim, a eficácia e a segurança para o tratamento da COVID-19 ainda não foi comprovada nos ensaios clínicos e como tal apenas devem ser usados no tratamento das doenças que foram autorizados, como parte de ensaios clínicos ou como protocolos acordados a nível nacional no uso de emergência para o tratamento do novo coronavírus (alguns países permitiram o uso experimental em doentes com formas graves da doença) (Allam *et al.*, 2020; EMA, 2020h).

### **Ivermectina**

Na UE, a ivermectina oral foi aprovada para o tratamento de infeções parasitárias e para a aplicação tópica no tratamento de doenças da pele como a rosácea, sendo também autorizada para uso veterinário para os parasitas internos e externos. Demonstrou ter atividade na SARS-CoV-2 revelando bloquear a replicação do coronavírus mas com doses bastante superiores às recomendadas no tratamento de infeções parasitárias, tendo sido esta situação acautelada pela FDA (Allam *et al.*, 2020).

Os resultados dos ensaios clínicos têm sido contraditórios, alguns estudos não relatam nenhum benefício e outros mostram uma vantagem potencial. Apresentam algumas limitações como esquemas de dosagens diferentes e uso de outros medicamentos em simultâneo, o que é desfavorável (EMA, 2021b).

Assim, a EMA concluiu que atualmente os dados disponíveis não são satisfatórios para aprovar o uso da ivermectina para a prevenção ou tratamento da COVID-19 fora dos ensaios clínicos, sendo portanto necessários mais estudos conclusivos para comprovar a sua eficácia e segurança (EMA, 2021b).

### **Dexametasona**

É um medicamento corticosteroide autorizado na UE, que pode ser administrado via oral ou injetável, para o tratamento de situações inflamatórias, para reduzir a resposta imunológica em reações alérgicas ou em doenças auto-imunes (EMA, 2020i).

Os dados de vários estudos apresentam resultados positivos no tratamento de doentes internados com COVID-19 que requerem de oxigénio suplementar ou ventilação mecânica, sendo considerado um tratamento de opção apenas para estes doentes que necessitam de oxigenoterapia, uma vez que nos outros utentes não houve redução do risco de morte. Neste contexto, uma vez que os ensaios clínicos foram satisfatórios, os laboratórios que produzem este medicamento podem solicitar às autoridades competentes para acrescentar à licença este novo uso (EMA, 2020f).

### **Remdesivir**

É um medicamento antiviral de via intravenosa que foi desenvolvido para o tratamento do ébola. É o primeiro medicamento recomendado para o tratamento da COVID-19, com autorização de comercialização a 3 de julho de 2020 para uso na UE (EMA, 2020g).

O estudo demonstrou que, em doentes internados que têm uma forma mais grave da doença, o critério principal de eficácia foi o tempo de recuperação melhorado (passando de 18 para 12 dias, comparativamente ao grupo placebo) e a infeção a nível do trato

respiratório é diminuída (EMA, 2020j). Em contrapartida, na doença leve ou moderada o tempo de recuperação mostrou-se igual entre o tratamento e o placebo. Portanto, este medicamento pode ser utilizado a partir dos 12 anos ou 40kg de peso corporal, em doentes com pneumonia que necessite de oxigénio suplementar (Allam *et al.*, 2020; EMA, 2020g).

A EMA concluiu assim que os efeitos risco-benefício mostraram-se positivos em doentes com formas graves da doença, destacando-se assim o remdesivir o primeiro tratamento a ser autorizado para o tratamento da COVID-19 na UE (EMA, 2020j).

### **Anticorpos monoclonais**

Um anticorpo monoclonal é um tipo de proteína usada pelo sistema imunitário para se ligar a uma estrutura específica que é designada de antígeno (EMA, 2021a).

- Está em análise a combinação de casirivimabe / imdevimabe e bamlanivimabe / etesevimabe e monoterapia de bamlanivimabe para o tratamento de doentes com COVID-19 que não necessitam de oxigénio suplementar e que apresentam um alto risco de evoluir para doença grave. Os resultados iniciais destes estudos apontam que as combinações diminuíram a carga viral mais do que o placebo e conduziram à diminuição de consultas médicas e hospitalizações relacionadas com esta doença (EMA, 2021a).

- O regdanvimab é um anticorpo monoclonal com atividade contra o SARS-CoV-2, desenvolvido para se ligar à proteína spike do SARS-CoV-2, diminuindo a capacidade do vírus entrar nas células (EMA, 2021d). A EMA com os resultados do estudo concluiu que o regdanvimab pode ser utilizado para o tratamento da COVID-19 em adultos descritos com doença leve a moderada, que não requerem oxigénio mas que apresentam uma elevada probabilidade de desenvolver uma forma grave da doença, diminuindo a percentagem de hospitalização e com segurança de que pode facultar benefício clínico e menos sequelas. Trata-se de uma forte possibilidade para pedido de AIM brevemente, se os dados de eficácia, qualidade e segurança forem autênticos, uma vez que a avaliação está a ser efetuada (EMA, 2021c).

## Vacinas

Profilaxia mais aguardada para o combate da pandemia e estão a ser desenvolvidas por grande parte da comunidade científica para proteger os humanos conferindo-lhes imunidade. (Allam *et al.*, 2020)

### 3.4. Vacinas

As vacinas representam uma arma importante na prevenção e proteção de doenças graves e por vezes mortais (Services, 2020). Sendo que este vírus tem uma propagação elevada e é uma grande ameaça à saúde pública, torna-se fundamental o desenvolvimento de vacinas para auxiliar o controlo da pandemia, uma vez que a vacinação é um método profilático bastante eficaz para várias patologias e uma solução a longo prazo para reduzir a disseminação (Izda *et al.*, 2020). A vacina para a COVID-19 irá desencadear uma resposta imune de uma forma mais segura e menos invasiva para o humano, prevenindo que contraia a doença provocada pelo novo coronavírus, protegendo assim a população (Izda *et al.*, 2020).

Segundo a OMS, a vacina deve facultar um risco-benefício altamente favorável, com elevada eficácia, somente com efeitos adversos ligeiros ou transitórios e sem desencadear doenças graves (Kaur and Gupta, 2020).

A comunidade científica internacional está, há meses consecutivos, a trabalhar em grande escala para produzir rapidamente vacinas seguras e eficazes para desacelerar a pandemia que já tirou a vida a mais de dois milhões de pessoas em todo o mundo (Organization, 2020a).

O desenvolvimento de vacinas é habitualmente um procedimento bastante longo, complexo e dispendioso mas que, em situações de pandemia, são realizados de forma diferente para apressar esse processo que requer uma resposta rápida com avaliação e aprovação das entidades reguladoras (Allam *et al.*, 2020; Dhama *et al.*, 2020). Segundo as normas da FDA, as vacinas candidatas à aprovação devem atravessar no mínimo três

fases de ensaios clínicos controlados por placebo para que sejam autorizadas, sendo um procedimento que pode durar vários meses ou anos (Kaur and Gupta, 2020).

Houve uma mudança essencial e bastante desafiadora nos parâmetros dos ensaios clínicos perante a COVID-19, que aconteceu com o auxílio de investigações persistentes e pelo conhecimento prévio do SARS em 2003 e do MERS em 2012. A OMS elaborou um protocolo com as indicações necessárias para direcionar os ensaios clínicos, assinalando que podem envolver adultos, porém as grávidas e pessoas com patologias graves devem ser excluídos. Neste contexto, a comunidade científica centralizou-se incansavelmente nesta causa o que se tornou um bom presságio para garantir o desenvolvimento de terapêuticas seguras e eficazes e com início rápido de ação num curto espaço de tempo (Davis *et al.*, 2020).

Como se trata de um vírus recente e ainda pouco conhecido imunologicamente, é importante fortalecer várias estratégias para entender que vacinas serão mais eficazes e, ao contrário do convencional que seria o desenvolvimento em aproximadamente uma década, a proposta para esta situação pandémica foi reduzida para um curto período de um ano (Jeyanathan *et al.*, 2020). Este processo rigoroso é vigiado e seguido pelos elementos de investigação, antes de ser aprovado pela FDA, e precedentemente de esta entidade reguladora atribuir o *fast-track* para acelerar o procedimento (Goldman *et al.*, 2020).

Além da segurança e eficácia da vacina, é fundamental um fabrico rápido para atender à necessidade mundial com a maior brevidade e para que se proceda à vacinação em larga escala (Pagliusi *et al.*, 2020). Ainda assim, existem alguns obstáculos inerentes em torno desta situação, tais como a dificuldade de produção e de entrega em grande volume, os meios de acondicionamento que exigem (como por exemplo a refrigeração), assim como o acesso equitativo a todos os Estados-Membros (Izda *et al.*, 2020).

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) está constantemente a reforçar medidas excecionais sobre os requisitos regulamentares de forma a aumentar a transparência dos tratamentos e vacinas que estão a ser avaliados ou autorizados, garantindo sempre a sua qualidade, segurança e eficácia. A avaliação contínua é a chave para que este processo seja acelerado com uma análise mais rápida mas sem descurar do cumprimento de toda a regulamentação (Rasi, 2020).

Os requisitos clínicos são fundamentais para simplificar o desenvolvimento dos ensaios clínicos, sendo que para estes efeitos a EMA mantém contatos constantes com os investigadores (EMA, 2020c). Assim, juntamente com a Comissão Europeia, atuam rapidamente no progresso das vacinas, a fim de combater este desafio urgente (EMA, 2020d).

O processo de desenvolvimento de medicamentos passa por etapas complexas que incluem garantir formulações estáveis, dosagens específicas, vias de administração e produção, terminando na sua distribuição em grande escala (Wang *et al.*, 2020).

O ACT (do inglês, *Access to COVID-19 Tools Accelerator*) trata-se de uma cooperativa que envolve a OMS, cientistas e empresas, com o objetivo de acelerar o desenvolvimento e produção de vacinas para a COVID-19, de forma a garantir que esta seja acessível e distribuída em todos os países com imparcialidade, priorizando os doentes de risco e os profissionais de saúde (Organization, 2020c).

### 3.5. Vacinas para a COVID-19

Atendendo a todo o processo moroso que o circuito do medicamento implica, apresentou-se como um grande obstáculo para o desenvolvimento emergente de vacinas para o novo coronavírus. Estas vacinas são vistas como a esperança para o controlo de uma situação pandémica que obrigou à alteração de rotinas por todo o mundo para evitar que a propagação do vírus não fosse tão veloz. Numa situação dita normal, o processo de desenvolvimento compreende vários ensaios e muitas pessoas revelando-se muito moroso antes da sua administração em humanos. O desafio da comunidade científica passou principalmente em tentar ultrapassar esta demora de forma a conseguir dar uma resposta mais rápida sem descuidar da segurança, qualidade, evidência científica e transparência (MARKS, 2020).

Por consequência, houve um contributo imenso de vários laboratórios e empresas farmacêuticas internacionais simultaneamente com o *National Institute of Health* e entidades reguladoras, de forma a agilizar a pesquisa e os procedimentos ideias para os ensaios clínicos para a COVID-19, permitindo aos investigadores melhores instalações e

condições de trabalho assim como o recrutamento de participantes para os ensaios em período de tempo reduzido, sem pôr em causa a qualidade (Allam *et al.*, 2020). A população deve receber informação adequada e ser bem esclarecida, atribuindo-lhes a confiança necessária com base na evidência científica (Harrison and Wu, 2020).

Nas figuras 2 e 3, é possível visualizar os diferentes prazos definidos entre as vacinas padrão e as vacinas para a COVID-19, sem comprometer os requisitos regulamentares.

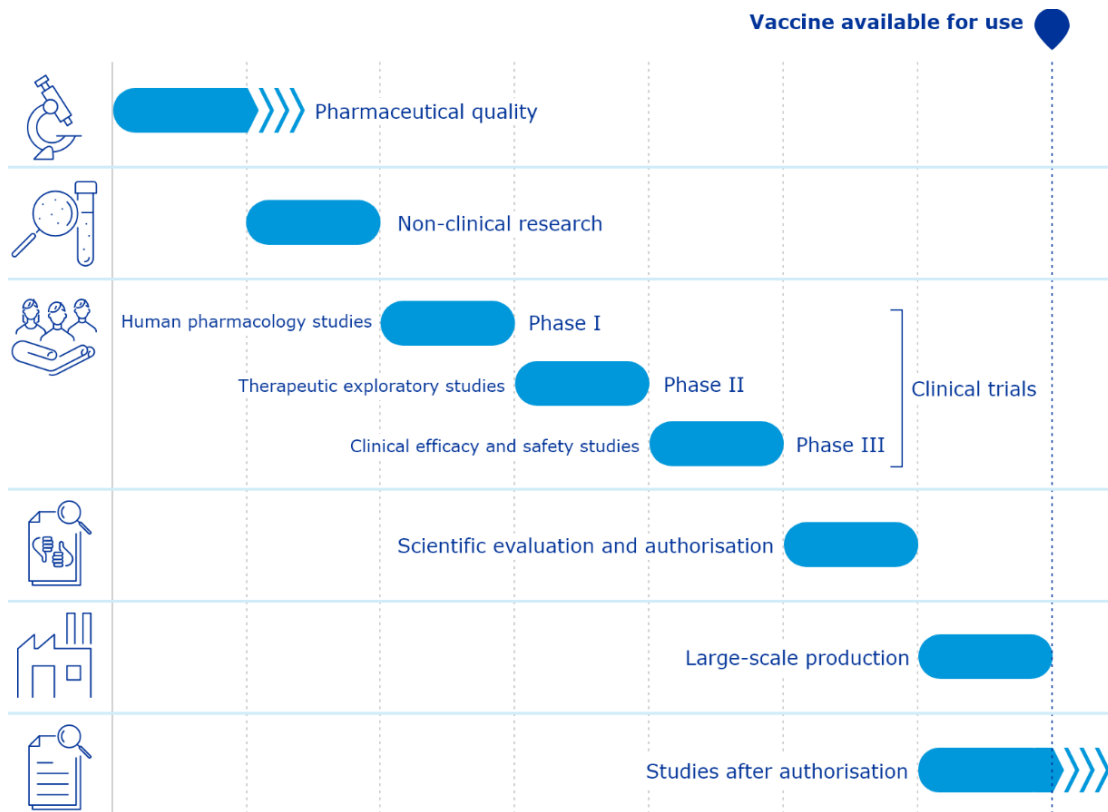


Figura 2: vacina padrão, adaptada de EMA,

## Enquadramento regulamentar dos ensaios clínicos na Covid-19.

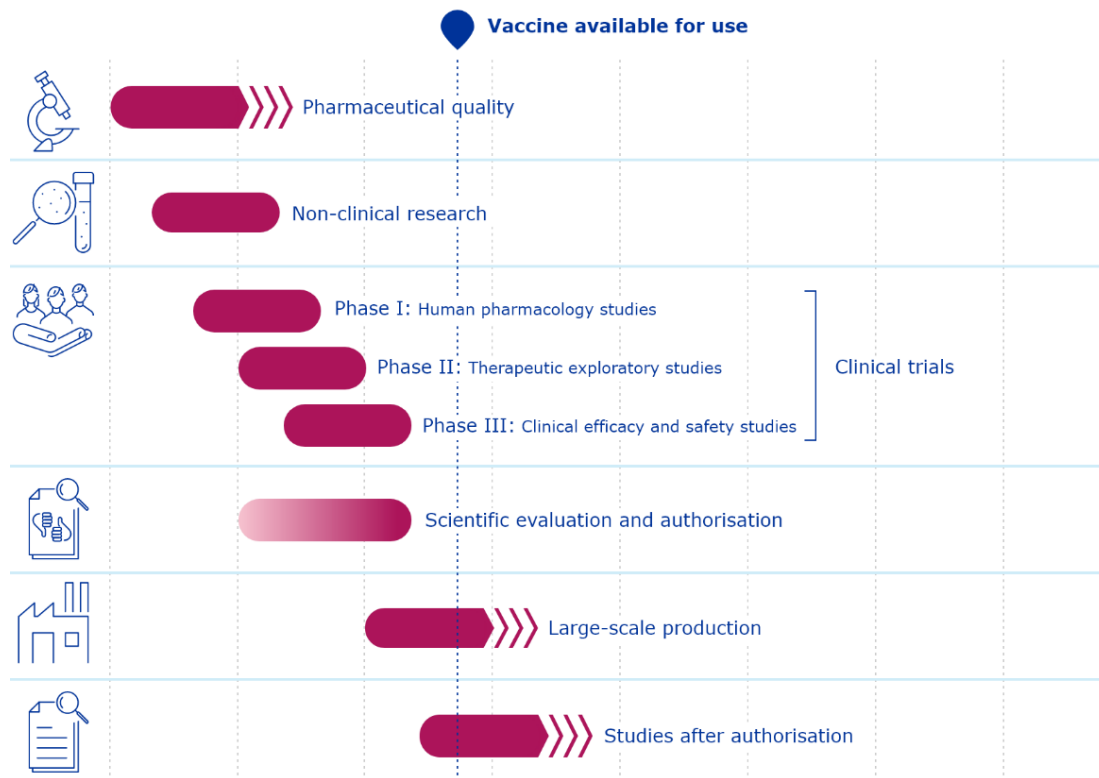


Figura 3: vacinas para a COVID-19, adaptado de EMA, (2020a).

Comparando as vacinas padrão com as vacinas para a COVID-19, verifica-se que (EMA, 2020a):

- Ambas asseguram obrigatoriamente o cumprimento de todos os requisitos de segurança, eficácia e qualidade;
- As normas regulamentares das vacinas COVID-19 são aprovadas com as mesmas normas que se aplicam a todos os medicamentos na União Europeia;
- O desenvolvimento da vacina COVID-19 é realizado com base no conhecimento de outras vacinas, conseguindo assim ser diminuído no tempo;
- A evolução da vacina COVID-19 impulsionou mais recursos simultaneamente;
- Destacou-se o diálogo contínuo entre os investigadores e os especialistas em regulamentação;
- Colaboração das empresas de produção para rápida execução;

- Prazos de avaliação de pedidos de autorização são encurtados (prazo padrão 210 dias úteis reduzido para menos de 150 dias);
- Avaliação contínua desde que se tornam disponíveis ao longo do processo de desenvolvimento.

### 3.5.1. Eficácia

A EMA avalia minuciosamente os padrões de segurança e eficácia para cada vacina antes de a aprovar e recomenda que a vacina tenha um nível mínimo pelo menos 50% de eficácia e não tenha provocado experimentalmente efeitos colaterais graves (Notícias, 2020; EMA, 2020b). Se os resultados corresponderem a estas normas, juntamente com perfil de segurança plausível, estabelecem eficácia e paralelamente apoio regulamentar para a aprovação. A autorização da vacina vai depender da quantificação de proteção que desencadeia no ensaio de fase 3 (EMA, 2020c).

O estudo de eficácia deve ser limitado aos participantes com teste negativo para o vírus uma vez que é relevante apresentar que a vacina é protetora e não porque estiveram expostos ao vírus anteriormente (EMA, 2020c).

Segundo a EMA, a segurança e eficácia da vacina tem que ser apresentadas em indivíduos que tenham algum problema de saúde e indivíduos com mais de 65 anos (EMA, 2020c).

### 3.5.2. Vacinas autorizadas

Até à atualidade, quatro vacinas contra a COVID-19 foram demonstradas como seguras e eficazes e aprovadas pela EMA (Commission, 2020a):

***Comirnaty - BioNTech-Pfizer***

Foi autorizada a sua introdução no mercado a 21 de dezembro de 2020 pela Comissão Europeia, tornando-se a primeira vacina para a COVID-19 autorizada na União Europeia (U.E.). Nos ensaios clínicos, foram mais de 19 mil pessoas vacinadas, com uma eficácia de aproximadamente 95%. São necessárias duas doses, com intervalo de 21 dias. A aprovação foi obtida após apreciação detalhada da eficácia, qualidade e segurança pela EMA e consequentemente aprovada pelos Estados-Membros (Commission, 2020a).

Esta vacina, conforme a Commission, (2020b):

É baseada na tecnologia de RNA mensageiro (mRNA). Permite que as células produzam fragmentos inofensivos de proteínas virais que o corpo humano usa para construir uma resposta imunológica para prevenir ou combater infeções naturais subsequentes. Quando a vacina é administrada a uma pessoa, as suas células fazem a leitura das instruções genéticas e produzem fragmentos da 'proteína spike', uma proteína na superfície externa do vírus que usa para entrar nas células do corpo, se replicar e causar doenças. O sistema imunológico da pessoa tratará essa proteína como estranha e produzirá defesas naturais (anticorpos e células T) contra ela.

### ***Moderna***

A 6 de janeiro de 2021, foi autorizada a introdução no mercado pela Comissão Europeia, da segunda vacina contra a COVID-19, seguindo todas as recomendações rigorosas a cumprir, com 94.1% de eficácia e com mais de 15 mil pessoas vacinadas nos ensaios clínicos. São necessárias duas doses com intervalo de 28 dias (Commission, 2020a).

A vacina Moderna, conforme a Commission, (2021b):

É baseada em RNA mensageiro (mRNA). O mRNA desempenha um papel fundamental na biologia, transferindo instruções do DNA para a maquinaria de produção de proteínas das células. Em uma vacina de mRNA, essas instruções produzem fragmentos inofensivos do vírus, que o corpo humano usa para construir uma resposta imunológica para prevenir ou combater doenças. Quando uma pessoa recebe a vacina, as suas células lêem as instruções genéticas e produzem uma proteína spike, uma proteína na superfície externa do vírus que é usada para entrar nas células do corpo e causar doenças. O sistema imunológico da pessoa tratará essa proteína como estranha e produzirá defesas naturais (anticorpos e células T) contra ela.

### ***AstraZeneca***

A 29 de janeiro de 2021 surgiu a terceira vacina com autorização para uso na União Europeia, após todas as apreciações detalhadas da segurança, eficácia e qualidade da vacina pela Agência Europeia de Medicamentos e aprovada pelos Estados-Membros. Mais de 20 mil pessoas foram vacinadas nos ensaios clínicos. São necessárias duas doses com 4 a 12 semanas de intervalo e tem uma eficácia entre os 62 e 90% (Commission, 2020a).

A vacina *AstraZeneca*, conforme a Commission, (2021c):

É baseada em um adenovírus, um vírus inofensivo que fornece as 'instruções' do vírus que causa o COVID-19. Isso permite que as próprias células do corpo produzam a proteína exclusiva do vírus COVID-19. O sistema imunológico da pessoa reconhece que esta proteína única não deve estar no corpo e responde produzindo defesas naturais contra a infecção por COVID-19. A vacina *AstraZeneca* será administrada a adultos com 18 anos ou mais para prevenir COVID-19 . A vacina faz com que o sistema imunológico (as defesas naturais do corpo) produza anticorpos e glóbulos brancos especializados que atuam contra o vírus, dando proteção contra COVID-19. As pessoas vacinadas receberão duas injeções da vacina *AstraZeneca*.

### ***Johnson & Johnson***

Até ao momento, é a vacina mais recente a obter a Autorização de Introdução no Mercado aprovada pela Comissão Europeia, considerando-se assim, a quarta vacina autorizada para administração na União Europeia. Foi a 11 de março de 2021, que a vacina desenvolvida pela *Johnson & Johnson* foi aprovada seguindo todas as recomendações científicas com apreciação otimizada no que diz respeito à segurança, eficácia e de qualidade pela Agência Europeia do Medicamento. Eficácia essa entre 66 e 76%, conseguida com apenas uma dose, já que é de toma única. Nos ensaios clínicos foram vacinadas mais de 20 mil pessoas (Commission, 2020a).

A vacina *Janssen*, conforme a Commission, (2021a):

Será administrada em uma dose a adultos com 18 anos ou mais para prevenir COVID-19 . A vacina é baseada em um adenovírus, um vírus inofensivo que fornece as 'instruções' do vírus que causa o COVID-19. Isso permite que as próprias células do corpo produzam a proteína exclusiva do vírus COVID-19. O sistema imunológico da pessoa reconhece que esta proteína única não deve estar no corpo e responde

Enquadramento regulamentar dos ensaios clínicos na Covid-19.

produzindo defesas naturais contra a infeção por COVID-19. O adenovírus da vacina não se reproduz e não causa doenças.

Em estudo ou a aguardar aprovação, estão as vacinas das seguintes farmacêuticas: *CureVac* (estima-se que será a quinta vacina a ser aprovada), *Sanofi-GSK*, *Novavax*, *Valneva* (Commission, 2020a).

Tabela 2: Vacinas para a COVID-19 na UE, adaptado de EMA, (2020f).

<b><i>Vacina</i></b>	<b><i>Estado</i></b>	<b><i>Data da autorização</i></b>	<b><i>Tempo que demorou</i></b>
<i>Comirnaty</i>	Aprovada	21/12/2020	9 meses
Moderna	Aprovada	06/01/2021	10 meses
<i>AstraZeneca</i>	Aprovada	29/01/2021	10 meses e meio
<i>Johnson &amp; Johnson</i>	Aprovada	11/03/2021	12 meses
<i>CureVac</i>	Produção em curso	-	-
<i>Sanofi-GSK</i>	Produção em curso	-	-

Estima-se que, “até março de 2021, pelo menos 80% das pessoas com mais de 80 anos e 80% dos profissionais de saúde e assistência social em todos os Estados-Membros deverão ser vacinados. No verão de 2021, os Estados-Membros devem ter vacinado um mínimo de 70% de toda a população adulta” (Commission, 2020a).

### 3.5.3. Farmacovigilância



Figura 4: Desenvolvimento, avaliação, aprovação e monitorização das vacinas COVID-19, adaptado de INFARMED, (2020b).

A farmacovigilância consiste na ciência e nas atividades referentes à deteção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou alguma outra problemática associada a medicamentos. A EMA organiza o sistema de farmacovigilância da UE, coordenando os serviços e processos em conformidade com a legislação da UE (EMA, 2015).

Um medicamento antes de beneficiar da autorização para ser administrado, deve ter evidência de ser seguro e eficaz, estando estes resultados associados aos ensaios clínicos. Nestes ensaios os utentes são seleccionados minuciosamente, em condições controladas, com um número relativamente pequeno de voluntários e por período de tempo limitado. Depois de ser autorizado, o número de voluntários em que o medicamento é utilizado é bastante superior, com períodos de tempo mais longos e até com outros medicamentos.

Neste contexto, os efeitos secundários podem surgir. Assim, é fundamental que a segurança de todos os medicamentos seja monitorizada ao longo da sua utilização na prática clínica. A legislação da UE obriga à realização de um sistema de farmacovigilância, que atua através da colaboração entre os Estados-Membros da UE, a EMA e a Comissão Europeia (EMA, 2015).

A vacinação para a COVID-19 é recomendada uma vez que diminui a probabilidade de um indivíduo contrair a doença e, conseqüentemente reduz também o risco de transmitir a doença a outras pessoas. Tal como todos os outros medicamentos, as vacinas para a COVID-19 podem causar reações adversas indesejáveis, como: dor e/ou vermelhidão no local da injeção, febre e dores musculares, mas que são leves e transitórios não sendo necessário auxílio médico. Contudo, se surgirem sintomas mais graves como: dificuldade respiratória e/ou erupções na pele, entre outros, o médico deverá avaliar esta sintomatologia inesperada (INFARMED, 2020b).

A EMA fornece documentação de orientação, um plano de farmacovigilância, para que seja efetuada a avaliação de segurança das vacinas que sejam relevantes para o equilíbrio risco-benefício. O INFARMED colabora com as autoridades reguladoras de medicamentos a fim de garantir esta especial monitorização adicional de segurança mais apertada sendo possível efetuar uma notificação através do portal de Reações Adversas dos Medicamentos, quando, após a administração da vacina surgem efeitos indesejáveis graves (INFARMED, 2020b).

Assim, é fundamental um acompanhamento depois da vacinação, não só para monitorizar estas possíveis reações adversas tardias como para verificar se, ao longo do tempo, há alterações na imunidade ou proteção a longo prazo contra a SARS-CoV-2 a fim de conhecer a necessidade e a circunstância para eventuais doses de reforço para manutenção da eficácia (EMA, 2020c; EMA, 2020a).

#### **IV. Conclusão**

Desde o aparecimento dos primeiros casos de SARS-CoV-2, até à declaração de um estado de pandemia, que já vitimou mais de dois milhões de pessoas em todo o mundo, a comunidade científica direcionou todas as suas atenções incansavelmente para que lhes fosse possível a descoberta de novas terapêuticas a curto prazo, sem comprometer a segurança, eficácia e qualidade, de forma a auxiliar na diminuição da propagação do vírus, acabando assim por reduzir a morbidade e a mortalidade a si associada.

O desenvolvimento da vacina foi rápido e com resultados promissores, surgindo alguns obstáculos quanto à dificuldade de produção e distribuição em massa ao nível mundial. Em todos os países foram criadas equipas multidisciplinares para o delineamento de um plano de vacinação e toda a logística envolvida. Com o apoio de cada uma destas equipas ao nível local e internacional, os esforços são distribuídos e o processo acelerado.

A pandemia influenciou a realização de grandes ensaios clínicos mais ainda assim é possível concluir que há uma elevada e célebre capacidade de resposta com segurança, eficácia e a transparência necessárias e algumas vacinas foram conseguidas com sucesso em tempo real e recorde, tornando-se esta descoberta distintiva para a ciência e humanidade no momento em que era globalmente imprescindível.

## V. Referências bibliográficas

Allam, M.; Cai, S.; Ganesh, S., *et al.* (2020). COVID-19 Diagnostics, Tools, and Prevention. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 10 (6), pp. 409.

Apifarma. (2019). *Ensaaios clínicos em Portugal* [Online]. Available: [https://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/PwC\\_APIFARMA\\_Relatorio\\_Ensaaios\\_Clinicos\\_Fev2019.pdf](https://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/PwC_APIFARMA_Relatorio_Ensaaios_Clinicos_Fev2019.pdf) [Accessed 01/2021].

Commission, E. (2020a). *Coronavirus vaccines strategy* [Online]. Available: [https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/coronavirus-vaccines-strategy\\_en](https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/coronavirus-vaccines-strategy_en) [Accessed 01/2021].

Commission, E. (2020b). *European Commission authorises first safe and effective vaccine against COVID-19* [Online]. Available: [https://ec.europa.eu/cyprus/news/20201221\\_4\\_en](https://ec.europa.eu/cyprus/news/20201221_4_en) [Accessed 03/2021].

Commission, E. (2021a). *European Commission authorises fourth safe and effective vaccine against COVID-19* [Online]. Available: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip\\_21\\_1085](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_1085) [Accessed 03/2021].

Commission, E. (2021b). *European Commission authorises second safe and effective vaccine against COVID-19* [Online]. Available: [https://ec.europa.eu/cyprus/news/20210106\\_1\\_en](https://ec.europa.eu/cyprus/news/20210106_1_en) [Accessed 03/2021].

Commission, E. (2021c). *European Commission authorises third safe and effective vaccine against COVID-19* [Online]. Available: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip\\_21\\_306](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_306) [Accessed 03/2021].

Davis, J. S.; Ferreira, D.; Denholm, J. T., *et al.* (2020). Clinical trials for the prevention and treatment of COVID-19: current state of play. *The Medical journal of Australia*, 213 (2), pp. 86-93.

Dgs. (2020a). *Informações Gerais sobre o vírus e a doença* [Online]. Available: <https://covid19.min-saude.pt/category/perguntas-frequentes/> [Accessed 11/2020].

Dgs. (2020b). *Norma 004/2020: Abordagem do Doente com Suspeita ou Confirmação de COVID-19* [Online]. Available: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042020-de-23032020-atualizada-a-141020201.aspx> [Accessed 01/2021].

Dhama, K.; Khan, S.; Tiwari, R., *et al.* (2020). Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clinical microbiology reviews*, 33 (4), pp. e00028-00020.

Ecdc, E. C. F. D. P. a. C.-. (2020). *Infection* [Online]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/infection> [Accessed 01/2021].

Ema, E. M. a.-. (2020a). *COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring> [Accessed 02/2021].

Ema, E. M. a.-. (2020b). *COVID-19 vaccines: studies for approval* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines-studies-approval> [Accessed 01/2021].

Ema, E. M. a.-. (2020c). *EMA considerations on COVID-19 vaccine approval* [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval_en.pdf) [Accessed 01/2021].

Ema, E. M. a.-. (2020d). *EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines* [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf) [Accessed 01/2021].

Ema, E. M. a.-. (2020e). *Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines* [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines_en.pdf) [Accessed 03/2021].

Ema, E. M. a.-. (2020f). *Treatments and vaccines for COVID-19: authorised medicines* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-vaccines-covid-19-authorized-medicines> [Accessed 01/2021].

Ema, E. M. a.-. (2020g). *Veklury - remdesivir* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury> [Accessed 01/2021].

Ema, E. M. a.-. (2021a). *EMA reviewing data on monoclonal antibody use for COVID-19* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-data-monoclonal-antibody-use-covid-19> [Accessed 01/2021].

Ema, E. M. A. (2015). *Pharmacovigilance: Overview* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview> [Accessed 03/2021].

Ema, E. M. A. (2020h). *COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes> [Accessed 12/2020].

Ema, E. M. A. (2020i). *EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation> [Accessed 12/2020].

Ema, E. M. A. (2020j). *First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation> [Accessed 02/2021].

Ema, E. M. A. (2021b). *EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials> [Accessed 03/2021].

Ema, E. M. A. (2021c). *EMA issues advice on use of regdanvimab for treating COVID-19* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19> [Accessed 03/2021].

Ema, E. M. A. (2021d). *EMA review of regdanvimab for COVID-19 to support national decisions on early use* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-review-regdanvimab-covid-19-support-national-decisions-early-use> [Accessed 03/2021].

Fontanet, A. and Cauchemez, S. (2020). COVID-19 herd immunity: where are we? *Nature reviews. Immunology*, 20 (10), pp. 583-584.

Frederiksen, L. S. F.; Zhang, Y.; Foged, C., *et al.* (2020). The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. *Frontiers in immunology*, 11, pp. 1817-1817.

Goldman, R. D.; Marneni, S. R.; Seiler, M., *et al.* (2020). Caregivers' Willingness to Accept Expedited Vaccine Research During the COVID-19 Pandemic: A Cross-sectional Survey. *Clinical Therapeutics*, 42 (11), pp. 2124-2133.

Harrison, E. A. and Wu, J. W. (2020). Vaccine confidence in the time of COVID-19. *European journal of epidemiology*, 35 (4), pp. 325-330.

Infarmed. (2008). *Ciclo de vida de um medicamento* [Online]. Available: <http://www2.portaldasaudef.pt/NR/rdonlyres/AF66074E-75A5-4A1A-A87F-0CC40E22D583/0/SaibaMaisSobre2.pdf> [Accessed 11/2020].

Infarmed. (2020a). *Diagnóstico COVID-19 - Testes de pesquisa de antígeno* [Online]. Available: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal\\_content/56/15786/4053558](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/4053558) [Accessed 01/2021].

Infarmed. (2020b). *Monitorização de segurança* [Online]. Available: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/monitorizacao> [Accessed 03/2021].

Izda, V.; Jeffries, M. A. and Sawalha, A. H. (2020). COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clinical Immunology*, 222, pp. 108634.

Jeyanathan, M.; Afkhami, S.; Smaill, F., *et al.* (2020). Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nature reviews. Immunology*, 20 (10), pp. 615-632.

Kaur, S. P. and Gupta, V. (2020). COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus research*, 288, pp. 198114-198114.

Kumaravel, S. K.; Subramani, R. K.; Jayaraj Sivakumar, T. K., *et al.* (2020). Investigation on the impacts of COVID-19 quarantine on society and environment: Preventive measures and supportive technologies. *3 Biotech*, 10 (9), pp. 393-393.

Li, H.; Liu, S.-M.; Yu, X.-H., *et al.* (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International journal of antimicrobial agents*, 55 (5), pp. 105951-105951.

Marks, D. P. (2020). *OPINION: "I'm the FDA point person on COVID-19 vaccines. We'll make sure they're safe and effective"*. [Online]. Available: <https://eu.usatoday.com/story/opinion/2020/10/27/fda-covid-vaccine-ensuring-safety-and-efficacy-column/6047702002/> [Accessed 12/2020].

Martins, J. R., J; Antunes, M; Ferrador, F; Ramos, I; Ramos, R; Santos, C; Caldeira, S; Castro, J; Arriegas, M; Dias Almeida, P; Mota-Filipe, H; Castro Alves, E (Infarmed, I.P.). (2014). *Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde para Portugal (SiNATS) – Criar o futuro* [Online]. Available: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/SiNATS/4f9df178-482b-4f37-a15a-02041b4d3c48> [Accessed 03/2021].

Minas, R. (2020). *Regulamentação Farmacêutica na garantia da qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos genéricos* [Online]. Available: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios\\_de\\_Especialidade/Titulo\\_Especialidade/Especialidade\\_AR/Especialistas\\_Anteriores/2014/2014\\_Renata\\_Minas.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2014/2014_Renata_Minas.pdf) [Accessed 12/2020].

Notícias, J. D. (2020). *Vacina da Pfizer contra a covid-19 é 90% eficaz e pode chegar ainda este ano* [Online]. Available: <https://www.jn.pt/mundo/vacina-da-pfizer-contra-a-covid-19-e-90-eficaz-e-pode-chegar-ainda-este-ano-13015203.html> [Accessed 12/2020].

Ocde. (2020). *Greater harmonisation of clinical trial regulations would help the fight against COVID-19* [Online]. Available: <http://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/greater-harmonisation-of-clinical-trial-regulations-would-help-the-fight-against-covid-19-732e1c5c/#endnotea0z2> [Accessed 03/2021].

Organization, W. H. (2020a). *Accelerating a safe and effective COVID-19 vaccine* [Online]. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/accelerating-a-safe-and-effective-covid-19-vaccine> [Accessed 12/2020].

Organization, W. H. (2020b). *Coronavirus disease (COVID-19)* [Online]. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19> [Accessed 12/2020].

Organization, W. H. (2020c). COVAX: Working for global equitable access to COVID-19 vaccines. pp.

Pagliusi, S.; Jarrett, S.; Hayman, B., *et al.* (2020). Emerging manufacturers engagements in the COVID –19 vaccine research, development and supply. *Vaccine*, 38 (34), pp. 5418-5423.

Química, R. F. (2020). *Fases dos ensaios clínicos* [Online]. Available: <https://www.corporate.roche.pt/pt/inovacao-e-desenvolvimento0/ensaios-clinicos/ensaios-clinicos-para-profissionais-de-saude/fases-dos-ensaios-clinicos/fases-dos-ensaios-clinicos.html> [Accessed 01/2021].

Randolph, H. E. and Barreiro, L. B. (2020). Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*, 52 (5), pp. 737-741.

Rasi, P. G. (2020). *Reply to open letter concerning the transparency and evaluation of vaccines for COVID-19* [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/reply-open-letter-concerning-transparency-evaluation-vaccines-covid-19\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/reply-open-letter-concerning-transparency-evaluation-vaccines-covid-19_en.pdf) [Accessed 12/2020].

Revzin, M. V.; Raza, S.; Warshawsky, R., *et al.* (2020). Multisystem Imaging Manifestations of COVID-19, Part 1: Viral Pathogenesis and Pulmonary and Vascular

System Complications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 40 (6), pp. 1574-1599.

Roche, F. Q. (2020). *Os Ensaios Clínicos* [Online]. Available: <https://www.corporate.roche.pt/pt/inovacao-e-desenvolvimento0/ensaios-clinicos/ensaios-clinicos-para-doentes/os-ensaios-clinicos.html> [Accessed 01/2021].

Saúde, A. D. (2014). *Ciclo de vida dos medicamentos* [Online]. Available: <https://www.atlasdasaude.pt/publico/content/ciclo-de-vida-dos-medicamentos> [Accessed 11/2020].

Services, U. S. D. O. H. H. (2020). *Noções básicas de vacinas* [Online]. Available: [www.vaccines.gov/basics](http://www.vaccines.gov/basics) [Accessed 12/2020].

Varghese, P. M.; Tsolaki, A. G.; Yasmin, H., *et al.* (2020). Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies. *Immunobiology*, 225 (6), pp. 152008-152008.

Wang, J.; Peng, Y.; Xu, H., *et al.* (2020). The COVID-19 Vaccine Race: Challenges and Opportunities in Vaccine Formulation. *AAPS PharmSciTech*, 21 (6), pp. 225-225.

Who. (2020a). *Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19* [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19> [Accessed 01/2021].

Who. (2020b). *What do we know about COVID-19 transmission?* [Online]. Available: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update-33-trasmission.pdf?sfvrsn=9b1b10aa\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update-33-trasmission.pdf?sfvrsn=9b1b10aa_2) [Accessed 01/2021].