

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE FUNDAÇÃO  
OSWALDO CRUZ

Luciana da Rocha Pitta

**REGULAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO ENFRENTAMENTO DA PANDEMIA DE  
COVID-19: USO EMERGENCIAL E REPOSICIONAMENTO DE MEDICAMENTOS**

Rio de Janeiro

2023

Luciana da Rocha Pitta

REGULAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO ENFRENTAMENTO DA PANDEMIA DE  
COVID-19: USO EMERGENCIAL E REPOSICIONAMENTO DE MEDICAMENTOS

Tese apresentada ao curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Orientadores: Dra. Isabella F. Delgado

Dr. Francisco José R.P.

Rio de Janeiro

2023

## Catálogo na Fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Biblioteca

Pitta, Luciana

Regulação de medicamentos no enfrentamento da pandemia de COVID-19: uso emergencial e reposicionamento de medicamentos. / Luciana Pitta. - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2023.

168 f. : il. ; fig. ; graf. ; tab.

Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2023.

Orientadora: Isabella Delgado.

Co-orientador: Francisco Paumgarten.

1. COVID-19. 2. Uso emergencial. 3. Reposicionamento de medicamento. 4. Ensaio clínico. I. Título.

Drug regulation in the COVID-19 pandemic: emergency use and drug repositioning.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”

"This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brazil (CAPES) - Finance Code 001."

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).”

"This study was financed in part by the Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ)."

Luciana da Rocha Pitta

REGULAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO ENFRENTAMENTO DA PANDEMIA DE  
COVID-19: USO EMERGENCIAL E REPOSICIONAMENTO DE MEDICAMENTOS

Tese apresentada ao curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 25/04/2023.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Helena Pereira da Silva Zamith

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - FIOCRUZ

Dr. José Mauro Granjeiro

Universidade Federal Fluminense

Dra. Luciene de Oliveira Moraes

Universidade Salgado de Oliveira

ORIENTADORES

Dra. Isabella Fernandes Delgado

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - FIOCRUZ

Dr. Francisco José Roma Paumgartten

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – FIOCRUZ

Eu dedico a Deus, por nortear minha vida, sem a presença de Deus não teria chegado até aqui. A minha mãe e meu pai (*in memoriam*) que, desde cedo me ensinaram os valores da vida. Ao meu filho, que amo incondicionalmente e por entender tanto tempo de ausência. Dedico também aos meus professores Jorge Guilherme de Araújo Carvalho e ao Adolfo Eduardo Marini e Souza, que direcionaram minha vida profissional.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Dra. Isabella Delgado e ao Dr. Francisco Paumgarten pela orientação e paciência.

Agradeço a coordenador do curso, Katia Leandro, pela simpatia e pelo apoio no momento difícil.

Agradeço a minha irmã, que mesmo longe, Tatiana Pitta, me apoio e mesmo que indiretamente contribuiu para a conclusão deste trabalho.

Por último e mais importante agradeço a Deus, meu socorro em momentos de angústia, por todas as bênçãos derramada sob o meu lar, sem a presença de Deus na minha vida eu não teria chegado ao final desta jornada.

“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim.”

Chico Xavier

## RESUMO

O primeiro caso de COVID-19 veio à tona em Wuhan (China) em dezembro de 2019. O número de casos e de mortes rapidamente aumentou e se espalhou pelo mundo. Em 30 de janeiro de 2020, reconhecendo que a epidemia se espalhava por grande número de países de vários continentes, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou Emergência Internacional de Saúde Pública. Assim, o tema dominou o interesse da sociedade, em especial da comunidade científica e de gestores do campo da saúde. Não foi diferente para o nosso estudo, que passou a ter como objetivo, identificar e analisar os maiores impasses da pandemia por COVID-19, na saúde pública. Uma controvérsia muito discutida, no início da pandemia, no meio científico foi a utilização da cloroquina e a hidroxicloroquina no combate a COVID-19. Assim, nosso estudo inicial buscou analisar os ensaios clínicos que estavam sendo conduzidos, com o intuito de identificar se os referidos medicamentos eram satisfatórios para tratar a crise de saúde pública e assim realizamos em abril de 2020 uma busca no sistema do *Clinical Trial* (<https://clinicaltrials.gov>). Concluímos essa etapa com a publicação do primeiro artigo (doi: 10.1590/0102-311X00088520), em que constatamos que os estudos clínicos registrados apresentavam limitações metodológicas importantes e não eram suficientes para esclarecer se as drogas em questão eram de fato indicadas para o tratamento da COVID-19. Ainda em 2020, um período em que ainda não tínhamos vacinas disponíveis para a COVID-19, fizemos uma nova busca no *Clinical Trials*, e publicamos o segundo artigo (doi.org/10.22239/2317-269x.01596). Neste, identificamos todos os estudos que utilizavam reposicionamento de qualquer medicamento com potencial para combater a COVID-19. Embora tenhamos encontrado um grande número de estudos clínicos (516), apenas uma minoria (19%) atendia critérios mínimos de qualidade. Portanto, somente alguns desses estudos seriam capazes de produzir evidências clínicas robustas de eficácia e segurança para lidar com a pandemia de COVID-19. Com o passar do tempo a pandemia se agravou, os medicamentos que estavam em testes foram perdendo a corrida para as vacinas, que foram sendo liberadas para uso emergencial. A partir daí, as preocupações eram outras, surgiram questionamentos sobre regulamentações de uso emergencial, fazendo com que esta controvérsia se torna o norte principal do nosso estudo. Deste modo, identificamos e analisamos criticamente as normas nacionais e internacionais (China, Estados Unidos, União



Europeia e OMS) que autorizam o uso emergencial de medicamentos e vacinas. Foi feita uma intensa busca por normas, nos *sites* oficiais de cada país estudado, como foram encontrados muitos documentos, desenvolvemos um banco de dados para facilitar na organização e na busca de informação. Identificamos várias semelhanças e diferenças, porém o que mais nos chamou a atenção foi o fato do Brasil ser o único país que não tinha nenhuma norma publicada liberando uso emergencial antes do início da pandemia. Outra questão que consideramos preocupante, é que um ano após o fim da pandemia ser decretada pelo Ministério da Saúde todas as normas elaboradas serão revogadas, tornando novamente o Brasil um país sem regulamentação para aprovação do uso emergencial.

Palavras-chave: Uso emergencial. COVID-19. Ensaio clínico. Reposicionamento.

## ABSTRACT

The first case of COVID-19 was in Wuhan (China) in December 2019. The number of cases and deaths quickly increased and spread across the world. On January 30, 2020, recognizing that the epidemic was spreading to a large number of countries on several continents, the World Health Organization (WHO) declared an International Public Health Emergency. Thus, the theme dominated the interest of society, especially the scientific community and managers in the field of health. It was no different for our study, which now aims to identify and analyze the biggest impasses of the COVID-19 pandemic in public health. An intense discussion in the scientific community at the beginning of the pandemic was the use of chloroquine and hydroxychloroquine to combat COVID-19. Thus, our initial study was to analyze the clinical trials that were being conducted, to identify if these drugs were satisfactory in treating the public health crisis, and thus, in April 2020, we searched in the Clinical Trial system (<https://clinicaltrials.gov>). We concluded this first moment with the publication of a article (doi: 10.1590/0102-311X00088520), where we found that the registered studies had important methodological limitations and were not sufficient to clarify if the drugs were indicated for the treatment of COVID -19. Still in 2020, When we did not have vaccines available for COVID-19, we conducted a new search in Clinical Trials and published the second article (doi.org/10.22239/2317-269x.01596). In this, we identified all studies that used repositioning of any drug with the potential to fight COVID-19. Although we found a large number of clinical trials (516), only a minority (19%) met minimum quality criteria. Therefore, only a few of these studies would be able to produce robust clinical evidence of efficacy and safety in dealing with the COVID-19 pandemic. Over time, the pandemic got worse, the drugs that were being tested were losing the race for vaccines, which were being released for emergency use. From there, the concerns were different, questions about regulations for emergency use, making this impasse become the main north of our study. In this way, we identified and analyzed the national and international standards (China, United States of America, European Union and WHO) that authorize the emergency use of medicines and vaccines. An intense search for standards was carried out on the official websites of each country studied, as many documents were found, we developed a database to facilitate the organization and search for information. We identified several similarities, but what most caught our attention was the fact that Brazil

is the only country that did not have any published norm releasing emergency use before the pandemic, another issue that we consider inconvenient is that one year after the end of pandemic is decreed by the Ministry of Health, all the rules developed will be revoked, making Brazil again a country without laws for emergency use.

Key-words: Emergency use. COVID-19. Clinical trial. Repositioning

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Número de casos acumulado por COVID-19 no mundo.....	23
Gráfico 2 - Número de mortes acumulado por COVID-19 no mundo .....	24
Gráfico 3 - Número de casos diários por COVID-19 no mundo.....	24
Gráfico 4 - Número de mortes diárias por COVID-19 no mundo.....	25
Gráfico 5 - Número de casos e óbitos por ano da COVID-19 no mundo.....	26
Gráfico 6 - Documentos publicados pela ANVISA no período da pandemia da COVID-19.....	43
Gráfico 7 - Estudos clínicos de intervenção .....	53
Gráfico 8 - Número de participantes nos ensaios clínicos estudados .....	55
Gráfico 9 - Situação dos estudos clínicos na ANVISA no período da COVID-19.....	63
Figura 1 - Mortalidade das pandemias ao longo do tempo .....	16
Figura 2 - Taxonomia dos Coronavírus .....	17
Figura 3 - Os primeiros passos da COVID-19 .....	19
Figura 4 - Processo de desenvolvimento de novos medicamentos.....	30
Figura 5 - Mascaramento de estudos clínicos .....	54
Figura 6 - Produtos desenvolvidos no <i>software Microsoft Access</i> .....	57
Figura 7 - <i>Print</i> da interface do Banco de dados dos artigos selecionados.....	58
Quadro 1 - Variantes do SARS-CoV-2 reconhecidas pela OMS .....	23
Quadro 2 - Número de participantes e objetivos de cada fase da pesquisa clínica ..	32
Quadro 3 - <i>Sites</i> de busca das normas utilizadas para a liberação de medicamentos de uso emergencial .....	51

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos de intervenções terapêuticas para a COVID-19 .....	53
Tabela 2 - Número de ensaios clínicos incluídos na análise final .....	55
Tabela 3 - Status das vacinas para combate à COVID-19 no Brasil .....	60
Tabela 4 - Vacinas para combate a COVID-19 que obtiveram EUL* .....	61
Tabela 5 - Tecnologia de vacinas candidatas para combater a COVID-19* .....	62
Tabela 6 - Status dos Medicamentos junto a ANVISA para imunização da COVID-19 no Brasil .....	65
Tabela 7 - Diferenças dos documentos utilizados para autorizar o uso emergencial	76
Tabela 8 - Artigos publicados sobre autorização de Uso Emergencial .....	78

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AUE	Autorização Temporária de Uso Emergencial
BPC	Boas Práticas Clínicas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMA	Autorização Condicional de Comercialização
CGEE	Centro de Gestão e Estudos Estratégicos
CNPCC	Comitê Permanente do Congresso Nacional do Povo Chines
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
COVID-19	Doença do coronavírus
CQ	Cloroquina
EA	Eventos Adversos
EEE	Espaço Econômico Europeu
EMA	Agência Europeia de Medicamentos, do inglês <i>European Medicines Agency</i>
ESPIN	Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
EUA	Autorização de Uso Emergencial, do inglês <i>Emergency Use Authorization</i>
EUAL	Lista de Procedimento para Uso Emergencial, do inglês <i>Emergency Use listing Procedure</i>
EUL	Lista para Uso Emergencial, do inglês <i>Emergency Use listing</i>
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos, do inglês <i>Food and Drug Administration</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICH	Conselho Internacional de Harmonização, do inglês <i>International Council for Harmonisation</i>
ICTRP	Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos, do inglês <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
ICTV	Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, do inglês <i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo

H1N1	Vírus da influenza A
HCQ	Hidroxicloroquina
HHS	Saúde e Serviços Humanos, do inglês <i>Health and Human Services</i>
MCM	Contra-medidas médicas
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MERS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MS	Ministério da Saúde do Brasil
NIH	Instituto Nacional de Saúde, do inglês <i>National Institutes of Health</i>
NPM	Modelo Postal Nacional, do inglês <i>National Postal Model</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAHPRA	Lei de Reautorização de Preparação para Pandemia e Todos os Riscos, do inglês <i>Pandemic and All-Hazards Preparedness Reauthorization Act</i>
PHEIC	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, do inglês <i>Public Health Emergency of International Concern</i>
PRC	República Popular da China
PubMed	Base de dados
R <sub>0</sub>	Número Básico de Reprodução
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RM	Reposicionamento de medicamentos
RNA	Ácido ribonucleico
RSI	Regulamento Sanitário Internacional
SARS	Síndrome respiratória aguda grave
SARS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
UE	União Europeia
USPS	Serviço postal dos estados unidos, do inglês <i>United States Postal Service</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>1.1 A história da pandemia da COVID-19</b> .....	<b>18</b>
<b>1.2 Autoridades regulatórias de saúde</b> .....	<b>27</b>
<b>1.3 Cadeia de desenvolvimento de medicamentos</b> .....	<b>29</b>
<b>1.4 Pesquisa clínica</b> .....	<b>31</b>
<b>1.5 Medicamentos</b> .....	<b>34</b>
<b>1.6 Vacinas</b> .....	<b>36</b>
<b>1.7 Uso emergencial</b> .....	<b>40</b>
<b>1.8 Normas de uso emergencial de medicamentos e vacinas no Brasil</b> .....	<b>41</b>
<b>1.9 Justificativa</b> .....	<b>44</b>
<b>2 OBJETIVO</b> .....	<b>46</b>
<b>2.1 Objetivo Geral:</b> .....	<b>46</b>
<b>2.2 Objetivos específicos:</b> .....	<b>46</b>
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>47</b>
<b>3.1 Metodologia para avaliação crítica dos ensaios clínicos de cloroquina e hidroxicloroquina voltados para tratar a COVID-19</b> .....	<b>47</b>
<b>3.2 Metodologia na identificação e análise crítica dos estudos clínicos que utilizaram reposicionamento de medicamentos para combate a COVID-19</b> .....	<b>47</b>
<b>3.3 Metodologia no desenvolvimento de um banco de dados para armazenamento dos documentos (artigos, normas, leis etc.) identificados para autorização do uso emergencial para medicamentos e vacinas no Brasil e nos países estudados</b> .....	<b>48</b>
<b>3.4 Metodologia na Identificação, análise e comparação das normas, vigentes, relacionadas à autorização no uso emergencial de medicamentos e vacinas no período de emergência em saúde pública</b> .....	<b>49</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>51</b>
<b>4.1 Resultados da avaliação crítica dos ensaios clínicos de cloroquina e hidroxicloroquina voltados para tratar a COVID-19</b> .....	<b>51</b>
<b>4.2 Resultados da análise crítica dos estudos clínicos que utilizaram reposicionamento de medicamentos para combate a COVID-19</b> .....	<b>52</b>

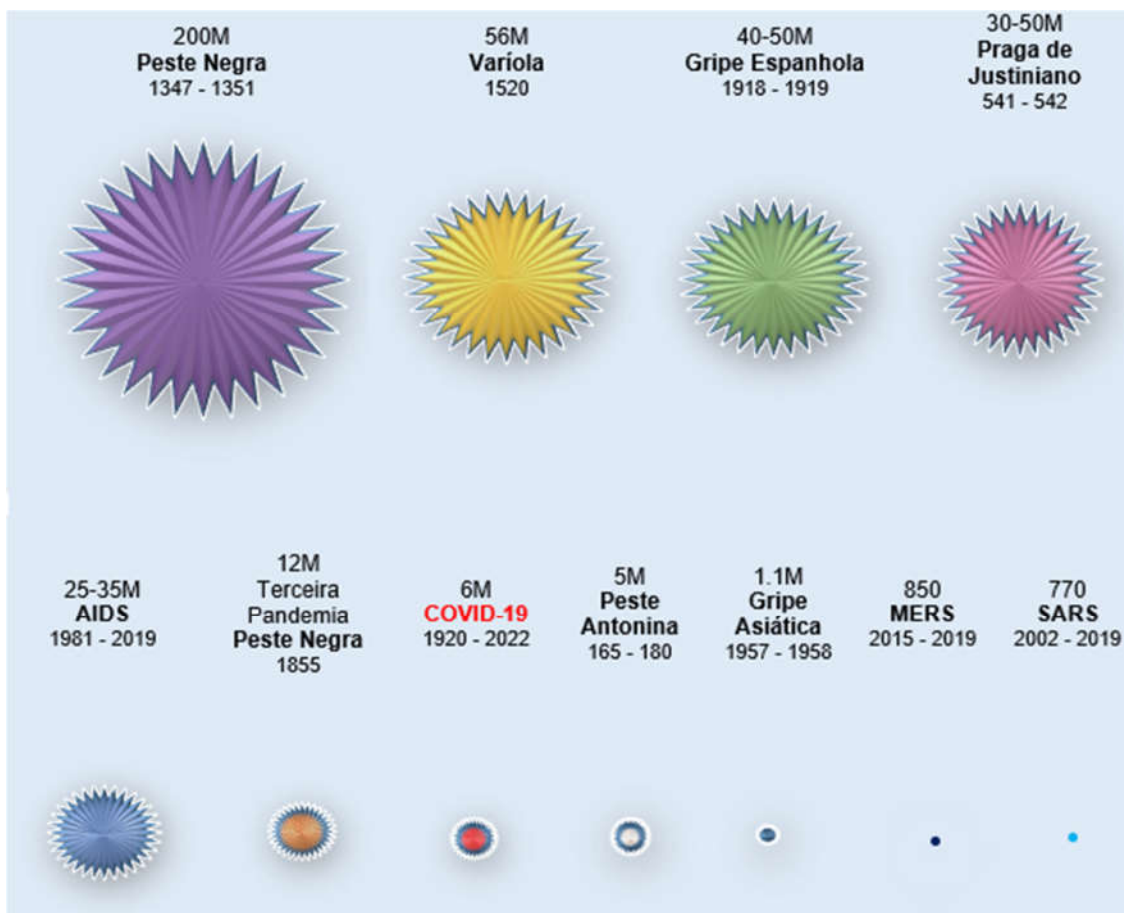


<b>4.3 Resultados do desenvolvimento de um banco de dados para armazenamento dos documentos (artigos, normas, leis etc.) para autorização do uso emergencial.....</b>	<b>56</b>
<b>4.4 Resultados em relação a Identificação, análise e comparação das normas, vigentes, relacionadas à autorização no uso emergencial de medicamentos e vacinas no período de emergência em saúde pública.....</b>	<b>60</b>
4.4.1 Vacinas para combater a COVID-19.....	61
4.4.2 Medicamentos para combater a COVID-19.....	62
4.4.3 Normas para autorização de uso emergencial.....	66
4.4.4 Comparação das normas para autorização de uso emergencial.....	73
4.4.5 Publicações científicas na comparação das normas para autorização de uso emergencial.....	80
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>82</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>84</b>
<b>APÊNDICE A - Chloroquine and hydroxychloroquine repositioning in times of COVID-19 pandemics, all that glitters is not gold.....</b>	<b>96</b>
<b>APÊNDICE B - Drug repurposing clinical trials in the search for live-saving COVID-19 therapies; research targets and methodological and ethical issues .....</b>	<b>102</b>
<b>APÊNDICE C - Ensaios clínicos para reposicionamento de medicamentos para COVID-19 na busca de terapias para salvar vidas; alvos de pesquisa, e questões metodológicas e éticas .....</b>	<b>114</b>
<b>APÊNDICE D - Autorização de uso emergencial de medicamentos e vacinas no brasil e no mundo .....</b>	<b>129</b>
<b>ANEXO A - Status das vacinas da COVID-19 – OMS em julho de 2021 .....</b>	<b>158</b>
<b>ANEXO B - Status das vacinas da COVID-19 – OMS em março de 2022.....</b>	<b>161</b>
<b>ANEXO C - Status das vacinas da COVID-19 pela OMS em janeiro de 2023....</b>	<b>164</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Não se pode dizer que uma nova pandemia de uma infecção viral respiratória, com a extensão da COVID-19, tenha sido imprevisível. Ao longo da história, a humanidade enfrentou diversas pandemias devastadoras, como a peste bubônica na Idade Média (“peste negra”), a gripe espanhola (primeira pandemia do vírus H1N1), a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) no século XX, a gripe suína (segunda pandemia de H1N1) na década passada entre outras. Em 2003 surtos de uma doença viral associada ao aparecimento de Síndrome de Insuficiência Respiratória Aguda Grave (SARS), na China e o Coronavírus da Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS-CoV), que ocasionou o mesmo quadro em 2012 no Oriente Médio, ambos haviam despertado preocupação em relação a uma possível pandemia (Figura 1).

Figura 1 - Mortalidade das pandemias ao longo do tempo



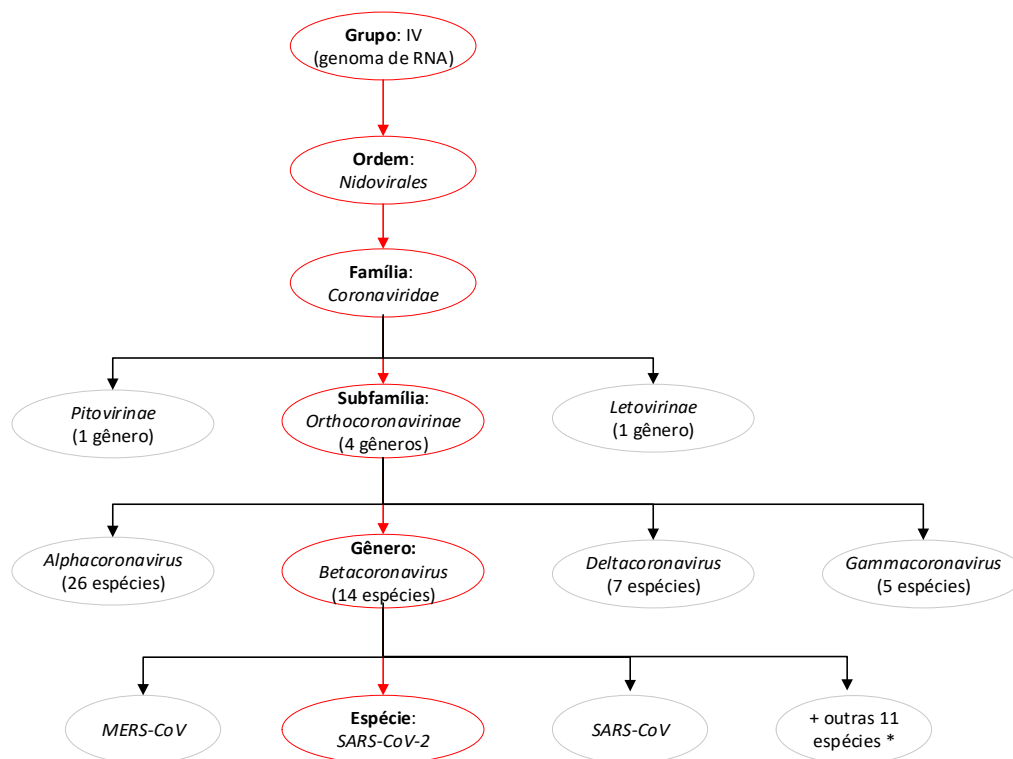
Fonte: Adaptado pela autora de Lapan, 2020.

M: Milhões.

Assim como os surtos anteriores, a pandemia atual, da COVID-19 são doenças respiratórias virais de origem zoonótica, causada por coronavírus (CUI; LI; SHI, 2019). O coronavírus, o maior e mais complexa classe de vírus de ácido ribonucleico (RNA) de fita positiva, foi reconhecido como importante causa de doença na medicina veterinária por quase um século (Changhee, 2015). No entanto, na medicina humana, especialmente até a recente pandemia por SARS-CoV-2, era considerado sem importância, associado ao resfriado comum (Ellis, 2021).

Filogeneticamente, o SARS-CoV-2 pertence a ordem *Nidovirales*, é da família *Coronaviridae* que abrange 3 subfamílias, a subfamília desse vírus é a *Orthocoronavirinae* que possui 4 gêneros. O SARS-CoV-2 é uma das 14 espécies que pertencem ao gênero *Betacoronavirus* e trata-se de um vírus altamente transmissível e patogênicos, ele é o sétimo coronavírus humano descrito (ICTV, 2022). O *Betacoronavirus* também agrupa o SARS-CoV e o MERS-CoV como mostra a taxonomia na Figura 2.

Figura 2 - Taxonomia dos Coronavírus



Fonte: A autora.

Nota: \*Betacoronavirus 1, China Rattus coronavirus HKU24, Human coronavirus HKU1, Murine coronavírus, Myodes coronavirus 2JL14, Bat Hp-betacoronavirus Zhejiang2013, Hedgehog coronavirus 1, Pipistrellus bat coronavirus HKU5, Eidolon bat coronavirus C704, Rousettus bat coronavirus GCCDC1 e Rousettus bat coronavirus HKU9.

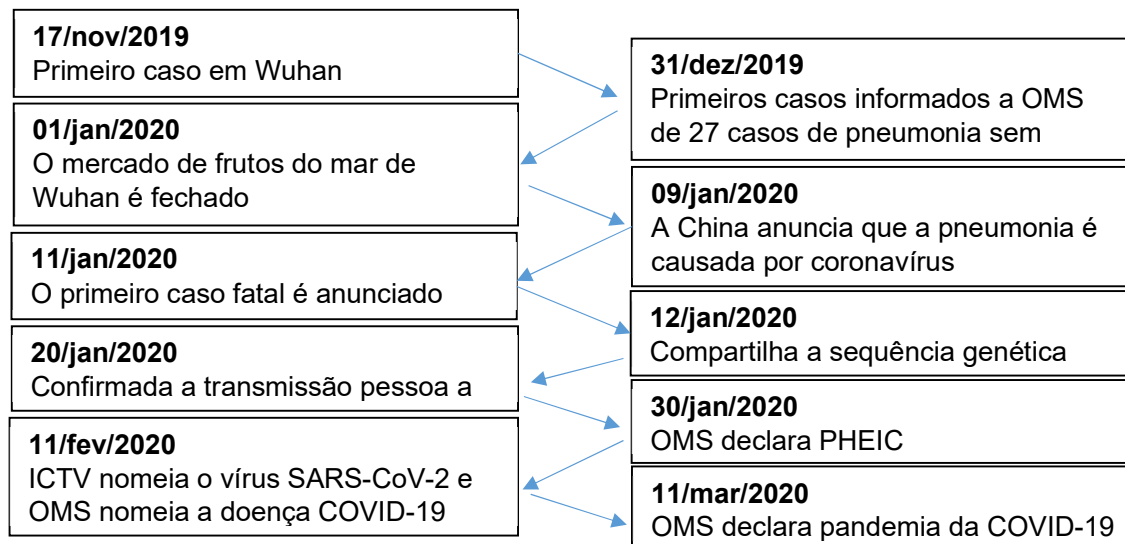
No corpo humano, o novo coronavírus, SARS-CoV-2, causa a COVID-19, uma doença caracterizada por falta de ar, febre e pneumonia, que pode ser fatal em indivíduos vulneráveis (Wiersinga *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 tem características de coronavírus humanos anteriores (Atzrodt *et al.*, 2020) e os sintomas causados por esse tipo de vírus são semelhantes aos vírus que causam SARS e MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio) e, porém a COVID-19 é significativamente mais infecciosa em termos de transmissão de humano para humano, fazendo com que o número de casos disparasse (Liu *et al.*, 2020). No início de janeiro de 2020, foi realizado o sequenciamento genômico e filogenético do SARS-CoV-2, e constatou-se que se trata de um vírus do mesmo subgênero do SARS-CoV, que causou a epidemia em 2002, e o MERS-CoV que ocasionou o mesmo quadro em 2012 (Pereira *et al.*, 2020). Os pacientes com SARS e MERS apresentavam sintomas de pneumonia viral, incluindo febre, tosse e desconforto torácico e, em casos graves, dispneia e infiltração pulmonar bilateral, assim como os pacientes da COVID-19 (Gralinski; Menachery, 2020).

### **1.1 A história da pandemia da COVID-19**

O SARS-CoV-2 foi detectado pela primeira vez na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, em dezembro de 2019 (Zhu *et al.*, 2020). Entre os primeiros 27 pacientes hospitalizados documentados, a maioria dos casos estava epidemiologicamente ligada ao *Huanan Seafood Wholesale Market*, um mercado localizado no centro de Wuhan, que vende não apenas frutos do mar, mas também animais vivos, incluindo aves e animais selvagens (Deng; Peng, 2020). De acordo com um estudo retrospectivo, o início do primeiro caso conhecido data de 17 de novembro de 2019 (Josephine, 2020). Em 31 de dezembro de 2019, a Comissão Municipal de Saúde de Wuhan notificou ao público sobre um surto de pneumonia de causa não identificada e informou a respeito à Organização Mundial de Saúde (OMS). Em 30 de janeiro de 2020 o diretor geral da OMS declara Emergência Internacional de Saúde Pública (PHEIC, do inglês *Public Health Emergency of International Concern*) (Brasil, 2020), constatando que a doença é uma emergência internacional. Segundo a OMS, pandemia é a disseminação mundial de uma nova doença, o termo passa a ser usado quando uma epidemia, se espalha por diferentes continentes com

transmissão sustentada de pessoa para pessoa. Assim, em 11 de março a OMS declara a pandemia da COVID-19 (Figura 3).

Figura 3 - Os primeiros passos da COVID-19



Fonte: A autora.

Nota: COVID-19: doença por coronavírus, do inglês *Coronavirus disease*; ICTV: Comitê Internacional de Taxinomia de Vírus; OMS: Organização Mundial de Saúde; PHEIC: Emergência Internacional de Saúde Pública, do inglês *Public Health Emergency of International Concern*.

Várias medidas foram tomadas para retardar a propagação, grandes cidades até nações inteiras implementaram distanciamento social, bloqueios e restrições de empresas e escolas (Joel; George; Heath, 2009), mas o problema só se agravou.

Com o número de infecções e mortes por COVID-19 aumentando exponencialmente a cada dia, era de suma importância entender o surgimento do novo vírus. Inicialmente tínhamos quatro hipóteses para o surgimento do vírus em seres humanos: 1) do morcego diretamente para humanos; 2) do morcego para um hospedeiro secundário e depois para humanos; 3) via congelada – o transporte de algum lugar e chegou em Wuhan; e 4) acidente de laboratório (Andersen *et al.*, 2020). Ainda no primeiro ano da pandemia (2020) as pesquisas apontavam que o novo coronavírus é uma mutação dos coronavírus de morcego, indicando que o morcego muito provavelmente é o hospedeiro primário e o pangolim o hospedeiro intermediário, por ele possuir material genético 99% igual ao do vírus (Wang *et al.*, 2020). Estudos publicados ainda no primeiro semestre de 2020 afirmam que, o vírus do pangolim esteja geneticamente relacionado ao SARS-CoV-2, bem como a um grupo de coronavírus de morcego (Han, 2020; Frutosa *et al.*, 2020; Tao; Qunfu; Zhigang, 2020).

Porém os dados obtidos nas análises moleculares e filogenéticas não suportam que o vírus tenha surgido do morcego (Liu *et al.*, 2020). Isso porque se sabe que, em geral, esses coronavírus precisam passar do morcego para um hospedeiro intermediário antes de adquirir a mutação necessária para infectar humanos. Por isso, a conclusão dos cientistas é que muito provavelmente o SARS-CoV-2 se originou de uma mutação dos coronavírus de morcegos (Sanyal, 2020). No caso da SARS, por exemplo, o responsável foi o mamífero civeta, já a MERS provavelmente chegou a nós através de camelos (Meagan; Eric; Ralph, 2011).

Uma vez em humanos, o vírus da COVID-19 é transmitido, principalmente, através de gotículas respiratórias, aerossóis e da mucosa nasal, oral e conjuntival de pacientes infectados (Brasil, 2020). O Sars-COV-2 pode ter um tempo relativamente longo de incubação da doença, com um período médio de 5,1 dias (IC de 95% entre 4,5 a 5,8), e 97,5% dos infectados desenvolvem, em média, os sintomas da COVID-19 dentro 11,5 dias (IC de 95% entre 8,2 a 15,6 dias). Estima-se que somente 1% entre 10 mil casos desenvolveram os sintomas depois de catorze dias (Lauer *et al.*, 2020).

Tentativas foram feitas para estimar os parâmetros epidemiológicos, como o número básico de reprodução ( $R_0$ ), que são marcadores da intensidade da disseminação da COVID-19, ou seja,  $R_0$  é o valor usado para identificar a quantidade potencial de pessoas que uma única pessoa doente pode infectar (Li *et al.*, 2020; Viggo, 2011). Esse marcador se aplica especificamente a uma população de pessoas que antes estavam livres de infecção e não foram vacinadas (transmissibilidade viral).

Existem três possibilidades para a propagação ou declínio potencial de uma doença, dependendo de seu valor de  $R_0$  (Roy; May, 1992):

- Se  $R_0$  for menor que 1, cada infecção existente causa menos de 1 nova infecção. Nesse caso, a doença diminuirá e, eventualmente, desaparecerá;
- Se  $R_0$  igual a 1, a doença permanecerá viva, mas não haverá uma epidemia;
- Se  $R_0$  for maior que 1, os casos podem crescer exponencialmente e causar uma epidemia ou mesmo uma pandemia.

$R_0$  é amplamente aceito como um parâmetro importante que determina a gravidade da disseminação de qualquer doença viral (Shil *et al.*, 2011). Em relação a transmissão da COVID-19, uma estimativa preliminar de  $R_0$  foi de 1,4 - 2,5, com o passar dos meses pesquisadores indicaram um intervalo de  $R_0 = 3 - 7$  (Liu *et al.*, 2020). O período de incubação e o retardo da manifestação de sintomas ajudam a

explicar a alta transmissibilidade da COVID-19. Segundo Imai em seu artigo de 2020, as primeiras estimativas, com dados da epidemia na cidade de Wuhan, na China, indicavam que cada infectado transmitiu em média para 2,6 pessoas (IC de 95% entre 1,5 a 3,5) (Imai, 2020). A transmissibilidade do Sars-COV-2, é ainda potencializada pelos pacientes assintomáticos que também transmite a infecção. (Liu *et al.*, 2020).

Com o índice de reprodução da doença neste patamar é fácil entender por que rapidamente a COVID-19 foi definida como pandemia. Para entender a diferença entre endemia, epidemia, pandemia e surto, temos que nos ater a relação entre a escala e a frequência com a qual a doença contamina a população. Ou seja, **epidemia** é quando ocorre um aumento no número de casos de uma doença em várias regiões, mas sem uma escala global, que podem ser em nível municipal, estadual e nacional. Um **surto** é o aumento repentino e inesperado de casos de uma doença em uma determinada região, comunidade ou estação do ano. Uma **pandemia** é a disseminação mundial de uma doença. Em uma escala de gravidade, a pandemia é o pior dos cenários porque ela se estende a várias regiões do planeta. A **endemia** se dá quando uma doença tem recorrência em uma região, mas sem aumentos significativos no número de casos (OXFORD, 2008). Alguns países estão discutindo se devem considerar a COVID-19 como uma doença endêmica.

A pandemia da COVID-19 além de ser de alta transmissibilidade é assustadoramente fatal. Estima-se que 80% dos quadros que adoecem em decorrência da infecção por SARS-CoV-2 apresentam sintomas leves a moderados e se recuperam sem tratamento específico, 15% sejam severos, com necessidade de internação hospitalar. No entanto, aproximadamente 5% dos pacientes com COVID-19 apresentam sintomas graves, dependendo de uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (Wiersinga *et al.*, 2020).

Outro ponto conhecido é que a taxa de mortalidade global pela infecção atualmente gira em torno de 6% e é mais elevada em adultos acima de 60 anos e pessoas com histórico de doenças prévias, as comorbidades. Isso porque a alta capacidade de disseminação faz com que, uma pessoa infectada transmita o vírus para outras duas ou três, ou seja, dentro de um intervalo de seis a sete dias os casos tendem a dobrar (Hussin; Byrareddy, 2020).

O espectro clínico da COVID-19 é heterogêneo, abrangendo doença assintomática, infecção leve do trato respiratório superior e pneumonia viral grave que pode progredir para doença crítica e morte (Bai *et al.*, 2020; CCDC, 2020). Os sinais

comuns da doença incluem febre, mialgia, tosse e dispneia (Zhou *et al.*, 2020). O prognóstico é ainda pior para os idosos (Verity *et al.*, 2020) ou para os pacientes com comorbidades, como hipertensos, asmáticos e cardíacos (Zhou *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020).

Os vírus estão em constante evolução e mudança. Cada vez que um vírus se replica (faz cópias de si mesmo), existe a possibilidade de haver mudanças em sua estrutura. A maioria das alterações tem pouco ou nenhum impacto nas propriedades do vírus. No entanto, algumas mudanças podem afetar as características importantes do vírus, como a facilidade com que se espalha, a gravidade da doença associada ou o desempenho de vacinas, medicamentos terapêuticos, ferramentas de diagnóstico ou outras medidas sociais e de saúde pública. Fato é que cada uma dessas mudanças é uma “mutação”. Um vírus com uma ou mais mutações é chamado de “variante” do vírus original.

Foi dado o devido destaque devido à alta transmissibilidade e potencial letalidade das quatro variantes, *Alpha* (setembro/2020), *Beta* (setembro /2020), *Gamma* (novembro/2020), *Delta* (dezembro/2020), que surgiram no Reino Unido, África do Sul, Brasil e Índia, respectivamente (Quadro 1), todas consideradas variantes de interesse (Brasil, 2021). Uma variante é considerada uma variante de interesse se tiver mutações suspeitas ou conhecidas por causar alterações significativas e estiver circulando amplamente. Foi então que em novembro de 2021, quase dois anos depois do primeiro caso detectado, surgiu em vários países simultaneamente mais uma variante, a *ômicron* (novembro/2021), fazendo com que a OMS imediatamente a designasse, como uma variante preocupante, isto é, quando a variante se espalha mais facilmente, causa doenças mais graves, escapa da resposta imune do corpo, altera a apresentação clínica ou diminui a eficácia de ferramentas conhecidas - como medidas de saúde pública, diagnósticos, tratamentos e vacinas (Brasil, 2020).

Felizmente com o passar dos meses constatou-se que os anticorpos produzidos por vacinação ou infecção anterior por COVID-19 podem efetivamente reconhecer as subvariantes da *ômicron*, mas ainda não é uma certeza se permanecerá assim caso continue surgindo novas variantes e se o número de casos continuar subindo exponencialmente (NIH, 2022).



Quadro 1 - Variantes do SARS-CoV-2 reconhecidas pela OMS

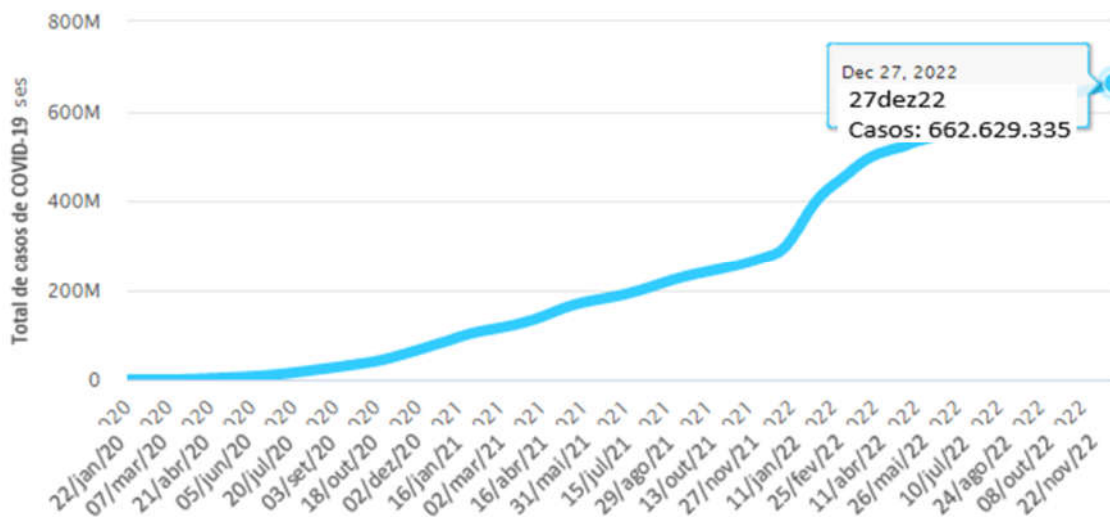
Rótulo (OMS)	Amostras de registro mais antigos	Data de designação (OMS)
Alpha	Reino Unido – Set/2020	VOC: 18/dez/2020
Beta	África do Sul – Set/2020	VOC: 18/dez/2020
Gamma	Brasil – Nov/2020	VOC: 11/jan/2021
Delta	Índia – Dez/2020	VOI: 04/abr/2021 VOC: 11/mai/2021
Omicron	vários países – Nov/2021	VOC: 26/nov/2021

Fonte: A autora

Nota: VOC Variantes de Preocupação, do inglês *Variants of Concern*; VOI: Variantes de Interesse, do inglês *Variant of Interest*; OMS: Organização Mundial de Saúde.

O site oficial do *worldometers* (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>) relata que a COVID-19 continua a evoluir. No momento da elaboração desta tese, dezembro de 2022, exatos 3 anos depois do início da pandemia já tínhamos perdido mais de seis milhões de vidas e temos mais de 660 (seiscentos e sessenta) milhões de casos registrados (Gráfico 1 e Gráfico 2).

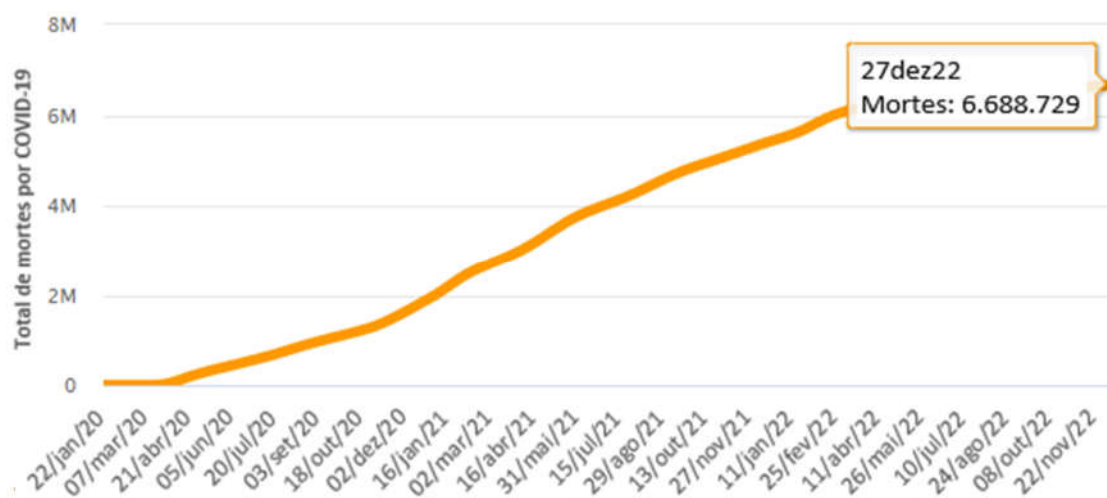
Gráfico 1 - Número de casos acumulado por COVID-19 no mundo



Fonte: Worldometers, 2022.

Nota: COVID-19: doença por coronavírus.

Gráfico 2 - Número de mortes acumulado por COVID-19 no mundo

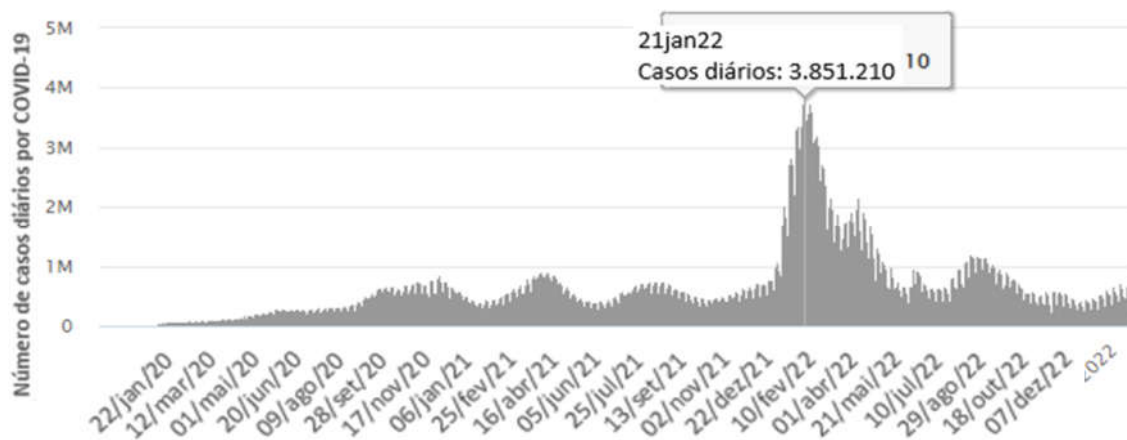


Fonte: Worldometers, 2022.

Nota: COVID-19: doença por coronavírus.

Ainda no site do *worldometers* podemos identificar as estatísticas diárias de casos e mortes por COVID-19. O maior número de mortes registradas em um dia foi em 20 janeiro de 2021, com 16.678 e o maior número de casos registrado no mesmo dia, foi no ano seguinte, em 21 de janeiro de 2022, com um total de 3.851.210 (Gráfico 3 e Gráfico 4). Hoje os números de óbitos reduziram significativamente, mas o número de casos registrados em sites oficiais muito provavelmente não representa mais a realidade, uma vez que os testes são adquiridos individualmente nas farmácias e não se tem conhecimento do resultado.

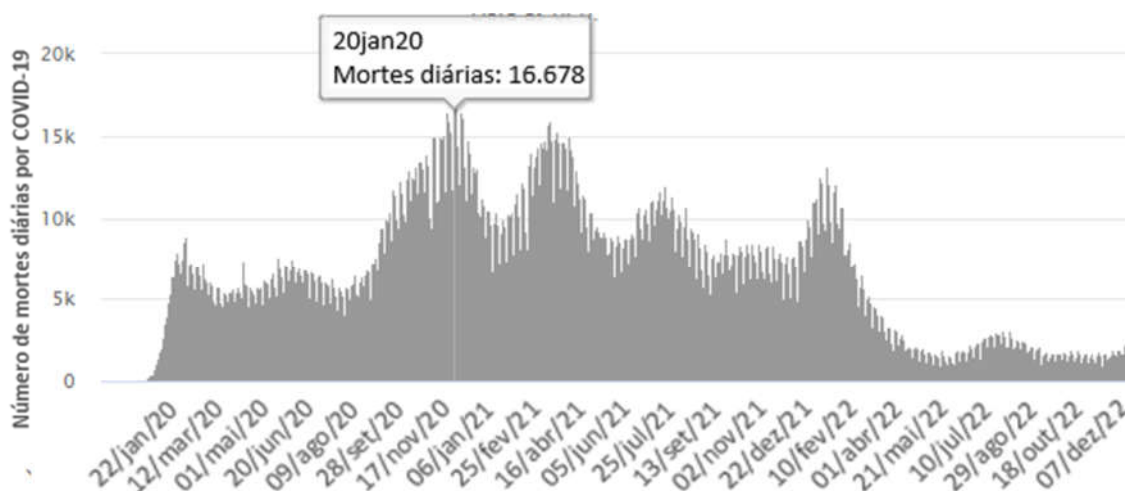
Gráfico 3 - Número de casos diários por COVID-19 no mundo



Fonte: Worldometers, 2022.

Nota: COVID-19: doença por coronavírus.

Gráfico 4 - Número de mortes diárias por COVID-19 no mundo

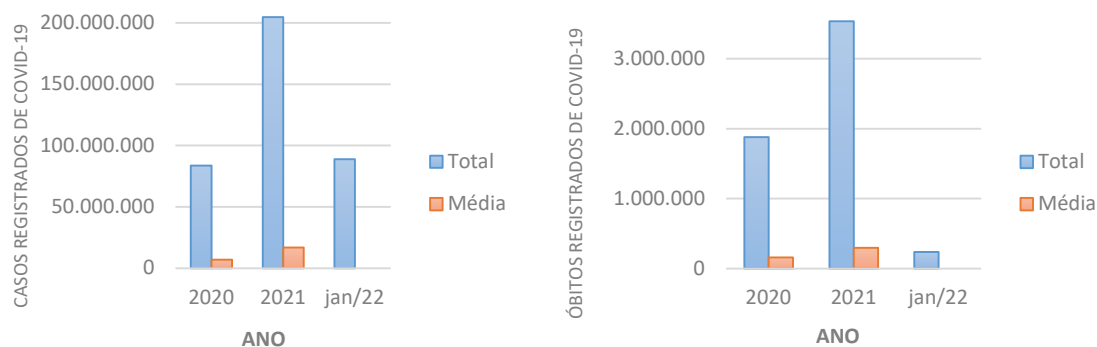


Fonte: Worldometers, 2022.

Nota: COVID-19: doença por coronavírus.

No início de 2022 já podíamos inferir que a pandemia alcançaria números avassaladores. Visto que em 2020 foram contabilizados cerca de 83 (oitenta e três) milhões de pessoas infectadas, com uma média mensal de 7 milhões de casos. Em 2021, o número de infectados saltou para 204 (duzentos e quatro) milhões, com média mensal de 17 milhões de casos. Em janeiro de 2022 foram registrados cerca de 85 (oitenta e cinco) milhões de pessoas infectadas, o que é maior que as médias mensais dos anos anteriores. Felizmente, o número de óbitos não acompanhou o gráfico dos casos. Em 2020 foram registrados quase 2 (dois) milhões de vidas perdidas (com média mensal de 157 mil óbitos e, em 2021 foram registrados mais de 3,5 (três e meio) milhões de vítimas fatais, com média mensal de 295 mil óbitos, conforme mostra o Gráfico 5 (Hopkins, 2022).

Gráfico 5 - Número de casos e óbitos por ano da COVID-19 no mundo



Fonte: Hopkins, 2022.

Nota: COVID-19: doença por coronavírus.

Em janeiro de 2022 estávamos com um cenário preocupante, o número de casos nesse mês era maior que 500% da média dos meses do ano anterior, mas, felizmente, o número de mortes por COVID-19 diminuiu de forma significativa nos meses seguintes. No entanto, temos que ter um olhar atento às lições aprendidas nos primeiros anos da pandemia para melhor lidar com o futuro. O que podemos constatar é que o número de surtos de origem viral nos últimos 30 anos, tem crescido, proliferando assim as doenças que assolam todo o mundo. Essa é a terceira epidemia causada por coronavírus, depois dos casos de SARS e MERS mencionados anteriormente. As doenças causadas pelos coronavírus que antecederam a COVID-19 já deveriam ter sido um alerta para que as autoridades sanitárias mundiais tivessem se dedicado adequadamente à busca por conhecimento a respeito desse grupo de vírus, antes mesmo da pandemia pelo SARS-CoV-2 ter iniciado em 2019. Entretanto, ignoramos os alertas e negligenciamos os riscos associados a uma possível pandemia e chegamos assim ao início do ano de 2020 enfrentando o novo coronavírus sem descobertas relevantes e sem meios eficazes para combater essa grave doença de alcance mundial (Wang *et al.*, 2020).

Nas últimas décadas, a população mundial vem enfrentando uma série de epidemias e as de origem viral se destacam (Dhama *et al.*, 2020). Analisando retrospectivamente esses eventos, fica evidente a necessidade de maior investimento e valorização de pesquisas científicas, entre elas estudos não clínicos e clínicos para o desenvolvimento de novos medicamentos, de modo a subsidiar as autoridades regulatórias em saúde para tomada de decisão, e principalmente, para a elaboração

de políticas públicas em tempos de emergências sanitárias, como na pandemia por SARS-CoV-2.

## 1.2 Autoridades regulatórias de saúde

No Brasil a autoridade em saúde é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que é uma autarquia vinculada ao Ministério da Saúde do Brasil (MS), integrante do Sistema Único de Saúde (SUS) como coordenadora do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), presente em todo o território nacional. Nos termos da Lei nº 9.782/99, compete à União no âmbito do SNVS, a normatização, controle e fiscalização de produtos, substâncias e serviços de interesse para a saúde, sendo a implementação e execução destas atividades - registro de produtos competência da ANVISA (ANVISA, 1999). Em outras palavras, o papel da ANVISA é promover a proteção da saúde da população por meio da execução do controle sanitário da produção, comercialização e uso de produtos e serviços sujeitos à regulamentação sanitária, incluindo ambientes, processos, ingredientes e tecnologias relacionados, bem como o controle em portos, aeroportos e fronteiras (ANVISA, 2022).

Os Estados Unidos da América têm o *Food and Drug Administration* (FDA) que é a agência responsável por proteger a saúde pública, assim como garantir a eficácia e segurança de medicamentos humanos e veterinários, produtos biológicos e dispositivos médicos, entre outros produtos, foi criada em 1996. O FDA também é responsável pelo avanço da saúde pública ajudando a acelerar as inovações que tornam os produtos médicos mais eficazes, seguros e acessíveis e ajudando o público a obter as informações precisas e baseadas na ciência de que precisam para usar produtos médicos e alimentos para manter e melhorar saúde (FDA, 2022).

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA, do inglês *European Medicines Agency*) protege e promove a saúde humana e animal através da avaliação e do controle de medicamentos na União Europeia (UE) e no Espaço Econômico Europeu (EEE) e foi criada em 1995. Suas principais responsabilidades são autorizar e controlar medicamentos na UE. A Comissão Europeia emite a autorização para introdução no mercado em nome das empresas solicitantes, com essa autorização, as empresas podem comercializar o medicamento em questão em todos os países da UE e do EEE. Ou seja, a EMA facilita o desenvolvimento de medicamentos e o acesso

aos mesmos; avalia os pedidos de autorização de introdução no mercado; controla a segurança dos medicamentos ao longo de todo o seu ciclo, além de disponibilizar informações aos profissionais de saúde e aos pacientes (EMA, 2022).

Na China, o país onde se deu o início da pandemia da COVID-19 possui a Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China (PRC do inglês, *People's Republic of China*) que dentre inúmeras responsabilidades que desenvolvem, podemos destacar a elaboração de leis e regulamentos para as políticas nacionais de saúde; coordenar e aprofundar a reforma do sistema médico e de saúde; implementar os planos de prevenção e controle de doenças; organizar a formulação de políticas nacionais de medicamentos, sistema nacional de medicina essencial e promover a implementação da estratégia da "China Saudável" (China, 2022).

Já a OMS que foi criada para que o mundo pudesse ter uma ponte entre as agências de saúde, é uma organização que coordena a resposta mundial as emergências de saúde, promove o bem-estar, previne doenças e expande o acesso aos cuidados de saúde. Ao conectar nações, pessoas e parceiros às evidências científicas nas quais podem confiar, a OMS se esforça para dar a todos a mesma chance de uma vida segura e saudável. Possui escritórios em todo o mundo, o que possibilita desempenhar um papel essencial na melhoria dos sistemas de saúde locais e na coordenação da resposta global às ameaças à saúde. A OMS foi criada há mais de 70 anos e tem como missão: "Promover a saúde, manter o mundo seguro e servir os vulneráveis" (Brasil, 2022).

O Instituto Nacional de Saúde (NIH, do inglês *National Institutes of Health*) é o maior centro de pesquisa biomédica do mundo, ligado ao Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS, do inglês *Department of Health and Human Services*) dos Estados Unidos. O NIH é um instituto formado por um conglomerado de centros de pesquisa que formam a agência governamental de pesquisa biomédica do departamento de saúde e serviços humanos dos Estados Unidos (HHS, 2022).

Uma responsabilidade que fortaleceu o NIH ou as agências reguladoras é o poder de criar normas e regulamentos, assim fornecer suporte para todas as atividades da área de promoção da saúde da população do país, além de atuar no controle sanitário de medicamentos, alimentos e cosméticos. Nesse arcabouço de documentos elaborados, inclui normas precisas da pesquisa básica, da pesquisa clínica, tornando as agências reguladoras órgãos importantes para a análise do

desenvolvimento de um produto farmacêutico. Para melhor entendimento, mostraremos a seguir a cadeia de desenvolvimento de um medicamento que é de grande importância para a saúde pública.

### 1.3 Cadeia de desenvolvimento de medicamentos

A cadeia de desenvolvimento de medicamentos possui, de forma geral, três blocos principais de tarefas complexas e sequenciais: pesquisa básica, pesquisa não-clínica e pesquisa clínica. Resumidamente os três grandes estágios de pesquisa para o desenvolvimento de um tratamento inovador são:

- A **pesquisa básica** procura identificar compostos e moléculas promissoras para o tratamento de uma doença. Neste estágio, muitos compostos são investigados em computadores (*in silico*) ou em bancada (*in vitro*) (Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, 2020);
- Os compostos que se mostram ativos continuam a ser pesquisados e passam para estudos **não-clínicos**. São realizados, então, testes *in vivo* (em animais), de acordo com as diretrizes e normas éticas em pesquisa, com o objetivo de avaliar os parâmetros de segurança e eficácia do novo composto (Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, 2020); e
- A **pesquisa clínica** é o estágio final, que é o mais custoso e o que exige mais tempo. Os compostos que apresentaram resultados positivos nos animais são testados quanto à eficácia e segurança em seres humanos. Somente com os resultados dos estudos clínicos é possível obter informações completas sobre o possível tratamento inovador e, desta forma, obter a aprovação junto aos órgãos reguladores para a sua comercialização (Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, 2020).

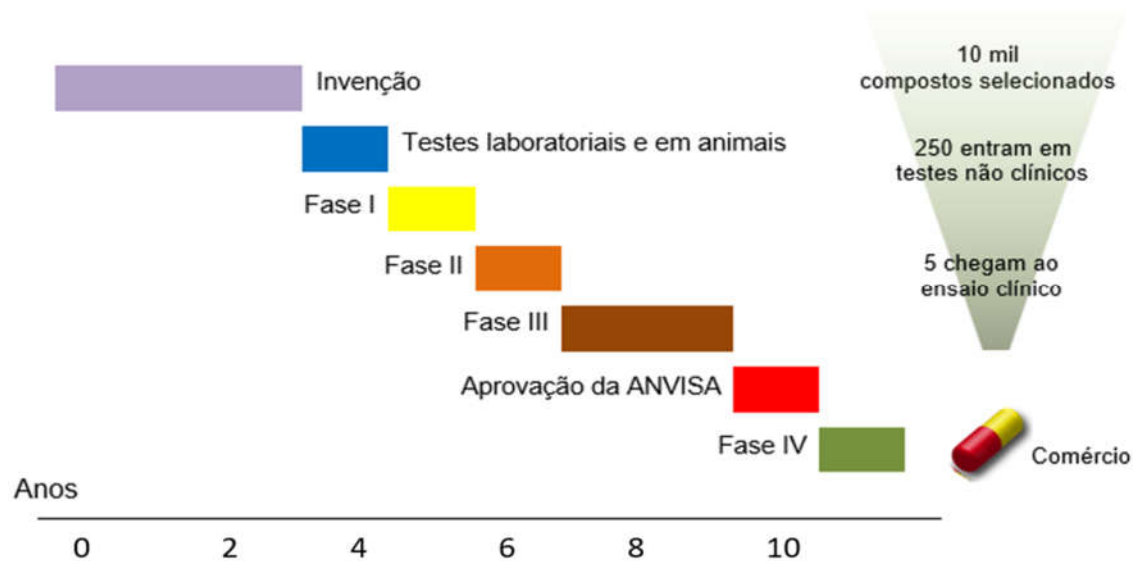
Apesar da cadeia de desenvolvimento de um medicamento estar bem definida, dados do Centro de Gestão de Estudos Estratégicos (CGEE, 2014) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) demonstra que o quadro atual das capacitações, da infraestrutura científica e tecnológica e da legislação brasileira ainda é frágil para se completar a cadeia de desenvolvimento de medicamentos. Neste contexto, as universidades e centros de pesquisa básica e aplicada deixam de avançar nas etapas subseqüentes do processo de pesquisa, desenvolvimento e inovação voltadas à viabilização da descoberta em produtos e processos de escala

industrial. A falta de diretrizes para sistematização do fluxo de tarefas de pesquisa translacional e a falta de padronização dos relatórios, são enormes gargalos nos testes não-clínicos no Brasil. Tais testes, em geral, são realizados no exterior, o que torna o processo mais custoso e mais demorado (Pieroni *et al.*, 2009; Paranhos, 2012).

O panorama fica ainda mais delicado quando o foco é “regulatório”. O complexo conjunto de normas é de difícil assimilação por pesquisadores não especialistas em desenvolvimento de medicamentos. A experiência do país tem mostrado que os pesquisadores adotam diferentes roteiros de realização de testes, muitas vezes desnecessários ou incompletos, levando ao desperdício de tempo e recursos financeiros, atrasando ou inviabilizando muitos projetos (Silva; Jorge; Silva, 2015).

A Figura 4 demonstra, resumidamente, a cadeia de pesquisa e desenvolvimento farmacêutico, onde podemos notar que o produto demora em média 10 anos para ser liberado para consumo. Em adição ao longo prazo para o desenvolvimento de um medicamento, ocorre que a grande quantidade de moléculas não se torna um produto. Ainda na mesma figura, observa-se que das 5.000-10.000 moléculas testadas inicialmente, apenas 5 chegam à fase de ensaio clínico e, dessas, só uma molécula adquire o registro para comercialização (CGEE, 2017).

Figura 4 - Processo de desenvolvimento de novos medicamentos



Fonte: A autora.

Nota: ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.



Como foi ressaltado anteriormente, além de moroso o custo para o desenvolvimento de um medicamento é significativamente alto. Um estudo publicado em março de 2020 pelo jornal JAMA, incluiu 63 (sessenta e três) dos 355 (trezentos e cinquenta e cinco) medicamentos novos e agentes biológicos aprovados pelo FDA entre 2009 e 2018, e concluiu que o custo médio estimado de pesquisa e desenvolvimento por produto foi de US \$ 985 milhões, incluindo neste montante os gastos com testes que não obtiveram sucesso e precisaram ser repetidos ou substituídos (Olivier; Martin; Jeroen, 2020).

Cabe por fim ressaltar que somente após a indústria farmacêutica investir milhões em desenvolvimento, percorrer toda a cadeia produtiva de um novo medicamento, desde pesquisa básica até a conclusão da fase III da pesquisa clínica, é que o produto é passível de pedido de registro junto a agências regulatórias e, na sequência, disponibilizado para o consumo humano.

#### **1.4 Pesquisa clínica**

Como definição as pesquisas clínicas são estudos realizados com seres humanos para medir os parâmetros de segurança e eficácia de novos medicamentos, sendo essencial para a chegada de novas alternativas terapêuticas no mercado. Conforme a Sociedade Brasileira de Profissionais de Pesquisa Clínica, estes ensaios são divididos em fases I, II, III e IV, essas fases da pesquisa clínica são realizadas uma após a outra de acordo com o número de participantes e os objetivos específicos de cada uma conforme Quadro 2. Os estudos da fase I a III precedem o registro do medicamento, enquanto os estudos de fase IV são estudos realizados depois de iniciar a comercialização (pós-registro). Um estudo fase III é considerado a última etapa da pesquisa clínica e deve fornecer todas as informações necessárias para a elaboração do rótulo e da bula do medicamento (ANVISA, 2015).

Quadro 2 - Número de participantes e objetivos de cada fase da pesquisa clínica

Fases	Número de participantes de pesquisa	Tempo de duração	Objetivos
I	Pequenos grupos de participantes de pesquisa (20-100)	Vários meses	Segurança, avaliação preliminar
II	Número limitado de participantes de pesquisa (70-200)	Vários meses até 2 anos	Eficácia, definição da dose eficaz. Em paralelo, a segurança
III	Grandes e variados grupos de participantes de pesquisa (300-3000)	1 a 4 anos	Segurança, eficácia comparativa, risco/benefício. Aumenta-se o número de pacientes. Tem a intenção de registrar o novo medicamento
IV	Milhares de participantes de pesquisa	Vários anos	Farmacovigilância. Promover experiência com o produto, avaliar novas indicações para os mesmos

Fonte: A autora.

Assim como os Estados Unidos e a União Europeia, o Brasil baseia-se em conceitos, práticas e normas internacionais como o Código de *Nuremberg*, a Declaração dos Direitos do Homem, a Declaração de *Helsinki* e o Informe de *Belmont*, para regulamentar a pesquisa clínica no país.

A contextualização histórica e regulamentar internacional da pesquisa clínica provem dos escândalos e violação dos direitos humanos praticados durante e após a segunda guerra mundial, onde a sua prática, em algumas instâncias, desafiava a moral e os direitos humanos. Inicialmente foram descritos no Código de Nuremberg em 1947 os princípios para o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A Declaração de Helsinki é de junho de 1964 e foi revisada em 2004 adiciona reconhecimento à pesquisa clínica (Takahashi *et al.*, 2011).

Ao mesmo tempo em que o Código de Nuremberg e a Declaração de Helsinki apresentam novas perspectivas dos princípios éticos para a pesquisa em seres humanos, o Informe de *Belmont*, estabelecido em 1979, identifica suas três premissas principais: O respeito pelas pessoas e reconhecimento da sua autonomia; a beneficência, que inclui não fazer mal, minimizar riscos potenciais, e maximizar benefícios; o senso de justiça de quem tem a responsabilidade da pesquisa e de quem dela tira proveito. Estas premissas são adotadas e assimiladas em toda a documentação nos diversos países e estabelece-se um foco central ético em pesquisa clínica (Araújo, 2018).

O conceito de globalização das normas vigentes à pesquisa clínica teve início em 1996 para facilitar a partilha de pesquisa clínica entre a União Europeia, Japão e Estados Unidos, assim elaboraram a Conferência Internacional de Harmonização (ICH, do inglês *International Council for Harmonisation*), que possui requerimentos técnicos para o cadastro de fármacos para uso humano e regras de boas práticas clínicas. Com o crescimento de pesquisa clínica na América Latina nos anos seguintes, surge o documento das Américas em 2005 que complementa muitos aspectos regulamentares para todos os países que não tinham assinado ou participado na elaboração do ICH (Araújo, 2018).

No Brasil a resolução 196 de 1996 (Brasil, 1996), vigente desde janeiro de 1997 define os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e cria o Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que assim como a ANVISA, criada em 1999, são órgãos regulatórios responsáveis pela avaliação e acompanhamento dos ensaios clínicos. Na sequência, várias resoluções foram publicadas pelo MS, talvez as duas mais importantes sejam a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 39/08 (ANVISA, 2008) que aprova o regulamento para realização de pesquisa clínica de medicamentos e produtos para a saúde e a Instrução Normativa (IN) 4 (ANVISA, 2009) que tem o papel de instituir um guia de inspeção para verificar o cumprimento das Boas Práticas Clínicas (BPC) nas pesquisas clínicas, a fim de garantir a qualidade dos resultados de eficácia e segurança obtidos, bem como assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos de pesquisa e ao Estado. Além dessas normas iniciais, o Brasil também aderiu o Documento das Américas de Boas Práticas Clínicas que trata da proteção e direitos do sujeito de pesquisa.

O Brasil tem caminhado em passos largos para que o processo de pesquisa clínica esteja harmonizado com os sistemas de saúde mundial; e a OMS reconhece esse esforço, classificando a ANVISA como nível 4 (“Autoridade reguladora nacional competente e eficiente no desempenho das funções de regulação sanitária recomendadas pela OPAS/OMS para garantir a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos”) (Fonseca; Shadlen; Bastos, 2021). Com isso a OMS qualifica a ANVISA como uma das agências mais rigorosas da América Latina (OPAS, 2021). É com a proposta de garantir que os medicamentos e vacinas sejam seguros, eficazes e de qualidade que a ANVISA conquistou tal reconhecimento junto a OMS.

## 1.5 Medicamentos

O desenvolvimento de medicamentos, da bancada ao leito de um paciente, é uma empreitada longa e dispendiosa, cujo sucesso nem sempre é garantido, conforme vimos anteriormente. Porém, nos dois primeiros anos de pandemia não tínhamos percorrido esse caminho para medicamentos ao combate à COVID-19, ou seja, ainda não tínhamos medicamentos disponíveis para enfrentar essa infecção viral de rápida disseminação e que em alguns dias, progredia de sintomas relativamente leves a uma Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) com risco de morte (Jiang; Du; Shi, 2020).

Foi nesse momento, quando os números de mortes estavam chegando a patamares assustadores que se deu o início a prescrição de medicamentos aprovados, mas a indicação “COVID-19” não constava na bula, tal prática não é regulamentada, mas não é ilegal no Brasil. Quando um médico prescreve um medicamento para uma determinada enfermidade que não está na bula, chamamos de uso *off-label* (Pushpakom *et al.*, 2019).

A legislação brasileira estabelece a obrigatoriedade do registro sanitário para a comercialização de medicamentos, mas não existe regulamentação específica para o uso *off-label* no Brasil. Porém no Brasil, o uso *off-label* não é ilegal, desde que apoiado em evidências científicas robustas e ausência de alternativa terapêutica, ou seja, é considerado legítimo ou mesmo necessário quando considerada a situação clínica que o demandou. O entendimento comum, é de que o uso *off-label* pode ser definido como o uso em situações diferentes da bula de um medicamento registrado, isto é, diferente indicação, faixa etária ou peso, dose, frequência, via de administração ou apresentação farmacotécnica, além disso, eventualmente vir a caracterizar erro médico (Aniceto, 2019).

A ANVISA e o FDA regulam a fabricação, a rotulagem, a venda e distribuição dos medicamentos, de modo que a regulação alcança desde o desenvolvimento até o estudo clínico, mas não pretende envolver a prática médica (Wittich; Burkle; Lanier, 2012). A China também não possui uma regulação nacional que auxilie os prescritores na adequação do uso *off-label* não considerada a prática ilegal (Liu *et al.*, 2018). A legislação da União Europeia não regulamenta a prática da medicina, mas os requerimentos de farmacovigilância são extensivos ao uso *off-label*. Entretanto, cada país membro da União Europeia pode lançar mão de especificidades no tratamento

do tema em seus regulamentos domésticos. A França, por exemplo, possui a Recomendação Temporária de Uso (RTU), que assegura a prescrição *off-label* observando às necessidades de um paciente. Já na Espanha, um decreto real estabeleceu que a prescrição *off-label* deve ser uma excepcionalidade, quando não houver alternativa, sendo que o paciente deve consentir (Hai, 2018).

Uma questão importante a ser observada é o limite entre a prática médica e a pesquisa clínica. O maior propósito do uso *off-label* deve ser o benefício individual do paciente, que pode inclusive não ter sido formalmente informado ou consentido, servindo de sujeito de pesquisa sem evidentemente o ser, já a pesquisa clínica objetiva testar uma hipótese onde as conclusões poderão ser inferidas para uma população e o conhecimento formalizado em protocolos (Aniceto, 2019).

Enfim, o uso de um medicamento será considerado *off-label* porque as evidências para aquela determinada indicação ainda não estão completas, ou porque não foram inteiramente avaliadas estatisticamente e clinicamente para aquela determinada posologia ou faixa etária.

O tempo de análise do dossiê pela agência reguladora é em geral justificado pelo grande volume de evidências de segurança e efetividade do produto a serem checadas e analisadas caso a caso. Entretanto, quando se trata de doenças graves para as quais não há medicamentos com eficácia e segurança comprovadas, ou plenamente satisfatórias, a demora em aprovar o uso de um novo produto que teve bom desempenho nos ensaios clínicos, significa também privar muitos pacientes deste potencial benefício. Para amenizar a tensão entre o tempo exigido para assegurar a segurança e eficácia da forma mais rigorosa e completa possível, e a necessidade de oferecer pronto acesso ao medicamento aqueles que dele necessitam desesperadamente, algumas alternativas foram criadas pelas agências. Uma destas alternativas é o caminho rápido (*fast track*) instituído pela agência americana FDA (FDA, Fast Track, 2018).

O caminho rápido proporciona reuniões mais frequentes entre os profissionais da empresa que desenvolve o produto e os técnicos do FDA para discutir a melhor estratégia e desenho dos estudos para obter as informações necessárias para assegurar a aprovação. A análise do dossiê do produto elegível para o caminho rápido é acelerada, e ele é prontamente aprovado para uso, se critérios relevantes de segurança, eficácia e qualidade forem contemplados. Por fim, é facultado à empresa submeter seções completas do dossiê, à medida que são concluídas, sem

necessidade aguardar que todas as seções tenham sido completadas para que o dossiê seja submetido.

O reposicionamento ou reaproveitamento de medicamentos (RM) também é um recurso para reduzir o cronograma, o custo e a incerteza de um medicamento. O RM implica na identificação de fármacos ou compostos utilizados na clínica médica com perfis de segurança e farmacocinética já bem estabelecidos para atribuir ou agregar novas indicações ao fármaco (Wu; Zikai, 2013), ou seja, o RM, envolve a avaliação clínica de medicamentos existentes para indicações terapêuticas novas e ainda não aprovadas (Pushpakom *et al.*, 2018).

A busca por RM nem sempre foi tão ativa. Em 2015, Langedijk e colaboradores realizaram um levantamento na base de dados *PubMed* de publicações sobre reposicionamento de fármaco, entre os anos de 2004 e 2013. Demonstraram que em 2004 apenas um artigo havia sido publicado, e que o aumento foi relativamente lento até 2010, quando foram publicados 14 artigos. Porém, nos anos seguintes: 2011, 2012 e 2013, os autores encontraram 48, 60 e 75 artigos, respectivamente, que abordaram o tema (Langedijk *et al.*, 2015).

Para lidar com uma doença contagiosa do porte da COVID-19, o RM pareceu ser a abordagem mais viável para encontrar terapias eficazes em tempo hábil. Logo no primeiro ano da pandemia, em 2020, o cenário por busca do RM foi bem diferente dos anos que antecederam a pandemia. A busca por um medicamento já aprovado que possa combater a COVID-19 foi bem significativa. A vantagem do RM sobre o produto que percorre a cadeia completa é a redução do tempo de desenvolvimento, do custo e da incerteza da segurança. No RM os dados sobre processo de fabricação, controle da qualidade e métodos analíticos, bem como segurança não-clínica, farmacocinética, desenvolvimento da formulação farmacêutica e primeira utilização em humanos estão disponíveis, por isso, essas demoradas fases do desenvolvimento de um medicamento podem ser contornadas (Paumgarten *et al.*, 2020).

## **1.6 Vacinas**

Com o intuito de padronizar a terminologia utilizada nesse estudo, esclarecemos que vacina é um medicamento que tem como objetivo prevenir doenças. Já os demais medicamentos são utilizados para o tratamento das doenças. Porém, como é de uso comum e a própria ANVISA também se refere desta maneira,

nesta tese utilizaremos o termo “medicamento” para os produtos farmacêuticos de atividade profilática, curativa e paliativa e vacina para o produto que estimula o sistema imune do corpo humano a produzir anticorpos de defesa.

Os laboratórios produtores tanto de vacinas como de medicamentos, devem seguir a RDC 9 (ANVISA, 2015), assim com a RDC 200 (ANVISA, 2017), para a concessão e nos processos de desenvolvimento de novos tratamentos ou para a concessão de registro/renovação de um produto. No entanto, entre 2020 e 2023, o mundo disponibilizou medicamentos e vacinas para combater a COVID-19, sem o registro aprovado, ou seja, alguns medicamentos e vacinas podem ser comercializados apenas para uso emergencial.

Sabe-se que o processo para desenvolvimento, ensaio clínico, registro e produção em massa de uma vacina leva anos. Para ser concedido um registro, assim como para medicamentos a vacina precisa avaliar a segurança (fase I), onde é administrada em um pequeno grupo de participantes saudáveis. Em seguida, na fase II, a eficácia da vacina é testada em várias centenas de voluntários. Finalmente, a fase III que é testada em milhares de voluntários e se os resultados forem aprovados, o registro é concedido e a vacina pode ser produzida em massa.

No período da pandemia da COVID-19 tivemos várias vacinas disponíveis em praticamente um ano, ou seja, a necessidade para interromper essa pandemia levou muitas agências reguladoras a acelerar seu processo de aprovação e os cientistas a se dedicarem no desenvolvimento de vacinas. Um pouco mais de um ano depois da descoberta do SARS-Cov-2, já existem vários tipos diferentes de vacinas.

Atualmente existem três abordagens principais para desenvolver uma vacina. Suas diferenças residem em se eles usam um vírus inteiro ou bactéria; apenas as partes do microrganismo que desencadeia o sistema imunológico; ou apenas o material genético que fornece as instruções para fazer proteínas específicas e não todo o vírus (Brasil, 2021). Mencionaremos a seguir as tecnologias disponíveis para se produzir uma vacina.

#### **a) Vacinas Vivas**

Esse tipo de vacina visa provocar uma resposta imune nas pessoas vacinadas, introduzindo uma versão enfraquecida do vírus em seus corpos. Essas vacinas vivas e atenuadas são o que há de mais próximo de uma infecção natural e, portanto, são muito eficazes na criação de uma resposta imune (Kapadia *et al.*, 2005). No entanto,

crianças e indivíduos imunocomprometidos podem ter dificuldades em manusear as vacinas vivas atenuadas e evocar uma resposta imune (Detmer; Glenting, 2006). Por isso, vacinas como esta podem não ser adequadas para pessoas com o sistema imunológico comprometido. Vale salientar que nenhuma empresa solicitou registros para esse tipo de tecnologia para conter a COVID-19.

### **b) Vacinas Inativadas**

São produzidas a partir do vírus inativado, ou seja, morto. A inativação é feita com o auxílio de substâncias químicas, calor ou radiação que destroem o material genético do vírus e, conseqüentemente, uma vantagem desse tipo de vacina é que não há preocupação com o vírus recuperar a patogenicidade e causar doenças. Esse processo, no entanto, mantém íntegra a cápsula do vírus, onde está a proteína S, responsável pela ligação e penetração em nossas células. Entretanto, doses de reforço são necessárias para proteção contínua porque essas vacinas desencadeiam respostas imunes menores, além de requerer instalações especiais de laboratório para cultivar o vírus ou bactéria com segurança (Eakachai; Ketloy; Tanapat, 2020).

Exemplos das Vacinas Inativadas para combater a COVID-19:

- Instituto Butantan/Sinovac (Coronavac)
- Bharat Biotech (Covaxin)

### **c) Vacinas Subunidade**

Em vez de incluir o vírus inteiro, as vacinas de subunidade funcionam incluindo apenas com fragmentos da estrutura, ou seja, utilizam as partes muito específicas (subunidades) do vírus (Yuxian *et al.*, 2004). Por exemplo, uma vacina de subunidade para uma cepa de coronavírus pode incluir apenas a proteína S ou partes da proteína S. Semelhante à vacina inativada, os efeitos colaterais são menos comuns, mas também são necessárias doses de reforço. Uma desvantagem significativa para esse tipo de vacina é que a produção é muito cara (Atzrodt *et al.*, 2020).

Exemplos das Vacinas Subunidade para combater a COVID-19:

- Novavax - utiliza a proteína S, com adjuvante Matrix-M1™ no Brasil

### **d) Vacinas de Ácido Nucleico**

Essa vacina funciona injetando mRNA sintético diretamente no paciente. O mRNA então codifica proteínas virais que levariam a uma resposta imune do corpo e,



assim, ensina ao organismo a fabricar a proteína S do SARS-CoV-2, responsável pela ligação do vírus com as nossas células. Por ser muito instável, o mRNA é recoberto por uma capa de lipídios (tipo de gordura) que o protegerá da degradação. Essa tecnologia permite a produção de volumes importantes de vacinas, mas exige, em geral, temperaturas muito baixas para conservação (Huali *et al.*, 2005).

Exemplos das Vacinas de Ácido Nucleico para combater a COVID-19:

- Moderna/NIH
- Pfizer/BioNTec
- CureVac

#### **e) Vacinas de Vetores Virais**

Nesta vacina específica, são inseridos somente os genes que codificam a produção de proteína S (responsável pela ligação do novo coronavírus com as nossas células) dentro de outro vírus seguro que não causa doença e ainda é modificado para que seja incapaz de se replicar dentro do organismo. Esse vírus “carreador” serve como uma plataforma ou vetor para entregar a proteína no corpo e assim as células humanas desencadearem a resposta imune (Brasil, 2021).

Exemplos das Vacinas de Vetores Virais para combater a COVID-19:

- Fiocruz/Oxford/AstraZeneca - utiliza adenovírus de chimpanzé
- CanSino - utiliza adenovírus humano 5 (Ad5)
- Janssen/Johnson & Johnson - utiliza adenovírus humano 26
- Instituto Gamaleya (Sputnik V) - utiliza dois adenovírus humanos distintos (Ad26 e Ad5) nas primeira e segunda doses, respectivamente.

O processo de desenvolvimento, análise regulatória, aprovação, produção e distribuição de uma vacina é moroso. Se aguardássemos pelo rito habitual esperaríamos anos e a pandemia continuaria devastando a humanidade. Foi pensando nesse cenário que as agências regulatórias passaram a autorizar o uso emergencial e assim, encurtar o tempo desta longa jornada do desenvolvimento tecnológico à administração de uma vacina.

## 1.7 Uso emergencial

A autorização de uso emergencial é definida como a prática da agência reguladora aprovar rapidamente o uso de um produto novo ou aprovar aquela indicação de uso específico que é pleiteada para um determinado produto que já possui registro para outra indicação. Para alcançar o uso emergencial a requerente deve solicitar junto a agência reguladora a autorização de distribuição de medicamento ou vacina, que deve apresentar dados de estudos não clínicos e clínicos, de qualidade, de boas práticas de fabricação e a estratégia de monitoramento, controle e as informações administrativas e regulamentares requeridas. A agência reguladora, por sua vez para autorização temporária de uso emergencial, analisará caso a caso os pedidos solicitados (ANVISA, 2020).

Esta autorização permite que a agência reguladora aprove rapidamente o uso de produtos ainda não aprovados para qualquer tipo de uso, ou não aprovados para aquela indicação de uso específica que é pleiteada. Porém, a petição da empresa para este tipo de autorização de uso do produto só é possível na eventualidade de ameaça à saúde pública de natureza química, biológica, radiológica ou nuclear, que tenha sido declarada uma emergência sanitária. A ameaça biológica pode ser um agente infeccioso (e.g., vírus) que se alastra em surtos ou epidemias de proporções regionais, nacionais ou pandêmicas (Sutlief; Berthoud; Mark, 2021).

São elegíveis para concessão de autorização especial os produtos destinados a diagnosticar, tratar ou prevenir doenças ou condições de saúde graves que põe a vida em risco quando não há alternativas adequadas, aprovadas ou disponíveis (FDA, FDA 101: Dietary Supplements, 2022).

Segundo Tran e Witek, a autorização de uso de emergência surgiu em 2004 nos Estados Unidos contra potenciais ataques bioterroristas e se mostraram úteis para lidar com medicamentos e vacinas durante pandemias (Tran; Witek, 2021). Essa questão começou a ser discutida após os ataques ao *World Trade Center* (torres gêmeas) de Nova York, em 11 de setembro de 2001. O Congresso americano respondeu às preocupações sobre a ameaça do bioterrorismo promulgando o Projeto BioShield Act em 2004, para acelerar e reforçar a segurança nacional (FDA, Lei do Projeto BioShield Act § 510. Pub. L. No. 108-276, 118 Stat. 835 (2004)., 2004). A OMS criou a Emergência de Saúde Pública Internacional (PHEIC, do inglês *Public Health Emergency of International Concern*) que foi declarada pela primeira vez em 2009

devido a pandemia de vírus da influenza A (H1N1), e elaborou a lista com procedimentos para avaliação de produtos ainda em desenvolvimento e não aprovados pelas autoridades reguladoras competentes, podendo ser usado excepcionalmente em emergências sanitárias.

No Brasil a concessão provisória de uso emergencial só começou a ser debatida com a pandemia da COVID-19. Até então o país não tinha a possibilidade de concessão de autorizações de uso emergencial, porém outros países já dispunham normas para esse fim em seu arcabouço regulatório, no entanto cada agência reguladora tem suas regras específicas, como veremos mais adiante (ANVISA, 2020).

### **1.8 Normas de uso emergencial de medicamentos e vacinas no Brasil**

O Guia 42/2020 foi a primeira regra brasileira para concessão de uso emergencial. Essa regulamentação chegou a público em menos de um ano após o MS ter declarado formalmente, em 3 de fevereiro de 2020 à pandemia da COVID-19 (Brasil, 2020). E em de 10 de dezembro 2020, foi publicada a RDC 444, que estabeleceu a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo Coronavírus (ANVISA, 2020). Aproximadamente três meses após publicar o Guia 42/2020, a ANVISA publicou, em 10 de março de 2021, a RDC 475 (ANVISA, 2021) que estabeleceu os procedimentos e requisitos mínimos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial de medicamentos e vacinas para COVID-19. Em maio de 2021 a ANVISA publicou o guia para solicitação de autorização temporária de uso emergencial de medicamentos para COVID-19, apesar de ser de caráter recomendatório, expressa o entendimento da ANVISA ao cumprimento de requisitos técnicos (ANVISA, 2021).

No Brasil a RDC 200 da ANVISA estabelece os requisitos mínimos para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares. Esta norma contém inúmeras exigências que a empresa deve cumprir para solicitar um registro de medicamento, iniciando com a documentação administrativa que inclui pagamento de taxas e certificados. Já no capítulo III podemos identificar uma lista bem extensa de documentos exigidos para comprovar a qualidade do produto, como: I - sobre o

Insumo Farmacêutico Ativo (IFA); II - sobre o desenvolvimento da formulação; III - sobre o produto terminado, IV - sobre a produção do produto terminado; V - sobre o controle de qualidade das matérias-primas; VI - sobre o controle de qualidade do produto terminado, VII - sobre a embalagem primária e embalagem secundária funcional; VIII - sobre o envoltório intermediário; IX - sobre os acessórios que acompanham o medicamento em sua embalagem comercial; e X - sobre os estudos de estabilidade do produto terminado (ANVISA, 2017).

No capítulo IV desta norma identificamos os critérios exigidos para o registro de medicamento com o novo IFA. No capítulo V encontramos os requisitos específicos para o registro de medicamento inovador, como: nova associação; nova associação em dose fixa; nova forma farmacêutica; nova concentração; nova via de administração; nova indicação terapêutica; medicamento com mesmo(s) IFA(s) de medicamento novo já registrado; medicamento com inovação diversa; estudos de biodisponibilidade relativa. Já no capítulo V podemos localizar os requisitos específicos para o registro de medicamento genérico e similar.

Para solicitar registro de vacinas os produtores devem seguir a RDC 55 de 2010, que estabelece os requisitos mínimos para o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos no país, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos (ANVISA, 2010). Assim como a RDC 58 de novembro de 2012, onde é mencionado a responsabilidade pela qualidade, eficácia e segurança dos lotes importados de produtos biológicos em sua embalagem primária, e de produtos biológicos terminados (ANVISA, 2012).

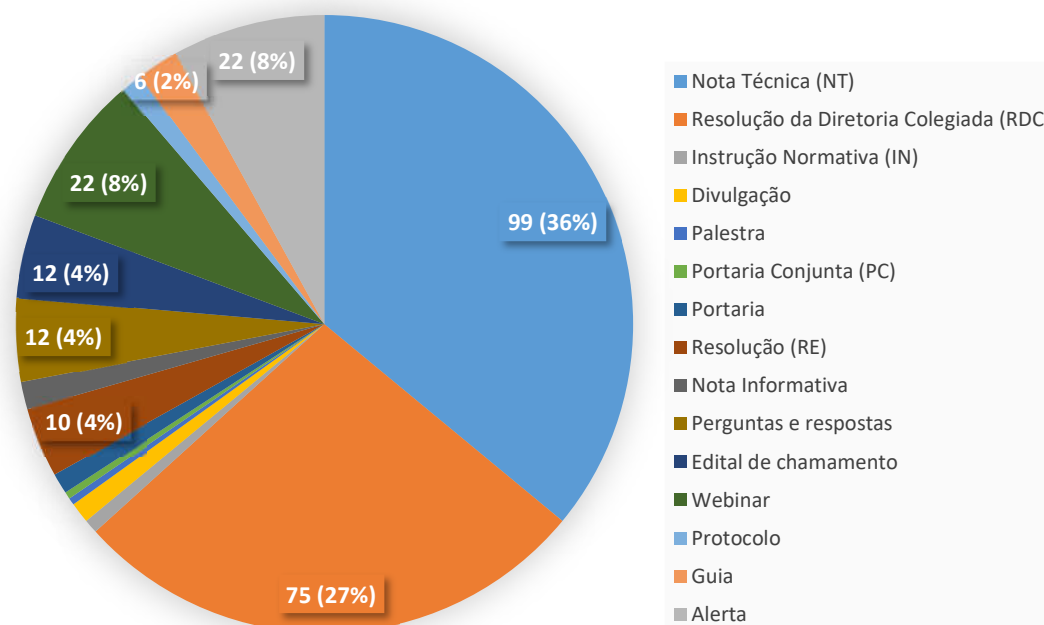
Podemos perceber que temos uma norma bem complexa e extensa que exige das empresas a apresentação de todos os protocolos, relatórios e documentos mínimos necessários para a concessão e renovação do registro de medicamentos e vacinas, que possam garantir a eficácia e a segurança do produto. Já a RDC 475 (ANVISA, 2021) estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de Autorização Temporária de Uso Emergencial (AUE) para a prevenção ou tratamento da COVID-19. A principal diferença de registro para a AUE é que esta aceita resultados provisórios dos estudos clínicos de fase III, ou seja, não precisa esperar a conclusão dos ensaios para submeter o dossiê, a agência também aceita os produtos que já foram autorizados por determinadas autoridades reguladoras estrangeiras. Outra diferença significativa é que a AUE poderá ser modificada,

suspensa ou revogada pela ANVISA quando julgar pertinente, desde que seja fundamentada.

A ANVISA também publicou o guia 42 que expressa as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos para a submissão do uso emergencial. Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório, portanto, a inobservância ao conteúdo não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação (ANVISA, 2020).

Tivemos inúmeros avanços na legislação brasileira no período da pandemia, a Casa Civil deliberou inúmeros atos normativos relacionados à COVID-19, só a ANVISA publicou aproximadamente 300 (trezentos) documentos para que o país pudesse conter a pandemia (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Documentos publicados pela ANVISA no período da pandemia da COVID-19



Fonte: A autora.

Uma pandemia afeta vários aspectos dos sistemas de saúde e requer amplo planejamento em relação aos arranjos de suprimentos, disponibilidade de recursos financeiros e humanos. Definitivamente, a ANVISA conseguiu detectar a tempo a ausência de normas para conter uma pandemia e disponibilizou inúmeras medidas, algumas até drásticas, apesar de necessárias, como a implementação de distanciamento social e restrições de mobilidade para que pudéssemos amenizar os danos que estavam eminentes com o início da pandemia (Brasil, 2020).

Outros países, diferentemente do Brasil, já possuíam normas publicadas para lidar com pandemias, mesmo antes da descoberta da COVID-19. Os surtos anteriores fizeram com que alguns países elaborassem regras e esclarecimentos sobre a condução de ensaios clínicos, e sobre a distribuição e a administração de vacinas para uso emergencial, entre outras inúmeras exigências. Esse avanço teve início com o Regulamento Sanitário Internacional (RSI) da OMS, onde prevê regras a serem adotadas pela OMS e pelos estados membros, nos surtos de saúde pública (Brasil, 2005).

Com o intuito de entender um pouco melhor a origem do uso emergencial e as principais diferenças entre as normas que regulamentam essa questão no Brasil, China, Estados Unidos e Europa, foi realizada uma busca das normas que autorizam o uso emergencial e em seguida fizemos a comparação e a análise entre as normas publicadas. Para fazer a comparação com as normas brasileiras, selecionamos o FDA e o EMA por se tratarem das agências reguladoras mais reconhecidas, a agência da China por ter sido o local onde iniciou-se a pandemia e a OMS por ser um órgão renomado onde grande parte dos países são membros.

## **1.9 Justificativa**

A pandemia da COVID-19 preocupou as autoridades regulatórias de todos os países, tornou-se fundamental viabilizar estratégias que foquem no tema, simplificando e agilizando qualquer procedimento que possa auxiliar na tomada de decisões por parte das agências reguladoras.

Neste momento de preocupação existem três fatores importantes que justificam os ajustes das normas. Primeiro: o nível de contágio da doença que é extremamente elevado; segundo: o desconhecimento sobre tratamentos eficazes; e o terceiro: a alta letalidade associada ao SARS-COV-2. Apenas em dois meses, todos os continentes

do mundo estavam contaminados e mais de 3 (três) mil mortes foram registradas. Dois anos depois, tínhamos mais de 6 (seis) milhões de mortes no mundo e um número incalculável de pessoas com sequelas da doença (Worldometers, 2022).

As estatísticas sobre a doença no mundo, por si só, já justificam a busca pelo reposicionamento de medicamentos e pela liberação do uso emergencial de medicamentos e vacinas. O reposicionamento tem como objetivo a identificação de medicamentos seguros e eficazes para uma determinada patologia, já comercializados no mundo, sejam testados para tratamento da COVID-19. Os imunizantes liberados para uso emergencial são considerados experimentais, mas com dados suficientes para justificar a aplicação durante uma emergência sanitária (ANVISA, 2021). A vacina que é aprovada para uso emergencial precisa ter apresentado os dados de qualidade, eficácia e segurança, com alta relevância estatística. No entanto, acredita-se, que nem todas as agências reguladoras apresentam as mesmas exigências. Tais divergências - quanto aos critérios mínimos necessários para a liberação emergencial de medicamentos e vacinas - demonstram a necessidade de uma análise crítica e profunda da literatura e de compêndios oficiais a fim de avaliar o quanto uma norma poderia absorver da outra e buscando convergências em alguns casos específicos. A partir do levantamento de dados e de uma comparação sistemática, será possível compilar as normas de diversos países e propor uma estrutura mais robusta e global, contribuindo assim para ações em prol da saúde pública.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 Objetivo Geral**

Analisar a regulação do uso emergencial e reposicionamento de medicamentos no contexto da pandemia por COVID-19, visando dispor de um arcabouço regulatório mais robusto e definitivo no enfrentamento de futuras emergências de saúde pública.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar criticamente os ensaios clínicos de cloroquina e hidroxicloroquina voltados para tratar a COVID-19 - primeiro artigo (Apêndice A);
- Identificar e analisar criticamente os estudos clínicos que utilizaram reposicionamento de medicamentos para combate a COVID-19 - segundo artigo (Apêndices B e C);
- Desenvolver um banco de dados e armazenar os documentos (artigos, normas, leis etc.) identificados para autorização do uso emergencial para medicamentos e vacinas no Brasil e nos países estudados; e
- Identificar, analisar e comparar as normas, vigentes, nacionais e internacionais (China, Estados Unidos e União Europeia) relacionadas à autorização no uso emergencial de medicamentos e vacinas no período de emergência em saúde pública em decorrência a pandemia da COVID-19 (Apêndices D).



### **3 METODOLOGIA**

Nesta seção serão apresentadas as metodologias dos objetivos 2.1.1, 2.1.2, 2.1.3 e 2.1.4. Conforme mencionado anteriormente, os objetivos 2.1.1 e 2.1.2 foram plenamente alcançados e encontram-se descritos em cada artigo que compõe o trabalho conforme apêndice A e apêndices B e C, respectivamente. Por isso, neste momento apresentaremos tais metodologia resumidamente.

#### **3.1 Metodologia para avaliação crítica dos ensaios clínicos de cloroquina e hidroxicloroquina voltados para tratar a COVID-19**

Realizamos uma pesquisa (março de 2020) nos registros do banco de dados dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (<http://www.ClinicalTrials.gov>). Esse banco de dados de ensaios clínicos, é gerenciado pela *United States National Library of Medicine* do *US National Institutes of Health*. É o maior arquivo internacional de ensaios clínicos e possui registros de praticamente todos os países do mundo. O intuito dessa pesquisa foi o de identificarmos os estudos que utilizaram a cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) para tratamento contra SARS-CoV-2. Para isso, selecionamos todos os estágios em que a pesquisa poderia constar, ou seja, “recrutamento”, “ativo”, “suspenso”, “encerrado” ou “concluído”, no campo “países” optamos por todos, porém restringimos o período no ano de 2020 e o tratamento, onde inserimos “COVID-19”.

Um ensaio clínico é um experimento controlado em participantes utilizados para avaliar a segurança e eficácia de tratamentos ou intervenções contra as doenças e problemas de saúde de qualquer natureza e para que o estudo obtenha um resultado relevante é necessário que o protocolo seja elaborado com determinados critérios, por isso foram excluídos os estudos que não apresentavam os seguintes critérios: mais de um braço; um grupo controle; alocação aleatória; ocultação de alocação; e o tamanho de amostral maior que 30 pacientes.

#### **3.2 Metodologia na identificação e análise crítica dos estudos clínicos que utilizaram reposicionamento de medicamentos para combate a COVID-19**

Em abril de 2020 fizemos uma nova pesquisa no banco de dados de ensaios clínicos (<http://www.ClinicalTrials.gov>) para identificar quais tratamentos medicamentosos (reposicionamento de medicamentos) para COVID-19 estavam sob investigação. Os termos de pesquisa usados para identificar estudos de terapias farmacológicas para COVID-19 foram os seguintes: Status (“All”); Condição ou Doença (“COVID”); Outros termos (“Tratamento”); Países (sem seleção), quando não selecionamos nada o retorno da busca apresentada será todos os países.

Todos os ensaios que investigavam opções terapêuticas diferentes de medicamentos (por exemplo, O2 hiperbárico, células-tronco mesenquimais, plasma de pacientes convalescentes e outros) foram excluídos, assim como os ensaios não-intervencionistas (ou seja, desenhos observacionais, de coorte ou de controle de casos).

Em um segundo momento foram retirados do nosso estudo os ensaios clínicos que os protocolos não apresentavam critérios recomendados pelo ICH, onde reúnem as principais autoridades reguladoras do mundo para trazer uniformidade aos processos e documentos necessários para o desenvolvimento de novos fármacos, ou seja, foram retirados do nosso estudo os ensaios que não foi conduzido com: mais de um braço; um grupo controle; alocação aleatória; ocultação de alocação; e que o tamanho de amostral tenha sido menor de 30 pacientes.

### **3.3 Metodologia no desenvolvimento de um banco de dados para armazenamento dos documentos (artigos, normas, leis etc.) identificados para autorização do uso emergencial para medicamentos e vacinas no Brasil e nos países estudados**

Como a nossa busca por informações pertinentes incluía mais que artigos científicos, percebemos a necessidade de uma melhor organização/estruturação dos dados, uma vez que o *Mendeley* não nos atenderia no quesito normas. Optamos pelo desenvolvimento de um banco de dados para otimizar, organizar, gerar relatórios e facilitar a busca nos documentos encontrados por tema, proporcionando a ampliação da produtividade do trabalho. Neste banco de dados poderemos fazer a busca, por exemplo, pelo órgão que emitiu a norma, ou pelo país; podemos identificar destaques de importância em um determinado documento e onde encontrá-lo na internet, além

de possibilitar a abertura do documento do próprio banco de dados. Este banco de dados foi desenvolvido no sistema Microsoft Access.

### **3.4 Metodologia na Identificação, análise e comparação das normas, vigentes, relacionadas à autorização no uso emergencial de medicamentos e vacinas no período de emergência em saúde pública**

Com o intuito de comparar as normas de uso emergencial, a pesquisa foi dividida em duas etapas, a primeira foi de busca por todos os documentos em sites oficiais das agências regulatórias e no Ministério da Saúde do Brasil, Estados Unidos, China, UE assim como da OMS; e na segunda etapa para a apresentação dos resultados e discussão foi elaborado um banco de dados e posteriormente um quadro-síntese contendo os principais aspectos encontrados nas normas, para comparação dos resultados, devido à complexidade e correlação entre as diversas abordagens.

Nesta fase do estudo foi realizada uma busca detalhada das normas utilizadas para a liberação de uso emergencial em caso de crise sanitária no Brasil, Estados Unidos, China e UE, assim como no site da OMS e NIH. A busca inicial foi realizada no google para que pudéssemos localizar os sites governamentais oficiais de cada país. Os sites encontrados não possuem estruturas semelhantes, por isso cada busca foi realizada digitando o termo “norma”, “lei” e “uso emergencial”, no idioma de origem, português, inglês e em mandarim no período entre janeiro de 2021 e novembro de 2022.

A estratégia de busca teve como termos bases: “*Emergency Use*”, FDA, EMA e comp\*. “*Emergency Use*” foi utilizado entre aspas pois é um termo composto e precisávamos que a busca fosse feita com a expressão completa, foi acrescentado o operador truncamento “\*” depois do termo “comp” para recuperar qualquer variação de singular e plural ou diferenças na grafia e terminações das palavras. Utilizamos o “AND” como operador booleano, pois precisávamos que o retorno da busca incluísse obrigatoriamente as duas agências regulatórias e que fosse mencionado o uso emergencial (do inglês *Emergency Use*).

Todas as informações utilizadas na comparação das variáveis entre as regiões selecionadas, foram selecionadas dos sites conforme Quadro 3.

Quadro 3 - *Sites* de busca das normas utilizadas para a liberação de medicamentos de uso emergencial

<b>PAÍS</b>	<b>SITES</b>
Brasil	<a href="http://www.coronavirus.gov">http://www.coronavirus.gov</a> <a href="https://portal.anvisa.gov.br">https://portal.anvisa.gov.br</a> <a href="https://portal.plataformamaisbrasil.gov.br">https://portal.plataformamaisbrasil.gov.br</a>
Estados Unidos	<a href="https://www.fda.gov">https://www.fda.gov</a> <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
China	<a href="http://en.nhc.gov.cn/">http://en.nhc.gov.cn/</a> <a href="http://chictr.org.cn">http://chictr.org.cn</a>
União Europeia	<a href="https://www.ema.europa.eu/en">https://www.ema.europa.eu/en</a>
OMS	<a href="https://www.who.int/">https://www.who.int/</a>
NIH	<a href="https://www.covid19.nih.gov">https://www.covid19.nih.gov</a>

Fonte: A autora.

Nota: OMS: Organização Mundial de Saúde, do inglês *World Health Organization*; NIH: Instituto Nacional de Saúde, do inglês *National Institutes of Health*.

Além dos documentos oficiais localizados para autorização do uso emergencial, foi realizado uma busca em artigos científicos para verificar se já tinha sido publicado alguma comparação de normas entre os países analisados neste estudo. Essa busca foi feita no *PubMed*, *Web of Science* e *Google Scholar*. Ao finalizar as pesquisas em cada base, as referências duplicadas foram excluídas. Para importar e armazenar os artigos utilizamos o software *Mendeley*.

Após localizarmos as normas, os dados foram organizados em forma de quadro e colocamos o máximo de informação para conseguirmos identificar as diferenças ou semelhanças entre elas. Alguns exemplos das variáveis de busca são: a data da publicação da norma, a vigência da aprovação, o que deve constar no dossiê, como deve ser feita a coleta de dados, quando pode ser utilizada, qual a informação dada ao paciente, se foi revogada entre outras. Todos os dados foram analisados criticamente e os principais resultados dessa etapa do estudo foram consolidados em um terceiro artigo científico que está em processo de submissão à *Revista de Direito Sanitário*.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção serão apresentados os resultados relacionados aos objetos desse trabalho, porém cabe ressaltar que os resultados alinhados aos objetivos específicos 2.1.1 e 2.1.2 foram plenamente alcançados e estão apresentados em cada artigo que compõe o trabalho, conforme apêndice A e apêndices B e C, respectivamente, e aqui serão apresentados de forma resumida.

### 4.1 Resultados da avaliação crítica dos ensaios clínicos de cloroquina e hidroxicloroquina voltados para tratar a COVID-19

No primeiro artigo analisamos os ensaios clínicos que utilizaram a cloroquina ou hidroxicloroquina para reduzir a carga viral e controlar a gravidade da COVID-19, que consideramos o primeiro grande impasse na sociedade científica durante a pandemia. Em março de 2020 realizamos uma pesquisa no registro dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (<http://www.ClinicalTrials.gov>) e identificamos mais de 80 ensaios clínicos de RM em pacientes com COVID-19 em andamento. Já nos primeiros meses da pandemia, mais precisamente em 27 de abril de 2020, nosso primeiro artigo foi publicado nos Cadernos de Saúde Pública, com o título: *Chloroquine and hydroxychloroquine repositioning in times of COVID-19 pandemics, all that glitters is not gold* (doi: 10.1590/0102-311X00088520) (Apêndice A).

Dos estudos encontrados, identificamos 16 (dezesseis) que estavam registrados e que mencionavam a HCQ ou CQ no <http://www.ClinicalTrials.gov>. Oito eram ensaios clínicos de CQ ou HCQ para o combate a COVID-19, enquanto os demais eram estudos clínicos sem intervenção. Todavia, nos focamos nos oito estudos que mencionavam a COVID-19. Desse, cinco ensaios de HCQ ou CQ eram estudos abertos (sem mascaramento), enquanto um era randomizado, duplo-cego, (participante, investigador) e dois randomizados, quádruplo-cegos, (participante, prestador de cuidados, investigador, avaliador de resultados).

Nossos resultados mostraram que os cinco ensaios clínicos abertos não eram suficientes para esclarecer se CQ ou HCQ eram de fato úteis para tratar COVID-19. Ressaltamos ainda, que ensaios clínicos abertos envolvem um alto risco de viés e, no cenário de pandemias, muitos investigadores podem ter expectativas positivas sobre

seus resultados e assim influenciar as conclusões do estudo. Espera-se que a evidência mais robusta ao longo desta linha de investigação venha dos três estudos randomizados, cujo projeto envolve mascaramento e ocultação da alocação, porém até a publicação do nosso artigo os estudos não tinham sido finalizados. Três meses depois da publicação do artigo, foi identificado que a CQ e a HCQ não são adequadas para o combate da COVID-19.

É de conhecimento comum que *off-label* é o uso em situações diferentes da bula de um medicamento registrado, mas, pode eventualmente, vir a caracterizar erro médico. Neste caso da CQ/HCQ foi um erro.

#### **4.2 Resultados da análise crítica dos estudos clínicos que utilizaram reposicionamento de medicamentos para combate a COVID-19**

Para nos aprofundar um pouco mais no assunto em 19 de maio de 2020, após uma busca aprofundada no *Clinical Trials*, publicamos o segundo artigo “*Drug repurposing clinical trials in the search for life-saving COVID-19 therapies; research targets and methodological and ethical issues*” (doi.org/10.22239/2317-269x.01596) na revista *Visa em Debate* (Apêndice B) e sua tradução (Apêndice C). Com base na fisiopatologia da pneumonia por COVID-19 e SDRA, é plausível pensar que outros medicamentos, além de compostos antivirais típicos, também poderão ser úteis para aliviar os sintomas respiratórios e reduzir o índice de letalidade da doença. Este artigo foi uma tentativa de entender quais medicamentos já existentes, porém com indicações terapêuticas novas, estavam sendo testados para o combate da COVID-19.

Nos nossos resultados constatamos que a maioria dos medicamentos sob investigação clínica para COVID-19 são agentes antivirais desenvolvidos e usados para tratar outras doenças virais. Os resultados da pesquisa revelaram que as intervenções farmacológicas contra o SARS-CoV-2 geralmente buscam um de dois objetivos terapêuticos distintos: 1) acelerar a resolução e/ou prevenir o agravamento de infecções da COVID-19 (ou seja, profilaxia proativa) ou 2) aliviar os sintomas e reduzir a mortalidade em infecções graves e SDRA. Os medicamentos que inibem efetivamente a replicação do SARS-CoV-2 em humanos provavelmente serão benéficos para pacientes com sintomas leves e para aqueles com manifestações graves da COVID-19.

A pesquisa processada em abril de 2020, identificou 516 estudos que tratavam de intervenções terapêuticas para a COVID-19. Aproximadamente 57% deles eram ensaios com medicamentos com potencial para reposicionamento (incluídos na análise), enquanto os demais foram conduzidos com O2 hiperbárico, células-tronco mesenquimais, plasma de pacientes convalescentes, Mycobacterium inativada pelo calor, dispositivos médicos e desenhos observacionais, por isso, não foram incluídos na análise (Tabela 1). Foi extraordinário encontrar um número tão expressivo de estudos observacionais no banco de dados ClinicalTrials.gov, já que esse banco de dados supostamente deveria conter apenas ensaios, ou seja, estudos clínicos de intervenção (Gráfico 7).

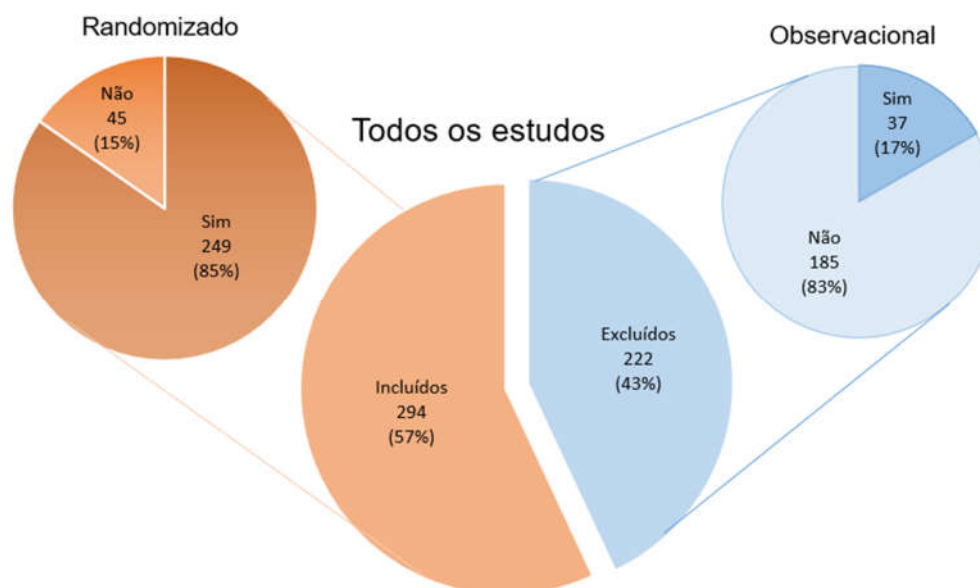
Tabela 1 - Estudos de intervenções terapêuticas para a COVID-19

Todos os estudos (516)		
Excluídos	222	43%
Incluídos	294	57%

Fonte: Paumgarten *et al.*, 2019.

Nota: COVID-19: Doença por coronavírus

Gráfico 7 - Estudos clínicos de intervenção

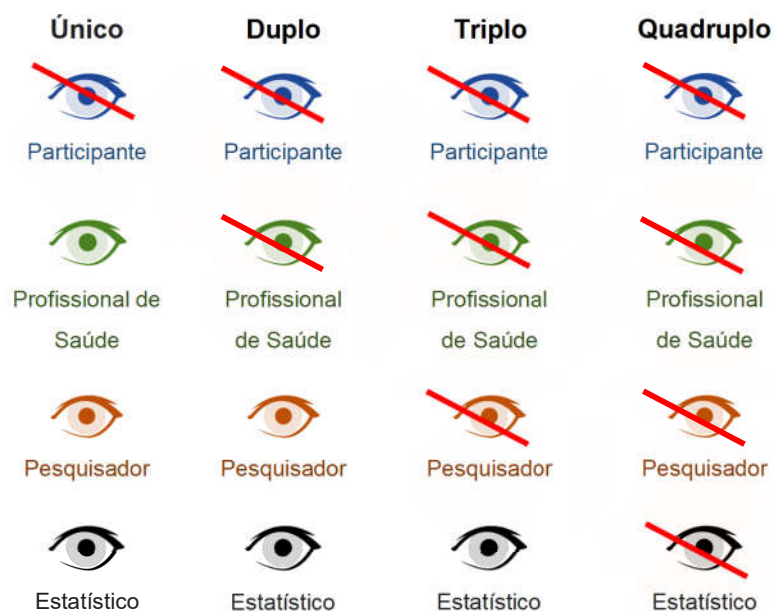


Fonte: Paumgarten *et al.*, 2019.

Vale salientar que um estudo pode apresentar, em seu desenho, vários esquemas de tratamento distribuídos em grupos diferentes, denominados “braços” e

os envolvidos no estudo podem ou não saber o que está sendo administrado em cada braço. Ter conhecimento ou não do que é administrado é chamado de “mascaramento”; nos estudos clínicos temos quatro tipos de mascaramento: 1) único - os participantes não sabem o tratamento que é administrado; 2) duplo - os participantes e os médicos não sabem o tratamento que é administrado; 3) triplo - os participantes, os médicos e os pesquisadores não sabem o tratamento que é administrado e o 4) quadruplo - ninguém sabe o tratamento que é administrado, inclusive o estatístico (Figura 5).

Figura 5 - Mascaramento de estudos clínicos



Fonte: A autora.

É importante ressaltar que as diretrizes do ICH são salvaguardas para assegurar que as obrigações de qualidade, segurança, eficácia e regulatórias sejam atendidas. Essas diretrizes mencionam que um ensaio clínico deve ser randomizado e pelo menos duplo cego, assim assegurando resultados que possam ser extrapolados a populações mais amplas do que a do ensaio clínico. Dito isso, podemos verificar que dos 294 ensaios incluídos no estudo, menos da metade (118), atendem o critério de mascaramento (Tabela 2), ou seja, o duplo, triplo e quadruplo cego, com 37, 19 e 62 ensaios, respectivamente.



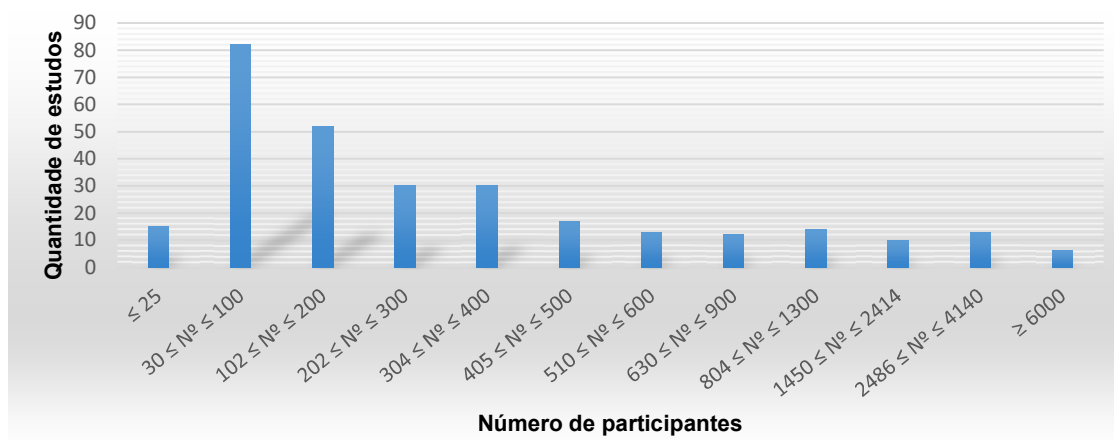
Tabela 2 - Número de ensaios clínicos incluídos na análise final

ENSAIOS INCLUÍDOS NA ANÁLISE FINAL (294)*							
Braços no ensaio	MASCARAMENTO					TOTAL	
	Sem	Único	Duplo	Triplo	Quádruplo	Absoluto	%
1	34	1	N/A	N/A	N/A	35	11,90
2	83	18	28	15	53	197	67,01
3	15	5	5	2	4	31	10,54
4	11	1	3	1	3	19	6,46
≥ 5	7	1	1	1	2	12	4,08
<b>TOTAL</b>	<b>150</b>	<b>26</b>	<b>37</b>	<b>19</b>	<b>62</b>	<b>294</b>	<b>100</b>

Fonte: Paumgarten *et al.*, 2019.

Outro parâmetro que deve ser analisado para assegurar a qualidade de um ensaio clínico é o número de participantes selecionados para participar. Como vimos anteriormente (Quadro 2), se estivéssemos na fase II o número de participantes estaria adequado, porém o momento era para avaliar a segurança, eficácia comparativa, risco/benefício (fase III). Portanto deveriam aumentar o número de pacientes, com a intenção de registrar o novo medicamento para tratamento da COVID-19. Apesar de terem sido incluídos 294 ensaios para análise final do artigo, apenas uma minoria deles era suficientemente grande ( $n > 30$ ) (Gráfico 8), randomizado e controlado por placebo, com mascaramento e ocultação de alocação (Tabela 2). E mesmo dentro desse universo reduzido de estudos, apenas alguns produziram evidências clínicas robustas de eficácia e segurança para lidar com a pandemia da COVID-19, ou seja, não seguem as diretrizes do ICH.

Gráfico 8 - Número de participantes nos ensaios clínicos estudados



Fonte: Paumgarten *et al.*, 2019.

Além das questões já levantadas, precisamos ter em mente de que os riscos de Eventos Adversos (EA) que podem ser toleráveis para pacientes críticos não são necessariamente aceitáveis para aqueles que exibem apenas sintomas leves da COVID-19. Obviamente, pacientes que apresentam apenas sintomas leves da COVID-19 não devem tomar medicamentos capazes de causar EAs moderados a graves. Nas infecções leves por COVID-19, dependendo do perfil de toxicidade do medicamento, o EA pode ser pior que a própria doença. A situação é diferente quando os medicamentos são receitados para tratar manifestações da COVID-19 graves e com risco de vida. Em pacientes gravemente enfermos, pode-se presumir que os benefícios clínicos esperados (mas ainda não demonstrados) de um medicamento reposicionável provavelmente superam os riscos de EAs. Até o momento da publicação do artigo (maio de 2020), não existia tratamento aprovado para a COVID-19 e nem dados suficientes para recomendar o uso de medicamentos fora dos ensaios clínicos. Felizmente o cenário não continuou o mesmo com o passar dos meses, inúmeros medicamentos foram autorizados para reposicionamento, como mencionado no item 4.4.2, a seguir.

#### **4.3 Resultados do desenvolvimento de um banco de dados para armazenamento dos documentos (artigos, normas, leis etc.) para autorização do uso emergencial**

Sabe-se que apenas depois de analisar a segurança e a eficácia de um produto farmacêutico e depois que comprovar que o produto atenda a todos os critérios de análise, realizada de forma minuciosa pela agência reguladora, que o registro é emitido, ou seja, só então, o medicamento pode ser produzido e disponibilizado para comercialização. Porém no período de pandemia a liberação para uso emergencial é de suma importância. Onde um órgão regulador atesta características importantes na análise risco-benefício do produto, no entanto é importante ressaltar, que no momento da autorização os estudos estão em fases finais, porém com informações robustas de qualidade e segurança.

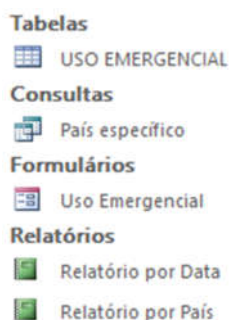
Na nossa busca, foram encontrados muitos documentos que mencionam o uso emergencial, só a ANVISA publicou mais de trezentos documentos para tentar conter a pandemia da COVID-19, conforme apresentado anteriormente (Quadro 2). Para arquivar e organizar todas as normas encontradas, sentimos a necessidade de um

banco de dados. Por isso, foi desenvolvido no *software Microsoft Access* um banco de dados que nos ajudou na rotina do armazenamento de cada um dos documentos e na busca de informações contidas neles.

Para o desenvolvimento do banco dados, inicialmente identificamos os requisitos que deveriam ser atendidos, em seguida foi necessário constatar qual deveria ser o formato, o tamanho, a máscara de entrada e o valor padrão de cada campo a ser inserido. A máscara de entrada é a propriedade para especificar um padrão para todos os dados que serão inseridos neste campo. Isso ajuda a garantir que todos os dados fossem inseridos corretamente e que eles contivessem o número necessário de caracteres.

Com essa etapa superada, foram elaborados: tabelas, consultas, formulários e os relatórios, que é um conjunto de ferramentas necessárias para o pleno funcionamento do banco de dados (Figura 6). Assim, qualquer conteúdo que for inserido em que cada registro será automaticamente armazenado na tabela. Caso haja a necessidade de uma busca específica pode ser feita através das “consultas” desenvolvidas e os relatórios apresentam as informações inseridas organizados por país, assunto ou qualquer outra variável de interesse.

Figura 6 - Produtos desenvolvidos no *software Microsoft Access*



Fonte: A autora.

Para facilitar a inclusão e a busca das informações foi desenvolvida a interface de um formulário amigável, onde se insere todas os dados de cada registro, facilitando a organização dos documentos e a busca futura por uma informação específica (Figura 7). Outro item importante adicionado no formulário foi a funcionalidade do hiperlink, que nos possibilitou deixar salvo em cada registro o artigo ou documento mencionado.

Figura 7 - Print da interface do Banco de dados dos artigos selecionados

Uso Emergencial

Ministério da Saúde  
HIDORAZ  
Fundação Oswaldo Cruz

DOCUMENTOS OFICIAIS PARA APROVAÇÃO DO USO EMERGENCIAL  
NO PERÍODO DE EMERGÊNCIA DE SAÚDE PÚBLICA

POCS  
VISA

Tipo de documento:  Nº:  Versão:  Orgão expedidor:  Data de expedição:  País:

Link:

Documento:

Observação:

Conteúdo:

Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid 19

Instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório.

Consta todos os itens que a indústria deve incluir para solicitação de uso emergencial

Elaborado por:   
 [Autunagetter@gmail.com](mailto:Autunagetter@gmail.com)

Registro: H...1 de 385 | Sem Filtro: 55

Fonte: A autora.

Com o banco de dados desenvolvido, os detalhes técnicos da implementação e da otimização de desempenho foram verificados antes de iniciarmos a inserção dos dados. Por fim, com o banco de dados desenvolvido e alimentado, conseguimos identificar e organizar os documentos que mencionam a autorização de uso emergencial, de acordo com o âmbito e critérios definidos para o interesse de saúde pública. Assim, com o uso de uma boa ferramenta de gestão de dados conseguimos armazenar, acessar e restaurar os dados sempre que necessário.

Com as normas de todos os países estudados armazenadas no banco de dados, foi possível identificar quais as questões eram mais importantes a serem levadas em consideração no combate de uma pandemia pelo ponto de vista das agências reguladoras. Assim fomos capazes de comparar as diferenças das exigências de cada agência regulatória para liberação do uso emergencial. Conforme apresentado no próximo item.

O banco de dados desenvolvido está disponibilizado na plataforma *Dropbox* para que as informações possam ser lidas ou analisadas por qualquer usuário. Para que cada um possa usufruir o arquivo, conforme sua necessidade, é possível incluir ou excluir documentos adaptando assim às necessidades futuras. Esse arquivo está disponibilizado gratuitamente e pode ser encontrado, por tempo limitado, no *link*: <https://doi.org/10.35078/YM0RJJ>. Outra questão estudada foi em relação aos códigos, para que os usuários avançados sejam capazes de editar os campos ou desenvolver novas aplicações concedemos todos os códigos abertos.

#### **4.4 Resultados em relação a Identificação, análise e comparação das normas, vigentes, relacionadas à autorização no uso emergencial de medicamentos e vacinas no período de emergência em saúde pública**

A pandemia da COVID-19 foi um dos maiores desafios enfrentados pela saúde pública em tempos recentes. Profissionais de saúde e cientistas lutaram para adotar no menor tempo possível tratamentos e medicamentos que pudessem atenuar a morbidade e mortalidade associadas a esta infecção viral e conter a pandemia.

Com o cenário lamentável que vivíamos no momento da pandemia da COVID-19, os holofotes viraram-se para liberação de uso emergencial, no qual o dossiê do produto em questão passa por avaliação técnica da agência reguladora, que pondera a relação benefício-risco da sua liberação de uso, considerando os dados apresentados, a população-alvo pretendida, as características do medicamento e as evidências científicas disponíveis, devendo os benefícios do medicamento superar seus riscos de forma clara e convincente (ANVISA, 2021).

Os pesquisadores do campo da saúde comprometidos com o desenvolvimento de medicamentos para combater a COVID-19 veem o tempo passar rapidamente enquanto o número de mortes pela pandemia aumentava de forma consistente. Não é de surpreender que essa pandemia tenha disparado todos os alertas de emergência de todas as opções possíveis e que muitos desenvolvimentos de medicamentos e vacinas estejam na corrida para uso emergencial, mesmo quando temos menos evidências preliminares de segurança e eficácia, comparado aos produtos que são concedidos os registros.

Além dos cientistas as autoridades sanitárias do mundo enfrentaram desafios extraordinários, tornando-as sobrecarregadas neste momento de pandemia decorrente do novo coronavírus. Foi de suma importância a dedicação em elaborar normas concisas e eficazes, para que os produtos fossem disponibilizados com segurança à população o mais rápido possível e com um menor risco. Somando a esse contexto, podemos acrescentar os inúmeros dossiês de medicamentos que tiveram que ser analisados em tempo recorde. As vacinas, por sua vez, além de submeter um robusto dossiê, eram apresentadas em diferentes tecnologias (i.e., vetor de adenovírus e vírus inativado) incluindo plataforma de mRNA, que nunca tinha sido antes utilizada. (Sabahelzan; Hartiga-Go; Larson, 2021).

#### 4.4.1 Vacinas para combater a COVID-19

As vacinas têm sido responsáveis pela queda acentuada de mortes por COVID-19. Por essa razão, precisamos manter atenção total a esse segmento. Com esse foco, inúmeros projetos de pesquisa e desenvolvimento de vacinas estão em andamento. Nossa última pesquisa ao site da ANVISA, realizada em fevereiro de 2023, mostra que o Brasil possui três vacinas registradas (Pfizer, Janssen e Astrazeneca), duas aprovadas para uso emergencial (Sinovac e Comirnaty Bivalente) e a Sputnik que parte da importação está autorizada, sob condições controladas; temos onze ensaios clínicos já iniciados e três pesquisas obtiveram os seus protocolos deferidos (Tabela 3).

Tabela 3 - Status das vacinas para combate à COVID-19 no Brasil

<b>Vacina</b>	<b>Laboratório</b>	<b>Status da ANVISA</b>
Comirnaty*	Pfizer-Wyeth	23fev21 - Registro concedido
AD26.CO2.S	Janssen-Cilag	5abr22 - Registro concedido
Covishield	Astrazeneca	12mar21 - Registro concedido
CORONAVAC	Sinovac	17jan21 - Aprova uso emergencial
Comirnaty Bivalente	Pfizer	22nov22 - Aprova uso emergencial
Sputnik	Instituto Gamaleya	14jun21 - Autoriza parte da importação, sob condições controladas
CORONAVAC	Butantan	Ensaio clínico iniciado
Chadox1 NCOV-19	Astrazeneca e Oxford	
SCB-2019	Clover Biopharmaceuticals Ltda	
Ad26.CO2.S	Janssen	
AD26.CO2.S	Janssen-Cilag	
COVLP	Medicago R&D	
Comirnaty	Pfizer-Wyeth	
Vacina de RNAm	Sanofi Pasteur	
SpiNTec	Universidade Federal de MG	
Butanvac	Butantan	
RNA MCTI	HDT Biocorp/Cimatec-BA	
INO - 4800	Icon plc	Protocolo deferido
AZD2816	Astrazeneca	
Vacina Inativada	Inst.of Biology Chinese - IMBCAMS	
Covaxin	Precisa Comercialização de medicamentos Ltda	27jul21 – Processo de importação suspenso
Covaxin	Precisa Comercialização de medicamentos Ltda	Estudo cancelado

Fonte: A autora.

Nota: \*Registro concedido pelo FDA. COVID-19: Doença por coronavírus.

É importante destacar que esse cenário tem mudado rapidamente; em um ano, uma das vacinas da Janssen que estava liberada para uso emergencial, hoje já tem

registro a outra iniciou o ensaio clínico. A Butanvac e a vacina da Sanofi tiveram seus protocolos deferidos e no mesmo ano, 2022, iniciaram o ensaio clínico.

Os dados da OMS também tiveram atualizações constantes. Em 2021 a OMS declarava praticamente uma EUL por mês. Totalizando 9 (nove) vacinas que obtiveram EUL para combate a COVID-19 (Tabela 4). Nove pode parecer um número pequeno, mas definitivamente não é, quando se trata de desenvolvimento de vacinas. A OMS tem analisados inúmeros outros pedidos. Em julho de 2021, existiam 22 vacinas mencionadas no site da OMS (ANEXO 1), em março de 2022 eram 34 vacinas (ANEXO 2), quase um ano depois (janeiro de 2023) a OMS disponibilizou no seu site 45 vacinas que estão em processo de avaliação da EUL (ANEXO 3).

Tabela 4 - Vacinas para combate a COVID-19 que obtiveram EUL\*

<b>VACINA</b>	<b>DATA DA EUL</b>
Pfizer/BioNTech Comirnaty	31 dezembro 2020
The SII/COVISHIELD e AstraZeneca/AZD1222	16 fevereiro 2021
Janssen/Ad26.COV 2.S developed by Johnson & Johnson	12 março 2021
Moderna (mRNA 1273)	30 abril 2021
Sinopharm COVID-19 vaccine	7 maio 2021
Sinovac-CoronaVac	1 junho 2021
Bharat Biotech BBV152 COVAXIN	3 novembro 2021
Covovax (NVX-CoV2373)	17 dezembro 2021
Nuvaxovid (NVX-CoV2373)	20 dezembro 2021

Fonte: A autora.

Vale ressaltar que antes de obterem a EUL as vacinas passam por um longo caminho de análise. A OMS atualiza o seu banco de dados duas vezes por semana, reunindo e verificando dados de várias fontes, como a ferramenta de mapeamento de vacinas *Cochrane*, *PubMed*, *ClinicalTrials* e WHO ICTRP (do inglês, *International Clinical Trials Registry Platform*), além de contar com informações de uma rede de pesquisadores e da indústria para novas vacinas candidatas, selecionando ensaios registrados para obter informações clínicas (Brasil, 2022). Em janeiro de 2023 o banco de dados da OMS continha 176 candidatas a vacinas em ensaio clínico nas diferentes plataformas de produção (Tabela 5).

Tabela 5 - Tecnologia de vacinas candidatas para combater a COVID-19\*

<b>Plataformas</b>	<b>Quantidades</b>	<b>(%)</b>
Subunidades Proteicas	57	33%
Vetor Viral (não-replicante)	23	13%
DNA	16	9%
Vírus inativado	22	13%
RNA	41	23%
Vetor Viral (replicante)	4	2%
Partículas semelhante a vírus	7	4%
VVr + Célula de apresentação de antígeno	2	1%
Vírus vivo atenuado	2	1%
VVnr + Célula de apresentação de antígeno	1	1%
Vetor de expressão de antígeno-esporo bacteriano	1	1%
<b>TOTAL</b>	<b>176</b>	<b>100%</b>

Fonte: Brasil, 2022.

Nota: DNA: ácido nucleico; RNA: Ácido ribonucleico; VVr: Vetores virais recombinantes; COVID-19: Doença por coronavírus.

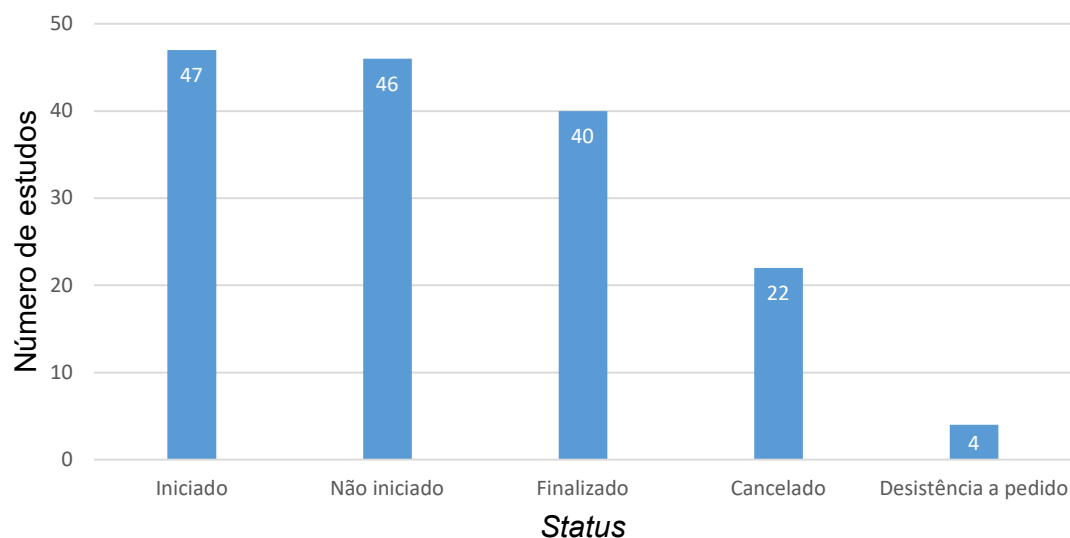
Essa rápida mudança de *status* no desenvolvimento das vacinas surpreende a todos. Via de regra, as vacinas requerem anos de pesquisa e análise documental antes de chegar à distribuição, mas desde 2020, os cientistas embarcaram em uma corrida para produzir vacinas contra o coronavírus em tempo recorde. Todavia os medicamentos também tiveram sua área de destaque, sendo que as agências reguladoras concederam o uso emergencial, o mais breve possível, para vários medicamentos.

#### 4.4.2 Medicamentos para combater a COVID-19

O mundo aguardava com esperança por terapias efetivas, de fácil acesso e é com esse foco que a ANVISA aprovou a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, para medicamentos. Até janeiro de 2023, a ANVISA tinha 159 estudos clínicos em andamento apresentados no seu painel (Gráfico 9). Em cada um deles é preciso avaliar todas as evidências científicas disponíveis e equilibrar cuidadosamente os riscos com os respectivos benefícios, conhecidos ou potenciais, desses medicamentos. Definitivamente, esta não é uma tarefa simples e muito menos rápida e requer conhecimento técnico-científico por parte da equipe da agência regulatória.



Gráfico 9 - Situação dos estudos clínicos na ANVISA no período da COVID-19



Fonte: ANVISA, 2022.

Nota: ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; COVID-19: Doença por coronavírus.

Dos medicamentos para tratamento da COVID-19 analisados pela ANVISA, até janeiro de 2023, apenas 2 (dois) obtiveram registro e três deles já tiveram sua aprovação de uso emergencial revogada ou suspensa (Tabela 6). Isso por que a aprovação de uso emergencial está em constante análise e com o advento das novas variantes, os medicamentos que tiveram sua autorização de uso suspensa, permanecerá nesse *status* até que sejam apresentados dados que comprovem a sua eficácia contra as variantes.

Ressaltamos que a análise realizada pela agência reguladora contém inúmeras variáveis, tornando o processo muito demorado. No momento mais severo da pandemia, a maioria dos medicamentos propostos eram para adultos e que apresentavam um quadro leve a moderada, onde os pacientes não necessitavam de suplementação de oxigênio. Porém existiam outras propostas de tratamento, ou seja, diferentes faixas etárias e pacientes com graus de gravidades muito distintos. Essas diferenças torna o processo de análise mais longo. Outro diferencial é a forma de administração dos medicamentos. Na lista de aprovados pela ANVISA apenas dois são para uso oral (Monupiravir e Paxlovid) os demais são injetáveis. Outro perfil específico é o do Evusheld, onde o seu uso é indicado para profilaxia pré-exposição ao SARS-CoV-2 em indivíduos que, em decorrência de diferentes condições clínicas, não podem se vacinar ou não desenvolvem defesas adequadas após a imunização contra a COVID-19 (Astrazeneca, 2022).

A ANVISA tem compromisso com a proteção da saúde pública e pensando no tratamento da COVID-19 todos os processos de análise de medicamentos submetidos à agência são exaustivamente avaliados por uma equipe multidisciplinar que empenha todos os seus esforços para que os brasileiros tenham acesso aos tratamentos adequados (ANVISA, 2022). Como o mundo não tinha tempo hábil para aguardar a emissão de um registro, o uso emergencial foi uma alternativa regulatória para equilibrar a tensão exercida pela emergência sanitária, e assim conter a ameaça à saúde pública.

Tabela 6 - Status dos Medicamentos junto a ANVISA para imunização da COVID-19 no Brasil

MEDICAMENTOS	LABORATÓRIO/PAÍS	USO EMERGENCIAL			REGISTRO	
		Protocolado em:	Conclusão	Status atual	Submetido em:	Concedido em:
Banlanivimabe + etesevimabe	Eli Lilly/ Estados Unidos	30/03/2021	Aprovado em 13/05/2021	Revogada em 04/02/2022	-	-
Regn-COV-2 (casirivimabe + imdevimabe)	Regeneron/ Estados Unidos e Roche/ Suíça	01/04/2021	Aprovado em 20/04/2021	Suspensa em 28/03/2022	-	-
Avifavir (favipiravir)	Technologies LLC e Joint Stock Company	26/04/2021	Indeferido em 22/06/2021	Indeferido	-	-
Regkirona (regdanvimabe)	Celltrion Healthcare/ Korea do Sul	12/05/2021	Aprovado em 11/08/2021	Suspensa em 28/03/2022	-	-
Sotrovimabe	GlaxoSmithKline/ Estados Unidos	19/07/2021	Aprovado em 08/09/2021	Aprovado	-	-
Xeljanz (citrato de tofacitinibe)	Pfizer/ Estados Unidos	28/07/2021	-	Desistência a pedido da protocolizada em 17/01/2022	-	-
Molnupiravir (Lagevrio)	Merck Sharp & Dohme/ Estados Unidos	26/11/2021	Aprovado em 04/05/2022	Aprovado	-	-
Evusheld (cilgavimabe + tixagevimabe)	AstraZeneca/ Reino Unido	17/12/2021	Aprovado em 24/02/2022	Aprovado	-	-
Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir)	Pfizer/ Estados Unidos	15/02/2022	Aprovado em 30/03/2022	Aprovado	-	-
Rendesivir *	Gilead Sciences/ Estados Unidos	-	-	-	06/08/2020	12/03/2021
Baricitinibe *	Eli Lilly/ Estados Unidos	-	-	-	-	17/09/2021

Fonte: A autora.

Nota: Medicamentos autorizados para uso emergencial Medicamentos com registro concedido

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; COVID-19: Doença por coronavírus; \* REGISTRO concedido pelo FDA.

#### 4.4.3 Normas para autorização de uso emergencial

##### a) Estados Unidos

Nos Estados Unidos a Autorização de Uso Emergencial (EUA, do inglês *Emergency Use Authorization*) permite o uso de produtos médicos não aprovados, como drogas, produtos biológicos e dispositivos, para diagnosticar, tratar ou prevenir doenças graves ou condições causadas por agentes químicos, biológicos, radiológicos ou nucleares, se determinados critérios forem atendidos (FDA, 2007).

As EUAs foram utilizadas com parcimônia durante os primeiros dezesseis anos após sua promulgação. Duas EUAs foram emitidas antes de 2009; uma pré-posicionou comprimidos de doxiciclina em kits de emergência para trabalhadores do Serviço Postal dos Estados Unidos (USPS do inglês, *United States Postal Service*) e a segunda foi para a *Anthrax Vaccine Adsorbed* usada pelas Forças Armadas (FDA, 2005). Ambos foram para prevenção da inalação de antraz por indivíduos com risco aumentado de exposição devido ao ataque com antraz em janeiro de 2005 (Tran; Witek, 2021). Entre 2009 e 2010, foram emitidas 22 (vinte e duas) EUAs para produtos, incluindo vacinas pandêmicas, antivirais, respiradores N95 e testes de diagnóstico em resposta ao surto de H1N1. Em 2011, o FDA emitiu EUAs para a distribuição em massa de doxiciclina e o *National Postal Model* (NPM), antigo USPS (Robert *et al.*, 2003). Esses momentos provaram que as EUAs podem facilitar uma resposta federal rápida e eficaz a uma pandemia, quando usadas com responsabilidade e em coordenação com outras agências.

Como podemos notar os Estados Unidos, antes mesmo da pandemia por COVID-19 já haviam utilizado o uso emergência, pois já tinha regulamentação que permitia o uso de produtos médicos não aprovados. O marco legal inicial neste sentido foi a aprovação da lei "Project Bioshield Act" pelo congresso americano em 2004 (FDA, Lei do Projeto BioShield Act § 510. Pub. L. No. 108-276, 118 Stat. 835 (2004)., 2004). Outras leis nesta direção, subsequentemente aprovadas e promulgadas pelo congresso americano, foram a Lei de preparação para pandemia e todo tipo de perigos (Pandemic and All-Hazards Act) de 2006 (GPO U. G., 2006) e a renovação da lei que autoriza a preparação para pandemia e todo tipo de perigos (PAHPRA, do inglês Pandemic and All-Hazards Preparedness Reauthorization Act) de 2013, ambas voltadas para ameaças relativas aos agentes químicos, biológicos, radiológicos ou

nucleares (GPO U. G., 2013). Já o guia *Emergency Use Authorization of Medical Products* de julho de 2007 explica as políticas do FDA para autorizar o uso emergencial de produtos médicos para a obtenção da EUA (FDA, 2007).

Outro marco importante do país foi a Lei FD&C da seção §564 (FDA, 2017) que estabelece os requisitos para a emissão de EUA durante emergências, a saber: (1) a determinação de que existe uma emergência; (2) a declaração de uma emergência; e (3) uma confirmação do FDA de que os critérios especificados foram atendidos. Porém, antes que a EUA seja autorizada é necessário que o secretário de gabinete do Departamento de Segurança ou do Departamento de Defesa ou do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS) determine que existe uma emergência. Uma a emergência declarada, o comissário do FDA pode emitir a EUA após consultar os Institutos Nacionais de Saúde (NIH) e os Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e atender aos critérios estatutários que são os seguintes:

- ser uma doença que cause um dano grave ou condição com risco de vida;
- com base nas evidências científicas disponíveis, ser razoável acreditar que o produto seja eficaz no diagnóstico, tratamento ou prevenção da doença ou condição especificada na EUA;
- os benefícios conhecidos e potenciais superarem os riscos conhecidos e potenciais do produto quando usado para diagnosticar, prevenir ou tratar a doença ou condição graves ou com risco de vida que é o assunto da EUA; e
- não houver alternativa adequada, aprovada e disponível ao produto para diagnosticar, prevenir ou tratar a doença ou condição séria.

Após analisar a documentação submetida, o comissário do FDA emite uma carta que autoriza a EUA, onde deve declarar: (1) as doenças ou condições que o produto pode ser usado para diagnosticar, prevenir ou tratar no âmbito dos Estados Unidos; (2) os benefícios conhecidos e potenciais do produto; (3) conclusões sobre a segurança e eficácia potencial do produto; (4) uma avaliação das evidências científicas disponíveis; e (5) condições de autorização adicionais.

Durante emergências de saúde pública, contramedidas médicas (MCMs) podem ser necessárias para prevenir ou tratar doenças ou condições causadas por ameaças químicas, biológicas, radiológicas ou nucleares ou doenças infecciosas emergentes, como a gripe pandêmica. Os MCMs são produtos médicos, como

medicamentos, vacinas, testes de diagnóstico e outros equipamentos e suprimentos médicos, necessários para responder a emergências envolvendo tais ameaças.

Os MCMs podem incluir:

- **produtos biológicos**, como vacinas, produtos sanguíneos e anticorpos;
- **medicamentos**, como medicamentos antimicrobianos ou antivirais; e
- **dispositivos**, incluindo testes de diagnóstico para identificar agentes de ameaça e equipamentos de proteção individual (EPI), como luvas, respiradores (certas máscaras faciais) e ventiladores.

A EUA nos Estados Unidos tem duração de um ano a partir da data de emissão ou enquanto a declaração de emergência do secretário HHS estiver em vigor, o que for mais curto, porém a EUA pode ser alterada e revogada mais cedo se os critérios para emissão não forem mais atendidos ou a revogação for apropriada para proteger a saúde ou segurança pública.

#### b) União Europeia

Assim como os Estados Unidos, a UE também possuía um mecanismo para liberar um produto como uso emergencial mesmo antes do surgimento da COVID-19. O Regulamento n.º 507/2006 da comissão regulatória da UE, de 29 de março de 2006 é relativo à Autorização Condicional de Introdução no Mercado (CMA) de medicamentos para uso humano no interesse da saúde pública (EMA, 2006). Essa é uma categoria de medicamentos que visa o diagnóstico médico, prevenção ou tratamento de doenças gravemente debilitantes ou potencialmente fatais. A CMA pode ser disponibilizada para o medicamento submetido à utilização em situações de emergência, em resposta a ameaças para a saúde pública devidamente reconhecidas pela OMS ou pela Comunidade Europeia.

No documento “*EMA plan for emerging health threats*” (2018) menciona que foi baseado no Plano Pandêmico da Agência, publicado em 2006, na experiência da pandemia de influenza H1N1 de 2009, e do surto de Ebola na África Ocidental em 2014-2016; ou seja, a EMA elaborou o documento em conformidade com a legislação da UE para ser aplicável a vários perigos agudos de saúde pública (EMA, 2018).

Ainda neste documento podemos identificar quatro níveis de ativação do plano de ameaças à saúde, que se traduzirá em um nível diferente de envolvimento da equipe da EMA na emergência. O primeiro nível será ativado quando for reportado um

surto de saúde; no segundo quando for declarado PHEIC pela OMS; o terceiro é depois do PHEIC caso tenha alto impacto na UE e o quarto nível acionado quando o grau de impacto é ainda maior.

Embora os dados nos quais se baseia um parecer sobre uma CMA possam ser menos completos que os de um registro, o regulamento que rege a CMA menciona que a relação risco-benefício deve ser positiva. Além disso, os benefícios para a saúde pública, decorrentes da disponibilização imediata no mercado do medicamento em questão, devem compensar o risco inerente ao fato de continuarem a ser necessários dados adicionais. Vale ressaltar que esta é uma questão em consonância entre as resoluções estudadas.

A CMA não se destina a permanecer condicional indefinidamente. Pelo contrário, uma vez fornecidos os dados conclusivos, deve ser possível substituí-los por uma autorização de introdução no mercado que não seja condicional. A CMA é válida por um ano e pode ser renovada, caso o resultado esteja sendo favorável, mas pode ser cancelada a qualquer momento se a agência reguladora entender que é melhor para saúde pública (EMA, 2016).

### c) China

Procedimento Especial de Revisão e Aprovação para Registro de Medicamentos da Administração Estatal de Alimentos e Medicamentos foi formulado e publicado em 18 de dezembro de 2005. Este documento descreve as circunstâncias para revisão especial e aprovação de medicamentos para emergências de saúde pública nas informações suplementares. A China em foi o país mais afetado pela SARS e para prevenir, controlar e eliminar a ocorrência e prevalência de doenças infecciosas e proteger a saúde humana, o Regulamento sobre Emergências de Saúde Pública foi formulado em 9 de maio de 2003 e revisado em 2011. Nos estágios iniciais da pandemia da COVID-19, algumas vacinas foram usadas na China de acordo com esse procedimento, como a primeira vacina de uso emergencial que foi liberada pelo governo chinês, em 22 de julho de 2020 (Yang, J; Yang, Y, 2022).

Várias lições regulatórias foram aprendidas desde a epidemia de SARS, desde então o país vem progredindo para enfrentar as emergências de saúde pública, assim nestes momentos as agências reguladoras são aconselhadas a se concentrar na aceleração do processo de revisão e aprovação do produto; outro foco foi na aceleração da pesquisa e desenvolvimento de vacinas; foram estabelecidas leis

especiais para vacinas, incentivando o desenvolvimento de tecnologias emergentes e ênfase na experiência e acúmulo de tecnologia, mas também puderam constatar algumas deficiências das políticas de vacinas que ainda precisavam serem resolvidas (Liu *et al.*, 2017).

Porém foi um pouco antes do início da pandemia, em 29 de junho de 2019, que a 11ª sessão do Comitê Permanente do Congresso Nacional do Povo Chines (CNPCC), a mais alta legislatura da China, adotou a primeira lei nacional abrangente sobre gerenciamento de vacinas (CNPCC, 2019). A lei, que entrou em vigor a partir de 1º de dezembro de 2019, além de mencionar o uso emergencial, também estabelece uma sistemática de gestão de vacinas, cobrindo o desenvolvimento, registro, produção, avaliação pré-comercialização, distribuição, vacinação e monitoramento de reações adversas.

A recém-publicada lei de vacinas na China é uma consolidação das legislações pré-existentes. Anteriormente, as vacinas eram regulamentadas pela lei de Administração de Drogas da China de 2001, cobrindo pesquisa, desenvolvimento, registro e avaliação pré-comercialização, e pela lei de 2016 de distribuição de vacinas.

No decorrer da pandemia da COVID-19 a China, assim como todos, aprendeu a lidar com a epidemia com a experiência do dia a dia e atualizaram suas normas em julho de 2020, e em agosto do mesmo ano, foram disponibilizados 5 guias onde definem: novas diretrizes técnicas de pesquisa e desenvolvimento de vacinas preventivas de coronavírus; Diretrizes técnicas para pesquisa farmacêutica de vacinas de mRNA para prevenção do novo coronavírus; Pontos técnicos para pesquisa e avaliação da eficácia não clínica de novas vacinas preventivas contra o coronavírus; uso profilático de novas diretrizes técnicas de coronavírus para pesquisa clínica de vacinas; e Diretrizes para avaliação clínica de vacinas para prevenção do novo coronavírus (Wang *et al.*, 2020).

No contexto geral a China possui uma norma sucinta, mencionando superficialmente todos os aspectos para a liberação de um medicamento, ou seja, a lei da China é uma contextualização de como o governo impõe suas atribuições.

#### d) OMS

Assim como nos demais países estudados, para a OMS as crises são motivos de atualizações de procedimentos, por exemplo, o surto de doença do vírus Ebola em 2013–2016 na África Ocidental incitou a OMS a desenvolver uma Avaliação de Uso



de Emergência e Procedimento de Listagem (EUAL do inglês, *Emergency use listing Procedure*) (Brasil, 2015). O EUAL foi concedido como uma orientação para autoridades reguladoras em circunstâncias onde a comunidade pode estar mais disposta a tolerar menos certeza sobre a eficácia e segurança dos produtos, dada a morbidade e/ou mortalidade em virtude de determinada doença e a insuficiência de opções de tratamento e/ou prevenção.

A pandemia da COVID-19, fez com que a OMS atualizasse o EUAL e passou a chamar de Lista de Uso de Emergência (EUL do inglês, *Emergency use listing*) (Brasil, 2022). O EUL é uma avaliação para saber se os dados enviados demonstram uma probabilidade razoável de uma vacina ter dados de qualidade, segurança e desempenho aceitáveis, e que os benefícios superam os riscos previsíveis e incertezas no contexto de uma emergência de saúde pública de interesse internacional. É prerrogativa exclusiva dos estados membros da OMS usar o EUL como base para autorizar o uso de produtos não licenciados em seus países, ou seja, é um procedimento baseado em risco para avaliar e listar produtos não licenciados.

Para se qualificar no procedimento da OMS, o requerente deve atender algumas condições, como: 1) A doença para qual o produto se destina foi declarada pela OMS como uma PHEIC; 2) Não pode ter produtos farmacêuticos licenciados para a indicação ou para uma subpopulação, ou se houver escassez do produto específico; 3) O requerente deve garantir a qualidade de fabricação; 4) A vacina deverá ser produzida em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação; e 5) O requerente do produto deve atestar que pretende concluir o desenvolvimento do produto (Brasil, 2019).

Além dessas questões, é preciso que os critérios, os processos e os dados submetidos para avaliação dos produtos candidatos para autorização de uso de emergência devam ser feitos de forma transparente ao público. Em segundo lugar, o uso emergencial deve exigir uma relação risco-benefício favorável com base em dados de qualidade, segurança e desempenho disponíveis. Finalmente, deve existir um sistema de supervisão ética e regulatória que monitore e que satisfaça as condições das autorizações de uso emergencial. Ou seja, os produtos somente entram na EUL após a OMS avaliar a qualidade, segurança e eficácia dos insumos em questão contra a pandemia de saúde pública, bem como aprovar planos de gestão de risco e adequação programática (Brasil, 2015).

#### e) Brasil

Como podemos verificar, mesmo antes do surto da COVID-19 já existiam normas para aprovação do uso emergencial em vários países. Porém no Brasil, só depois do início da pandemia que a ANVISA liberou sua primeira norma contendo os requisitos mínimos para solicitação de uma AUE, ou seja, em dezembro de 2020 a ANVISA disponibilizou o Guia 42 (ANVISA, 2020) onde estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de uma AUE em caráter experimental de vacinas para COVID-19.

No transcorrer da pandemia, a própria ANVISA identificou a necessidade de elaborar outras normas e então em 10 de março de 2021 foi publicada a RDC 475 (ANVISA, 2021) que estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de AUE em caráter experimental de medicamentos e vacinas para COVID-19 no enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional.

Além de outras exigências, essa RDC estipula que o requerente deve fornecer informações, relatórios, dados e resultados capazes de comprovar as boas práticas de fabricação, qualidade, eficácia e segurança do medicamento ou da vacina contra COVID-19. O objeto da solicitação da AUE menciona que a ANVISA poderá considerar os relatórios de aprovação do registro da autorização para uso emergencial para medicamento ou vacina contra COVID-19 emitidos por autoridades reguladoras estrangeiras; porém o pedido de AUE deve conter os documentos estabelecidos no Guia 42/2020.

Diferente dos demais países estudados, diversos atos publicados de forma excepcional no Brasil previam inicialmente a sua vigência apenas, durante a emergência de saúde pública relacionada à COVID-19. No entanto a ANVISA teve que prorrogar os prazos das normas que mencionavam tal exigência, uma vez que a emergência de saúde pública foi revogada. A nota da ANVISA publicada em 18 de abril de 2022 (ANVISA, 2022), menciona a solicitação ao MS que as normas relativas à pandemia sejam mantidas por um período de transição, 1 (um) ano, após o fim da emergência de saúde pública. Porém com o fim desse prazo os inúmeros documentos em relação ao uso emergencial se extinguirão definitivamente, assim o Brasil se tornará novamente um país que não dispõe de normas para enfrentar futuras pandemias.

#### 4.4.4 Comparação das normas para autorização de uso emergencial

Todas as regiões estudadas mencionam que há a necessidade de ser declarada uma emergência de saúde pública para que as normas de uso emergencial existentes entrem em vigor. Uma vez autorizado o uso emergencial de um determinado produto para saúde, nos Estados Unidos e na UE a autorização é válida por um ano (podendo ser renovada), ou enquanto durar a emergência de saúde. Na China esse prazo não é mencionado. No Brasil além do uso emergencial de produtos farmacêuticos ser revogado com o fim da emergência sanitária as normas também serão, ou seja, com o fim da emergência de saúde pública a grande maioria das normas brasileiras deixam de valer, pois mencionam que permanecem em vigor, apenas, durante a emergência de saúde pública relacionada a COVID-19.

As normas do Brasil, Estados Unidos e UE estabelecem os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização para uso emergencial em caráter experimental de medicamentos e vacinas; os Estados Unidos e a UE acrescentam os dispositivos médicos (por exemplo, os *kits* para diagnóstico). Os Estados Unidos ainda declaram que quaisquer condições de danos à saúde humana que tenham sido causadas por agentes químicos, biológicos, radiológicos ou nucleares podem igualmente levar a uma emergência sanitária que admita a solicitação de autorização para uso emergencial de produtos para a saúde. A Lei da China aplica-se à vacina de uma maneira geral e nela, entre diversos outros aspectos regulatórios, estão incluídas informações sobre o uso emergencial. Assim, pode-se dizer que a China não tem normas distintas para o registro e o uso emergencial de imunobiológicos.

No Brasil, Estados Unidos e UE os documentos constituem a obrigatoriedade de informações aos pacientes, ou seja, os produtos devem conter uma menção de que se trata de autorização condicional de introdução no mercado. Nesses países as agências reguladoras sugerem que os proponentes notifiquem previamente a solicitação do uso emergencial, pois assim podem oferecer maior agilidade ao processo. Já a Lei da China não cita a obrigatoriedade de informar ao paciente o uso emergencial no rótulo do produto, porém antes de solicitar a emergência do produto, a empresa necessita ter a aprovação do departamento de regulamentação de medicamentos do Conselho de Estado.

Até onde nossa pesquisa pode alcançar, a China (diferentemente dos demais países analisados) não menciona quais documentos para o uso emergencial diferem

dos documentos para registro convencional. Todos as petições de autorização para uso emergencial terão seus dados avaliados de maneira contínua; assim a agência regulatória chinesa esclarece que é capaz de ponderar benefícios e riscos em fluxo contínuo, e de forma mais segura, tomar a decisão sobre a manutenção do uso da vacina na condição de autorização temporária e emergencial ou, em última análise, suspendê-la.

Existem algumas similaridades entre as normas das agências reguladoras estudadas, como a avaliação caso a caso para autorização de uso emergencial; todas as agências estudadas preveem um contato prévio à solicitação oficial; outra questão unânime entre as agências reguladoras é que ao obter autorização para o uso emergencial o ensaio clínico em andamento não deve ser interrompido, pelo contrário, o requerente deve se comprometer a dar continuidade aos ensaios clínicos e terá que ser capaz de avaliar a segurança e eficácia a longo prazo, assim como terá que ter um plano para a coleta de dados dos indivíduos sob a referida autorização. Porém também podemos constatar algumas diferenças (Tabela 7).

Uma diferença importante, quando comparamos os países pesquisados, é o fato de o Brasil utilizar as normas de uso emergencial única e exclusivamente para combater a COVID-19, conforme RDC/ANVISA Nº 475 de 10 de março de 2021:

Esta Resolução estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de Autorização Temporária de Uso Emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARSCoV-2) (ANVISA, 2021).

Com a Portaria GM/MS Nº 913 de 22 de abril de 2022 declarando o encerramento da (Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional) ESPIN, a ANVISA publicou a RDC 688 de 13 de maio de 2022, que revoga a RDC/ANVISA 475/2021, porém mantém o caráter experimental e a exclusividade para o combate a COVID-19, o que alterou foi o prazo de vigência, ou seja, o prazo era até o fim da ESPIN:

Art. 30. A AUE dos medicamentos ou vacinas contra Covid-19, de que trata esta Resolução será válida até o reconhecimento pelo Ministério da Saúde de que não mais se configura a situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional declarada pela Portaria nº 188/GM/MS, de 3 de fevereiro de 2020 (ANVISA, 2021).

Com a RDC 688 o prazo foi revogado para 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias:

Art. 30. A vigência desta Resolução cessará após 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias da sua publicação. Dispensa de Avaliação do Resultado Regulatório (ARR), em razão de tratar-se de ato normativo de vigência temporária, para o qual, em razão do tempo de vigência, a realização de ARR se caracteriza como improdutiva (ANVISA, 2022).

Enquanto isso, os demais países aplicam uma compreensão mais abrangente da regulação para uso emergencial, mencionando que as normas têm o objetivo de combater doenças gravemente debilitantes ou potencialmente fatais, em caso de emergência em saúde pública (EMA, 2016; FDA, 2017; People's Republic of China, 2019).

Tabela 7 - Diferenças dos documentos utilizados para autorizar o uso emergencial (continua)

	BRASIL		Estados Unidos	EUROPA	CHINA
<b>Nome</b>	AUE - autorização temporária de uso emergencial		EUA - <i>Emergency Use Authorization</i>	CMA - <i>Conditional Marketing Authorisations</i>	Não define um nome específico
<b>Norma</b>	Guia 42	RDC 475	Lei FD&C §564	Regulamento (CE) n.º 706/2004 e (CE) n.º 507	Lei de Administração de Vacinas da República Popular da China <sup>3</sup>
<b>Data</b>	março de 2020	março de 2021	julho de 2007	março de 2006	junho de 2019
<b>Validade da norma</b>	Fim da emergência de saúde pública relacionada ao COVID19		Não tem validade	Não tem validade	Não tem validade
<b>Validade do documento emitido</b>	Não menciona	Até o reconhecimento pelo Ministério da Saúde de que não mais se configura a situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional declarada pela Portaria 188/GM/MS, de 3/2/20	Válidas por um ano - renovável ou enquanto durar a emergência de saúde, o q for mais curto	válidas por um ano - renovável	Não menciona
<b>Quando pode ser utilizada</b>	No período da pandemia da covid-19	No período da pandemia da covid-19	Quando for declarada uma emergência pelo secretário do HHS. Após consultar o NIH e o CDC (Centros para controle e Prevenção de doenças)	Em resposta a ameaças à saúde pública devidamente reconhecidas pela OMS ou pelo União Europeia (Decisão do Parlamento Europeu e do Conselho n.º 1082/2013)	Em caso de uma emergência de saúde pública particularmente importante ou outras emergências que ameacem seriamente a saúde pública
<b>Síntese da norma</b>	Estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de AUE em caráter experimental de vacinas para Covid-19	Estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de AUE em caráter experimental de medicamentos e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Uma EUA permite o uso de produtos médicos não aprovados (drogas, produtos biológicos [por exemplo, vacinas] e dispositivos [por exemplo, diagnósticos]) ou o uso de produtos médicos não aprovados para diagnosticar, tratar ou prevenir doenças graves ou condições causadas por agentes químicos, biológicos, radiológicos ou nucleares (CBRN)	Uma categoria de medicamentos que visam o tratamento, prevenção ou diagnóstico médico de doenças gravemente debilitantes ou potencialmente fatais. Medicamentos para utilização em situações de emergência, em resposta a ameaças para a saúde pública devidamente reconhecidas pela Organização Mundial de Saúde ou pela Comunidade	Esta Lei aplica-se ao desenvolvimento, produção, circulação, vacinação preventiva e atividades de supervisão e gestão de vacinas no território da República Popular da China. Onde não houver disposições nesta lei, as disposições da "Lei de Administração de Medicamentos da República Popular da China" e a "Lei da República Popular da China sobre a Prevenção e Controle de Doenças Infecciosas" e outras leis e regulamentos administrativos deverão ser aplicadas
<b>Informação ao paciente</b>	Na rotulagem externa das vacinas deverá constar a expressão: " Uso Emergencial".	Não menciona	Para potenciais pacientes e consumidores, a opção de aceitar ou recusar o produto, quaisquer consequências da recusa e alternativas ao produto.	As informações incluídas no resumo das características do produto e no folheto informativo devem conter uma menção que é autorizações condicionais de introdução no mercado	Não menciona
<b>Revogada por</b>	Terceira atualização em fev/21	Não menciona	Pandemia e Lei de Reautorização da Preparação para Todos os Riscos de 2013 (PAHPRA). Guia 508/2017	N/A	Não menciona

Tabela 7 - Diferenças dos documentos utilizados para autorizar o uso emergencial (conclusão)

<b>Previa</b>	A requerente deve solicitar a GGMed/ ANVISA reunião de pré-submissão para fins de tratar da QUE	A requerente deve solicitar a GGMed/ ANVISA reunião de pré-submissão para fins de tratar da AUE	Uma solicitação de "pré-EUA" pode ser enviada ao FDA com base em situações prováveis, como ataques de antraz em potencial ou surtos de varíola. Os planejadores especulam sobre qual pode ser a emergência e os produtos que podem ser usados nessas situações. Um pré-EUA permite que o FDA comece a trabalhar nas fichas técnicas e em outras documentações.	O requerente é convidado a notificar a EMA sobre a sua intenção de solicitar uma comercialização condicional autorização como parte da "carta de intenções" a ser enviada à EMA antes da apresentação do pedido de autorização de introdução no mercado.	aprovação do departamento de regulamentação de medicamentos do Conselho de Estado.
<b>Conteúdo do Dossiê</b>	Menciona uma lista de documento a serem submetidos. A vacina deve possuir um Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) anuído pela Anvisa e o ensaio clínico fase 3, pelo menos, em andamento e em condução no Brasil. A requerente indicará o público alvo pretendido para a vacina a partir dos dados de segurança e eficácia disponíveis.	Considerará o relatório emitidos por determinadas autoridades reguladoras estrangeiras. Serão aceitas as diretrizes publicadas pelos países membros do comitê gestor do ICH. A ANVISA poderá solicitar dados e informações adicionais que julgar necessários para comprovação de que a relação benefício mantém favorável em relação aos riscos	deve conter: (1) as doenças ou condições que o produto pode ser usado para diagnosticar, prevenir ou tratar no âmbito dos EUA; (2) os benefícios conhecidos e potenciais do produto; (3) conclusões sobre a segurança e eficácia potencial do produto; (4) uma avaliação das evidências científicas disponíveis; e (5) condições de autorização exigidas e adicionais.	requisitos a serem cumpridos: 1) a relação risco-benefício do medicamento, conforme definida no artigo 1.º, ponto 28-A, da Diretiva 2001/83/CE, é positiva; 2) é provável que o requerente esteja em posição de fornecer dados clínicos completos; 3) as necessidades médicas não atendidas serão atendidas; 4) o benefício para a saúde pública da disponibilidade imediata no mercado do medicamento em causa compensa o risco inerente.	Nesta lei não apresenta os documentos que deverão ser submetidos para solicitação de uso emergencial
<b>Avaliação durante a autorização</b>	Não menciona	A empresa deve ter uma avaliação contínua de seus benefícios e riscos em manter o uso da vacina na condição de uma autorização temporária e emergencial	Podem ser estabelecidas condições para permitir a coleta e análise de informações sobre a segurança e eficácia do produto EUA durante o período em que a autorização estiver em vigor e por um período razoável após esse período.	O perfil benefício-risco do medicamento é positivo, ser baseado em evidências científicas, em particular evidências clínicas ensaios que podem fornecer as evidências mais convincentes para apoiar avaliação da eficácia terapêutica, segurança e, portanto, equilíbrio risco-benefício. Pode ser aceitável que os estudos sejam menores em tamanho e / ou com uma duração mais curta	Se os benefícios forem maiores do que os riscos após a avaliação, a autoridade reguladora de medicamentos do Conselho de Estado pode aprovar os pedidos de registro de vacinas com condições.
<b>Coleta de dados</b>	Não menciona	A empresa deve ter um plano adequado para a coleta de dados de segurança entre indivíduos vacinados.	O FDA também pode impor o monitoramento de pacientes que receberam o produto sob um EUA.	Monitoramento rigoroso, através do sistema de farmacovigilância da EU. As empresas de vacinas são especialmente responsáveis por: monitoramento contínuo da segurança das vacinas;	Registrar de forma verdadeira, precisa e completa o tipo de vacina, as informações de identificação do titular da licença de comercialização, a menor unidade de embalagem, a validade período, o tempo de vacinação e o tratamento médico para a vacinação, para garantir que as informações sobre vacinação possam ser rastreadas e consultadas.

Fonte: A autora.

#### 4.4.5 Publicações científicas na comparação das normas para autorização de uso emergencial

Apesar de ter sido feito uma busca minuciosa dos documentos sobre autorização de uso emergencial nos países estudados, conforme item anterior, tivemos o cuidado de fazer a busca para verificar se o assunto já havia sido abordado anteriormente. Essa busca inicialmente foi realizada no *Scielo* e no *Pubmed*, mas foram localizados apenas sete artigos, assim ampliamos nossa pesquisa e encontramos mais de 2.000 artigos no *Google Scholar* que mencionavam a comparação da autorização de uso emergencial entre o EMA e o FDA.

Como foram encontrados mais de 2.000 artigos, optamos por inserir o termo “564”, pois foi o número da seção da lei do FDA onde foi publicada pela primeira a autorização do uso emergencial e qualquer artigo que tivesse como intenção a comparação das normas de uso emergencial entre as duas agências regulatórias definitivamente precisaria mencionar essa lei. Assim a pesquisa resultou em 127 registros em momentos diferentes, mas como podemos verificar na tabela 8 a grande maioria dos artigos publicados sobre o assunto foi depois do início da pandemia de COVID-19.

Tabela 8 - Artigos publicados sobre autorização de Uso Emergencial

<b>Período</b>	<b>Quantidade</b>
Antes de 2008	3
2009 a 2011	7
2012 a 2019	12
2020 a 2022	105
<b>TOTAL</b>	<b>127</b>

Fonte: A autora.

O processo de busca de recuperação da informação foi realizado em outubro de 2022, porém foi criada um alerta no *Googles Scholar*, onde qualquer artigo publicado com os termos mencionados seria recebido um email informando tal publicação, esse alerta foi desativado em dezembro do mesmo ano, quando submetemos o artigo na



Revista de Direito Sanitário. Até a desativação do alerta foi recebido 8 artigos com os termos estudados.

Assim concluímos a busca contando com 135 artigos publicados. Com a análise crítica dos resumos dos artigos encontrados, descartamos 132 artigos, pois não comparavam as diferenças dos termos das normas entre as agências reguladoras e sim o prazo para aprovação, quando tinham sido aprovados, quais e quantos estudos tinham sido realizados, ou seja, comparava a supervisão regulatória. Concluímos a revisão e os artigos publicados não tinham semelhança com o objetivo proposto, ou seja, que comparasse as normas para autorização de uso emergencial entre o FDA e o EMA.

## 5 CONCLUSÃO

Segundo a OMS, o primeiro caso da COVID-19 ocorreu em novembro de 2019 e se deu, muito provavelmente, devido ao contato de seres humanos com a vida selvagem. Diante da estimativa de outros milhares de vírus transportados por pássaros e mamíferos, que igualmente podem ser transferidos para o homem, nossas chances de enfrentar outra pandemia são grandes. Por isso, devemos detectar e analisar os impasses ocorridos na pandemia por COVID-19 e aprender com eles.

A pandemia fez com que a comunidade científica avançasse de forma ágil no desenvolvimento e produção de novas vacinas. Neste contexto, as agências regulatórias se viram desafiadas a elaborar e publicar regulamentos em velocidade nunca vista antes.

O início de 2020, com o surgimento da COVID-19, desencadeou uma corrida mundial na busca por terapias farmacológicas eficazes na profilaxia e no combate à doença, foi então que iniciaram os estudos utilizando medicamentos que tratavam outras doenças (reposicionamento), além de colocar em vigor a aprovação do uso emergencial, onde uma intervenção ainda em fase de teste poderia ser utilizada, dada a necessidade imperiosa de salvar vidas.

A busca por medicamentos já comercializados, que pudessem aliviar a SDRA e diminuir sua taxa de mortalidade, foi intensa. Neste contexto, a CQ e seu derivado HCQ, foram os medicamentos mais notórios e controversos. Analisando todos os ensaios clínicos publicados à época, concluímos que tais estudos não eram suficientes para afirmar que esses medicamentos eram de fato eficazes no tratamento de pacientes com COVID-19. Nosso primeiro artigo concluiu que as metodologias utilizadas nos estudos disponíveis (tamanho amostral, randomização, mascaramento e ocultação da alocação) não eram robustas o suficiente para tal conclusão, sendo assim não era indicado o uso de tais medicamentos no combate ao SARS-CoV-2. Mesmo com os dados disponíveis, o FDA autorizou o uso emergencial para CQ e HCQ em 28 de março de 2020, sendo tal autorização revogada menos de 3 meses após sua publicação; *i.e.* em 15 de junho de 2020.

O histórico descrito acima demonstra que o uso de medicamentos reposicionáveis deve ser cauteloso e fortemente baseado em evidências científicas robustas. Além disso, a experiência evidencia a importância de se analisar os

medicamentos em pesquisa clínica, com um desenho de estudo bem delineado, visando produzir, precocemente, evidências mais robustas. Em outras palavras, a emergência de saúde pública não é razão para negligenciar os padrões éticos da pesquisa clínica. Existem condições que precisam ser atendidas para que um ensaio clínico alcance preceitos éticos, no entanto, vários estudos registrados na pandemia da COVID-19 foram conduzidos com protocolos com qualidade questionável, gerando resultados não conclusivos, por não atenderem plenamente as metodologias preconizadas.

Foi a escassez critérios que garantissem qualidade aos protocolos dos ensaios clínicos que nos fez debruçar no estudo do segundo impasse. Analisamos todos os estudos registrados no *ClinicalTrials*, sem nenhuma distinção na metodologia do protocolo, independentemente do país ou do tratamento utilizado. Neste estudo, identificamos um grande número de ensaios clínicos para tratamento da COVID-19, no entanto, apenas 19% dos ensaios analisados tinham seus protocolos adequados as normas vigentes, *i.e.* eram suficientemente grandes, randomizados, controlados por placebo, com mascaramento e ocultação de alocação. Assim, poucos eram os estudos em curso com potencial de produzir evidências clínicas de eficácia e segurança para conter a pandemia, repetindo, *a priori*, o que já havia sido observado no caso da CQ e HCQ.

O uso emergencial aponta para um profundo dilema, que se faz presente em tempos de crise sanitária, entre proteger os indivíduos ou beneficiar o coletivo. Quando uma agência reguladora autoriza uma solução promissora, em contexto de pandemia, ela necessariamente expõe indivíduos a riscos; não há como evitar isso, mas o faz em prol do coletivo. A tomada de decisão, que deve sempre levar em consideração o binômio risco-benefício, é uma tarefa complexa, que uma vez amparada por práticas de evidências científicas se torna menos propensa a equívocos.

A proposta seguinte foi analisar as normas para a liberação do uso emergencial pela OMS e pelas agências reguladoras do Brasil, China, Estados Unidos e União Europeia no combate a crises sanitárias. Comparando as normas encontradas, verificamos que as avaliações das agências reguladoras para autorização de uso emergencial são realizadas caso a caso e para tomar a decisão, as agências consideraram a população-alvo, as características do produto, os resultados dos estudos pré-clínicos e clínicos, a totalidade das evidências científicas disponíveis, os

critérios de eficácia e segurança, informações de fabricação, estabilidade. Só assim é possível avaliar se os benefícios superam seus riscos, de forma clara e convincente.

Na busca por normas de uso emergencial dos países estudados, foram encontrados uma grande quantidade e diversidade de documentos. Assim, foi desenvolvido no *Microsoft Access* um banco de dados para arquivar, organizar e nos facilitar no momento de busca de informações contidas neles. Foi desenvolvida a interface de um formulário amigável, contendo hiperlink, possibilitando deixar salvo cada registro encontrado. Com a ferramenta de gestão de dados desenvolvida, conseguimos identificar as semelhanças e as diferenças para aprovação do uso emergencial. Constatamos que existem várias similaridades entre as normas das agências reguladoras estudadas, isso devido a participação no ICH que possui requerimentos técnicos para o cadastro de fármacos para uso humano e regras de boas práticas clínicas. Porém o que chama atenção são as diferenças das demais agências de saúde com a brasileira. Uma delas é o fato do Brasil ser o único que não havia publicado nenhuma norma sobre o assunto até o início da pandemia da COVID-19. Um outro diferencial em relação aos demais países é que as diretrizes do Brasil disponibilizaram a AUE apenas para combate a COVID-19, enquanto as outras agências reguladoras estudadas, mencionam a autorização para qualquer caso de emergência de saúde pública, ou seja, nosso país não possui instrumentos jurídicos adequados para enfrentar futuras pandemia.

Com isso chamamos atenção para a necessidade urgente de uma mudança na legislação de uso emergencial no país, de modo a criar mecanismos ágeis, estratégicos e efetivos, necessários para garantir que o Brasil esteja no mesmo nível dos outros países, integrando todos a uma estratégia efetiva na elaboração de normas permanentes para o uso emergencial, capaz de responder prontamente futuras pandemias em consonância com as diretrizes e estratégias internacionais.

Depreendemos que a legislação brasileira obteve importantes conquistas no período da pandemia, foram deliberados inúmeros atos normativos relacionados à COVID-19, entre leis, decretos, portarias e resoluções. No entanto, todas as normas podem perecer, pois foi declarado o fim da ESPIN, e todas as normas que tinham suas vigências vinculada à ESPIN tiveram os seus prazos prorrogados por mais 365 dias.

O Brasil pode ser considerado um país jovem na área de uso emergencial, mas a pandemia fez com que avançássemos com passos largos em relação à publicação

de normas. Porém, ainda são insuficientes e carecem de um amadurecimento que perpassa por legislações definitivas. Uma legislação atual, abrangente e específica, que preveja a concessão de AUE pela ANVISA, contribuiria para tornar o Brasil um país mais bem preparado para enfrentar futuras emergências sanitárias.

Tais problemas pesquisados retratam a situação atual de saúde pública no país, constatando assim que apesar da agência brasileira ter publicado inúmeras normas para que o país conseguisse utilizar vacinas aprovadas para o uso emergencial, essas normas não poderão ser utilizadas para futuras emergências de saúde pública. No âmbito internacional, a sociedade científica deve opor-se a que estabeleça insidiosamente uma relação entre o número e a qualidade dos ensaios, ou seja, as normas no ICH mesmo em meio de emergência de saúde pública precisam ser seguidas.

Nossa pesquisa demonstra a alta relevância do assunto, onde entendemos que o resultado do nosso estudo revela a solução de problemas de saúde pública nacional quando se fala de uso emergencial, sugerindo normas robustas e definitiva e uma solução em âmbito internacional em relação a reposicionamento de medicamentos, focando no cumprimento das diretrizes já estabelecidas pelos órgãos reconhecidos.

Considerando que todos os documentos estudados são oficiais, a conclusão mais importante dos materiais analisados confirma a necessidade de normas mais rígidas para estudos de reposicionamentos no cenário internacional e no campo da saúde pública nacional podemos dizer que a hipótese da presente tese não pode ser rejeitada, isto significa que concluímos afirmando a necessidade de normas definitivas para aprovação de uso emergencial.

## REFERÊNCIAS

Andersen, k. G.; Andrew, R. W.; Ian, I.; Edward, C. H.; Robert, F. G. The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nature Medicine**, v. 26, p. 450-452, 2020. DOI:10.1038/s41591-020-0820-9.

Aniceto, D. L. **ANVISA e o uso off-label de medicamentos: as relações entre evidência e regulação**. 2019. 74 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

ANVISA. **Lei nº 9.782, de 26 de Janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em [ANVISA. \*\*RDC nº 39, de 5 de junho de 2008\*\*. Que aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. Disponível em: \[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0039\\\_05\\\_06\\\_2008.html\]\(https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0039\_05\_06\_2008.html\). Acesso em: 20 jul. 2021.](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm#:~:text=LEI%20N%C2%BA%209.782%2C%20DE%2026%20DE%20JANEIRO%20DE%201999.&text=Define%20o%20Sistema%20Nacional%20de,Sanit%C3%A1ria%2C%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%AAs.&text=CAP%3%8DTULO%20I-,Art. Acesso em: 7 fev. 2020.</a></p></div><div data-bbox=)

ANVISA. **Instrução Normativa nº 4, de 11 de maio de 2009**. Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas. Disponível em: [https://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in\\_04\\_-\\_2009\\_-\\_anvisa.pdf](https://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/in_04_-_2009_-_anvisa.pdf). Acesso em: 20 jun. 2021.

ANVISA. **RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010**. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC\\_55\\_2010\\_COMP.pdf](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_55_2010_COMP.pdf). Acesso em: 18 ago. 2022.

ANVISA. **RDC nº 58, de 29 de novembro de 2012**. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 234 de 17 de agosto de 2005 e dá outras providências. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0058\\_29\\_11\\_2012.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0058_29_11_2012.html). Acesso em: 18 ago. 2022.

ANVISA. **RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015**. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC\\_09\\_2015\\_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6). Acesso em: 18 ago. 2022.

ANVISA. **RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017**. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras

providências. Disponível em:

[http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3836387/%283%29RDC\\_200\\_2017\\_CO MP.pdf/6316bee6-095d-426b-9398-6b1f659078b5](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3836387/%283%29RDC_200_2017_CO MP.pdf/6316bee6-095d-426b-9398-6b1f659078b5). Acesso em: 18 ago. 2022.

ANVISA. **Guia 42 sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19.** Brasília, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/atualizado-guia-de-uso-emergencial-de-vacinas-confira>. Acesso em: 13 ago. 2021.

ANVISA. **RDC nº 444, de 10 de dezembro de 2020.** Estabelece a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6134216/RDC\\_444\\_2020\\_.pdf/f23f3e74-e0da-4672-ac53-d24ffeb24a85](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6134216/RDC_444_2020_.pdf/f23f3e74-e0da-4672-ac53-d24ffeb24a85). Acesso em: 21 out. 2021.

ANVISA. **Guia 49 - Guia para solicitação de autorização temporária de uso emergencial de medicamentos para COVID-19.** Brasília, 2021. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6134216/Guia\\_49\\_AUE\\_Medicamentos.pdf/983041d9-7c26-42ca-9b17-f17e29816ae1](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6134216/Guia_49_AUE_Medicamentos.pdf/983041d9-7c26-42ca-9b17-f17e29816ae1). Acesso em: 4 out. 2022.

ANVISA. **RDC Nº 475 Estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE) em caráter experimental de medicamentos e vacinas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional.** Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-475-de-10-de-marco-de-2021-307999666>. Acesso em: 21 out. 2022.

ANVISA. **Relatório:** bases técnicas para decisão do uso emergencial, em caráter experimental de vacinas contra a covid-19. Brasília, 2021. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol/relatorio-bases-tecnicas-para-decisao-do-uso-emergencial-final-4-1.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2022.

ANVISA. **Anvisa aprova uso emergencial do medicamento Paxlovid para Covid-19.** Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-uso-emergencial-do-medicamento-paxlovid-para-covid-19>. Acesso em: 02 nov. 2022.

ANVISA. **Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa).** Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/english>. Acesso em: 7 maio 2022.

ANVISA. **Nota de 18 de abril de 2022:** vigência do uso emergencial de vacinas e medicamentos. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/nota-anvisa-vigencia-do-uso-emergencial-de-vacinas-e-medicamentos>. Acesso em: 23 abr. 2022.

ANVISA. **RDC nº 688, de 13 de maio de 2022.** Dispõe sobre os procedimentos e requisitos para a manutenção das autorizações já concedidas e para os novos.

Disponível em:

[http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6134216/RDC\\_688\\_2022\\_.pdf/22f4f571-e98d-49e6-9df7-9a39efe392e0#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20os%20procedimentos%20e,de%20SARS%2DCoV%2D2..](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6134216/RDC_688_2022_.pdf/22f4f571-e98d-49e6-9df7-9a39efe392e0#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20os%20procedimentos%20e,de%20SARS%2DCoV%2D2..) Acesso em 28 de maio de 2022.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. **A importância da pesquisa clínica para o Brasil, Janeiro 2020**. [Rio de Janeiro]: Interfarma, 2021.

Astrazeneca. **Evusheld long-acting antibody combination retains neutralising activity against Omicron variants BA.4 and BA.5, according to new study from University of Oxford**. 2022. Disponível em: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/medical-releases/evusheld-long-acting-antibody-combination-retains-neutralising-activity-omicron-variants-ba4-ba5-according-new-study-university-oxford.html>. Acesso em: 02 jun. 2022.

Atzrodt, C. L.; Insha, M.; Mccarthy, R. D.; Oldfield, T. M.; Po, J.; Ta, K. T.; clements, T. P. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. **FEBS J.**, v. 287, n. 17, p. 3633-3650, 2020. DOI:doi: 10.1111/febs.15375.

Bai, Y.; Yao, I.; Wei, T.; Tian, F.; Jin, D.-Y.; Chen, L. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. **JAMA**, v. 323, n. 14, p. 1406-7, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.2565.

Brasil. Ministério da Saúde. **Resolução nº196/96 versão 2012**. Disponível em: [https://unibave.net/download?arquivo=/2016/07/Resolu%C3%A7%C3%A3o-196\\_96-Vers%C3%A3o-2012.pdf](https://unibave.net/download?arquivo=/2016/07/Resolu%C3%A7%C3%A3o-196_96-Vers%C3%A3o-2012.pdf). Acesso em: 28 jun. 2021.

Brasil. Organização Mundial da Saúde. **International Health Regulations (2005)**. 3. ed. Geneva: WHO, 2016.

Brasil. Organização Mundial da Saúde. Assessing new medical products in health emergencies: the EUAL procedures. **WHO Drug Information**, v. 29, n. 3, 2015. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331062/DI293-305-323-eng.pdf>. Acesso em: 8 out. 2022.

Brasil. Organização Mundial da Saúde. **Norms and standards Assessing new medical products in health emergencies: the EUAL procedures**. v. 29, n. 3, 2015. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331061/DI293-eng.pdf>. Acesso em: 10 maio 2022.

Brasil. Organização Mundial da Saúde. **Diretrizes da OMS sobre política de saúde e apoio sistêmico para a otimização de programas de agentes comunitários de saúde**. Brasília, 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275474/9789248550362-por.pdf?ua=1>. Acesso em: 8 out. 2022.



Brasil. Organização Mundial da Saúde. **Covid-19 Vaccines**. Brasília, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul/covid-19>. Acesso em: 22 jul. 2022.

Brasil. Organização Mundial da Saúde. **Novel Coronavirus (2019-nCoV; COVID-19). Situation Report – 148**. Brasília, 2020. Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200616-covid-19-sitrep-148-draft.pdf?sfvrsn=9b2015e9\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200616-covid-19-sitrep-148-draft.pdf?sfvrsn=9b2015e9_2). Acesso em: 8 de out. 2022.

Brasil. Organização Mundial da Saúde. **Coronavirus disease (COVID-19)**. Brasília, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acesso em: 8 out. 2022.

Brasil. Organização Mundial da Saúde. **Coronavirus disease (COVID-19): variants of SARS-COV-2**. Brasília, 2020. Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-%28covid-19%29-variants-of-sars-cov-2?gclid=CjwKCAiAqt-dBhBcEiwATw-ggPJsgxIZ44BfXeKcxLAYsiFNSRPjzxCSvv4j1DGs8Uy4cuMfA6dArRoC8DEQAvD\\_BwE](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-%28covid-19%29-variants-of-sars-cov-2?gclid=CjwKCAiAqt-dBhBcEiwATw-ggPJsgxIZ44BfXeKcxLAYsiFNSRPjzxCSvv4j1DGs8Uy4cuMfA6dArRoC8DEQAvD_BwE). Acesso em: 9 out. 2022.

Brasil. Organização Mundial da Saúde. **The second meeting of the Emergency Committee convened by the WHO Director-General under the International Health Regulations (IHR) (2005) regarding the outbreak of novel coronavirus 2019 in the People's Republic of China, with exportations to other count**. Brasília, 2020.

Brasil. Organização Mundial da Saúde. **Os diferentes tipos de vacinas COVID-19**. Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained#:~:text=Uma%20vacina%20atenuada%20ao%20vivo,pode%20ser%20fabricada%20em%20escala>. Acesso em: 16 jun. 2022.

Brasil. Organização Mundial da Saúde. **Tracking SARS-CoV-2 variants**. Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Acesso em: 3 dez. 2022.

Brasil. Organização Mundial da Saúde. **Emergency Use Listing Procedure**. Brasília, 2022. Disponível em: <https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/EUL-v9August2022.pdf>. Acesso em: 8 out. 2022.

Brasil. Organização Mundial da Saúde. **The COVID-19 vaccine tracker and landscape compiles detailed information of each COVID-19 vaccine candidate in development by closely monitoring their progress through the pipeline**. Brasília, 2022. Disponível em OMS: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 24 nov. 2022.

Brasil. Organização Mundial da Saúde. **WHO we are**. Brasília, 2022. Disponível em <https://www.who.int/about/who-we-are>. Acesso em: 7 maio 2022.

Brasil. Presidência da República. **Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020**. Dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus responsável pelo surto de 2019. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2019-2022/2020/Lei/L13979.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2020/Lei/L13979.htm). Acesso em: 28 jun. 2021.

Brasil. **Portaria nº 188, de 3 de fevereiro de 2020**. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-188-de-3-de-fevereiro-de-2020-241408388>. Acesso em: 10 maio 2021.

Brasil. **Portaria nº 913, 22 de Abril de 2022**. Declara encerramento da emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-913-de-22-de-abril-de-2022-394545491>. Acesso em: 25 abr. 2022.

CCDC, C. C. (2020). As características epidemiológicas de um surto de 2019 novas doenças por coronavírus (COVID-19) na China. **Chinese Journal of Epidemiology**, v. 41, p. 145-151, 2020.

CGEE. **Bases conceituais em pesquisa, desenvolvimento e inovação**: implicações para políticas no Brasil. Brasília, 2010.

CGEE. **Competências para inovar na indústria farmacêutica brasileira**. Brasília: Centro de Gestão e Estudos Estratégicos, 2017. 124 p.

Changhee, L. Porcine epidemic diarrhea virus: an emerging and re-emerging epizootic swine virus. **Virology Journal**, v. 193, 2015. doi:<https://doi.org/10.1186/s12985-015-0421-2>.

China, R. P. Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China. Disponível em: <http://en.nhc.gov.cn/>. Acesso em: 7 maio 2022.

CNPCC. Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China. **Vaccine Administration Law of the People's Republic of China**. 2019. Disponível em: [https://gkml-samr-gov-cn.translate.goog/nsjg/fgs/201907/t20190701\\_303054.html?\\_x\\_tr\\_sl=zh-CN&\\_x\\_tr\\_tl=en&\\_x\\_tr\\_hl=en&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://gkml-samr-gov-cn.translate.goog/nsjg/fgs/201907/t20190701_303054.html?_x_tr_sl=zh-CN&_x_tr_tl=en&_x_tr_hl=en&_x_tr_pto=sc). Acesso em: 2 ago. 2021.

Cui, J.; Li, F.; Shi, Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, p. 181-192, 2019. DOI:doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.

Deng, S.-Q.; Peng, H.-J. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 2, p. 575, 2020. DOI:doi: 10.3390/jcm9020575.

Detmer, A.; Glenting, J. Live bacterial vaccines – a review and identification of potential hazards. **Microb Cell Fact.**, 2006. DOI:<https://doi.org/10.1186/1475-2859-5-23>.

Dhama, K.; Khan, S.; Tiwari, R.; Sircar, S.; Bhat, S.; Malik, Y. S.; Singh, K. P.; Chaicumpa, W.; Bonilla-aldana, D. K.; Rodriguez-morales, A. J. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 4, p. 00028-20, 2020. DOI:10.1128/CMR.00028-20.

Eakachai, P.; Ketloy, C.; Tanapat, P. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. **Asian Pacific Journal of Allergy Immunology**, p. 1-9, 2020. Disponível em: [https://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/03/1.pdf?fbclid=IwAR1kVIFnoc6mobqEy7FDz\\_93fX\\_\\_AaY8ZgE4TUwtjzhh8oVqgs82rgf3QoU](https://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/03/1.pdf?fbclid=IwAR1kVIFnoc6mobqEy7FDz_93fX__AaY8ZgE4TUwtjzhh8oVqgs82rgf3QoU). Acesso em: 2 ago. 2021.

Ellis, J. All in the family: a comparative look at coronaviruses. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 62, n. 8, p. 825-833, 2021.

EMA. Commission Regulation (EC) n° 507/2006: on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council. **Official Journal of the European Union**, v. 92, p. 6-9, 2006. Disponível em: [https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/reg\\_2006\\_507\\_en.pdf](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/reg_2006_507_en.pdf). Acesso em: 4 out. 2022.

EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use. **Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation No 726**. (EMA/CHMP/509951/2006, Rev.1). London, 2016. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf). Acesso em: 4 out. 2022.

EMA. **Plan for emerging health threats**. London, 2018. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf). Acesso em: 13 nov. 2021.

EMA. **European Medicines Agency (EMA)**. London, 2022. Disponível em: [https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema\\_en](https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema_en). Acesso em: 7 maio 2022.

EMA. **Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the Conditional Marketing Authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/04**. Londres, 2016. Acesso em 30 de Abril de 2021. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf). Acesso em: 7 maio 2022.

FDA. **Lei do Projeto BioShield Act § 510. Pub. L. No. 108-276, 118 Stat. 835 (2004)**. Disponível em: <https://www.congress.gov/bill/108th-congress/senate-bill/15>. Acesso em: 21 maio 2021.

FDA. **Autorização de uso de emergência**: informações arquivadas. 2005. Disponível em: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization-archived-information>. Acesso em: 14 maio 2021.

FDA. **Guidance emergency use authorization of medical products**. 2007. Disponível em: <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/archives/e/Emergency-Use-Authorization.pdf>. Acesso em: 4 out. 2022.

FDA. **Guidance emergency use authorization of medical products**. 2007. Disponível em: <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/archives/e/Emergency-Use-Authorization.pdf>. Acesso em: 4 out. 2022.

FDA. **Emergency use authorization of medical products and related authorities**. 2017. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/97321/download>. Acesso em: 02 fev. 2021.

FDA. **Emergency use authorization of medical products and related authorities**: seção 564. 2017. Disponível em: <https://www.congress.gov/115/plaws/publ92/PLAW-115publ92.htm>. Acesso em: 04 out. 2022.

FDA. **Fast track**. 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>. Acesso em: 23 nov. 2022.

FDA. **What we do**. 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>. Acesso em: 7 maio 2022.

FDA. **FDA 101**: dietary supplements. 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-101-dietary-supplements>. Acesso em: 23 nov. 2022.

Fonseca, E. M.; Shadlen, K. C.; Bastos, F. I. The politics of COVID-19 vaccination in middle-income countries: lessons. **Social Science & Medicine**, v. 281, p. 1-6, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953621004251?via%3Dihub>. Acesso em: 23 nov. 2022.

Frutosa, R.; Serra-Coboc, J.; Chend, T.; Devaux, C. A. COVID-19: Time to exonerate the pangolin from the transmission of SARS-CoV-2 to humans. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 84, p. 1-5, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104493>.

GPO, U. G. **Public Law 109–417 - To amend the Public Health Service Act with respect to public health security and all-hazards preparedness and response, and for other purposes**. 2006. Disponível em:

<https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-109publ417/pdf/PLAW-109publ417.pdf>. Acesso em: 23 nov. 2022.

GPO, U. G. **Public Law 113–5 - To reauthorize certain programs under the Public Health Service Act and the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act with respect to public health security and all-hazards preparedness and response, and for other purposes**. 2013. Disponível em <https://www.congress.gov/113/plaws/publ5/PLAW-113publ5.pdf>. Acesso em: 23 nov. 2022.

Gralinski, L. E.; Menachery, V. D. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. **Viruses**, v. 12, p. 135, 2020. DOI:doi: 10.3390/v12020135.

Hai. **Policy Brief**: regulating the off-label use of medicines in Europe. Amsterdam: Health Action International, 2018.

Han, G.-Z. Pangolins Harbor SARS-CoV-2 Related Coronaviruses. **Trends in Microbiology**, v. 28, n. 7, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.04.001>.

HHS. U.S. Department of Health & Human Services. **About HHS**. 2022. Disponível em: <https://www.hhs.gov/about/index.html>. Acesso em: 23 nov. 2022.

Hopkins, J. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). 2022. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 10 jan. 2022.

Huali, J. *et al.* Induction of Th1 type response by DNA vaccinations with N, M, and E genes against SARS-CoV in mice. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 328, n. 4, p. 979-986, 2005. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.01.048>.

Huang, B. The new China vaccine administration law: re-establishing confidence in vaccines. **Biologicals**, v. 61, p. 95-96, 2019.

Hussin, R.; Byrareddy, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of Autoimmun**, v. 109, p. 1-4, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>.

Araújo, Roberto de. **Pesquisa Clínica e seus aspectos regulatórios nacionais e internacionais**. Anápolis: ICTQ, 2018. Disponível em: <https://ictq.com.br/industria-farmaceutica/367-pesquisa-clinica-e-seus-aspectos-regulatorios-nacionais-e-internacionais#:~:text=A%20resolu%C3%A7%C3%A3o%20196%20baseia%2Dse,as%20pr%C3%A1ticas%20e%20normas%20internacionais>. Acesso em: 20 jul. 2021.

ICTV. **Virus taxonomy**: 2018 release. Washington, 2018b. Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Acesso em: 22 jul. 2022. Email ratification February 2019 (MSL #34): <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.

IMAI, N. **Transmissibility of 2019-nCoV**. London: Imperial College COVID-19, 2020.

Jiang, S.; Du, L.; Shi, Z. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies.

**Emerging Microbes & Infections**, v. 9, p. 275-277, 2020.

doi:10.1080/22221751.2020.1723441.

Joel K., K.; George J., M.; Heath, K. A simulação sugere que a ativação rápida do distanciamento social pode interromper o desenvolvimento epidêmico devido a uma nova cepa de influenza. **BMC Public Health**, v. 117, 2009. DOI:

<https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-117>.

Josephine, M. Coronavirus: China's first confirmed Covid-19 case traced back to November 17. **South China Morning Post**, 2020.

Kapadia, S. U.; Rose, J. K.; Lamirande, E.; Vogel, L.; Subbarao, K.; Roberts, A. Long-term protection from SARS coronavirus infection conferred by a single immunization with an attenuated VSV-based vaccine. **Virology**, p. 174-182, 2005. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.06.016>.

Langedijk, J.; Aukje K, M.-T.; Diedericks, S.; Marie-Helene, H. S. Drug repositioning and repurposing: terminology and definitions in literature. **Drug Discovery Today**, v. 20, n. 8, p. 1027-34, 2015.

Lauer, S. A. *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. **Ann Intern Med**, p. 577-582, 2020. doi:10.7326/M20-0504.

Li, Y.; Wang, L.-W.; Peng, Z.-H.; Shen, H.-B. Basic reproduction number and predicted trends of coronavirus disease 2019 epidemic in the mainland of China. **Infectious Diseases of Poverty**, p. 1-13, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00704-4>.

Liu, L. *et al.* Off-label prescriptions in intensive care unit: the Chinese experience. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 14, p. 195-202, 2018.

Liu, P. *et al.* Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? **Plos Pathogens**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009664>.

Liu, X.; RC, L.; CN, Y.; AQ, Y.; B., Z. Supervision, Problems and Countermeasures on Vaccine Safety in China. **Chinese Journal of Public Health Management**, v. 33, p. 192-195, 2017.

Liu, Y.; GAYLE, A. A., WILDER-SMITH, A.; ROCKLÖV, J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. **Journal of Travel Medicine**, v. 27, n. 2, p. 1-4, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>.

Meagan, B.; Eric, D.; Ralph, B. SARS-CoV and emergent coronaviruses: viral determinants of interspecies transmission. **Current Opinion in Virology**, p. 624- 634, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.10.012>.

NIH. **Antibodies recognize new SARS-CoV-2 Omicron variant after booster.** Bethesda, 2022. Disponível em: <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/antibodies-recognize-new-sars-cov-2-omicron-variant-after-booster>. Acesso em: 2 maio 2022.

Olivier, J. W.; Martin, M.; Jeroen, L. Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. **JAMA**, v. 323, n. 9, p. 844-853, 2020. doi:10.1001/jama.2020.1166.

OPAS. **Fortalecimento do Sistema Regulatório nas Américas: lições aprendidas das autoridades reguladoras nacionais de referência regional.** Brasília: 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53793>. Acesso em: 11 nov. 2022.

Oxford, U. P. Em D. d. **Epidemiologia.** Miquel Porta. 2008. ISBN 978-0-19-531449-6.

PARANHOS, J. **Interação entre empresas e instituições de ciência e tecnologia: o caso do sistema farmacêutico de inovação brasileiro.** Rio de Janeiro: EdUERJ, 2012.

Paumgarten, F.; Delgado, I. F.; Pitta, L. D.; Oliveira, A. A. Chloroquine and hydroxychloroquine repositioning in times of COVID-19 pandemics, all that glitters is not gold. **Caderno de Saúde Pública**, v. 36, n. 5, 2020.

People's Republic of China. (29 de Junho de 2019). **Vaccine Administration Law of the People's Republic of China.** Adopted at the 11th meeting of the Standing Committee of the 13th National People's Congress on June 29, 2019. Beijing: PRC.

Pereira, M. D.; Pereira, M. D.; Costa, C. F.; Santos, C. K.; Dantas, E. H. Aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da COVID-19. **Journal of Health and Biological Sciences**, v. 114, n. 4, p. 598-600, 2020. DOI:doi: 10.12662/2317-3206jhbs.v8i1.3297.p1-8.2020.

Pironi, J.; Capanema, L.; Reis, C.; Souza, J.; Silva, L. Terceirização da P&D de medicamentos: panorama do setor de testes pré-clínicos no Brasil. **BNDES Setorial**, RJ, n. 29, p. 131-158, 2009.

Pushpakom S, I. F. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. **Nat Rev Drug Discov**, v. 18, p. 41-58, 2019.

Pushpakom, S. *et al.* Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 18, p. 41-58, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>.

Robert, P.; John, A.; Tom, L.; Selim, S. Contrabioterrorismo médico: a resposta para fornecer profilaxia de antraz aos funcionários dos correios da cidade de Nova York. **Anais de Medicina de Emergência**, v. 41, n. 4, p. 441-446, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1067/mem.2003.105>.

Roy, A.; May, R. **Infectious diseases of humans: Dynamics and control.** Paperback, 1992.

Sabahelzan, M. M.; Hartiga-GO, K.; Larson J, H. Current Opinion in Immunology. **The politics of Covid-19 vaccine confidence**, v. 71, p. 92-96, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.06.007>.

Sanyal, S. How SARS-CoV-2 (COVID-19) spreads within infected hosts - what we know so far. **Emerging Topics in Life Sciences**, v. 4, n. 4, p. 383-390, 2020. doi:10.1042/ETLS20200165.

Shil, P.; GURAV, Y. K.; CHADHA, M. S.; MISHRA, A. C. Transmission dynamics of novel influenza A/H1N1 2009 outbreak in a residential school in India. **Current Science**, v. 100, n. 8, p. 1177-1183, 2011.

Silva, R. M.; JORGE, M. S.; SILVA, A. G. Planejamento, gestão e avaliação nas praticas de saúde. Fortaleza: Associação Brasileira das Editoras Universitárias, 2015.

Sutlief, G.; Berthoud, L.; Mark, S. Using Satellite Data for CBRN (Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear) Threat Detection, Monitoring, and Modelling. **Surveys in Geophysics**, v. 42, p. 727-755, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10712-021-09637-5>.

Takahashi, M. T.; Ramos, H. F.; Pinheiro, C. D.; Miziara, I. D.; Oliveira, R. A. Current outlook of ethics in research with human subjects. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 77, n. 2, p. 263-6, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/bjorl/a/TQ6fVFJhM8HCdVy8V8C8KPL/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 30 ago. 2022.

Tao, Z.; Qunfu, W.; Zhigang, Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID19 Outbreak. **Current Biology**, v. 30, n. 7, p. 1346-1351, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>.

Tran, A.; Witek, T. J. The Emergency Use Authorization of Pharmaceuticals: History and Utility During the COVID-19 Pandemic. **Pharmaceut Medicine**, v. 35, p. 203-213, 2021. doi:10.1007/s40290-021-00397-6.

Verity, R. *et al.* Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. **Lancet Infect Dis.**, v. 20, n. 6, p. 669-77, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7).

Viggo, A. The final size of an epidemic and its relation to the basic reproduction number. **Bull Math Biol**, v. 73, p. 2305-2321, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11538-010-9623-3>.

Vladislav, I.; Matlock, A. J.; Sawalha, A. H. COVID-19: a review of therapeutic strategies and vaccine candidates. **Clinical Immunology**, v. 222, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108634>.

Wang, C.; Horby, P. W.; Hayden, F. G.; Gao, G. F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. **The Lancet**, v. 395, p. 497-514, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/50140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/50140-6736(20)30185-9).



Wang, C.; Liu, Z.; Chen, Z.; Huang, X.; Xu, M.; He, T.; Zhang, Z. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. **Journal Medical Virology**, p. 667-674, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25762>.

Wiersinga, W. J.; Rhodes, A.; Cheng, A. C.; Peacock, S. J.; Prescott, H. C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019. **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782-793, 2020. DOI:doi: 10.1001/jama.2020.12839.

Wittich, C.; Burkle, C.; Lanier, W. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. **Mayo Clin Proc.**, p. 982-990, 2012.

Worldometers. **Worldometers**. 2022. Acesso em: 14 out. 2022. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Acesso em: 14 set. 2022.

Worldometers. **Worldometers**. 2022. Disponível em: [www.worldometers.info](http://www.worldometers.info). Acesso em: 14 set. 2022.

Wu, Z. E.; Zikai, W. U. Network-based drug repositioning. **Molecular BioSystems. Royal Society of Chemistry**, p. 1268-81, 2013.

Yang, J.; Yang, Y. Regulatory lessons from China's COVID-19 vaccines development and approval policies. **ActaMateriaMedica**, v. 1, p. 96-105, 2022. DOI:DOI 10.15212/AMM-2021-0008.

Yang, X.; Yu, Y.; Xu, J.; Shu, H.; Xia, J.; Liu, H. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a retrospective single-centered observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 5, p. 475-81, 2020. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

Yuxian, H.; Yusen, Z.; Shuwen, L.; Zhihua, K.; Wenhui, L.; Michael, F.; Shibo, J. Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces highly potent neutralizing antibodies: implication for developing subunit vaccine. **Biochemical Biophysical Research Communications**, v. 324, n. 2, p. 773-781, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.09.106>.

Zhou, F.; Yu, T.; Fan, G.; Liu, Y.; Xiang, J.; Wang, Y. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-62, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

Zhu, N. *et al.* A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, p. 727-733, 2020. DOI: doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

## APÊNDICE A - Chloroquine and hydroxychloroquine repositioning in times of COVID-19 pandemics, all that glitters is not gold

**CSP** CADENHO DE SAÚDE PÚBLICA  
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

ESPAÇO TEMÁTICO: COVID-19 - CONTRIBUIÇÕES DA SAÚDE COLETIVA  
THEMATIC SECTION: COVID-19 - PUBLIC HEALTH CONTRIBUTIONS

### Chloroquine and hydroxychloroquine repositioning in times of COVID-19 pandemics, all that glitters is not gold

Reposicionamento de cloroquina e hidroxicloroquina em tempos de pandemia de COVID-19, nem tudo que reluz é ouro

Reposicionamiento de cloroquina e hidroxicloroquina en tiempos de pandemia de COVID-19, todo lo que brilla no es oro

Francisco José Roma Paumgarten <sup>1</sup>  
Isabella Fernandes Delgado <sup>2</sup>  
Luciana da Rocha Pitta <sup>3</sup>  
Ana Cecilia Amado Xavier de Oliveira <sup>1</sup>

doi: 10.1590/0102-311X00088520

Drug repositioning or repurposing (DR) involves the clinical evaluation of existing medicines for new and still unapproved therapeutic indications <sup>1,2</sup>. It has been elicited by serendipitous clinical or experimental findings, or yet by advancement of knowledge on the drug mechanism of action <sup>1</sup>. High throughput *in silico* tools involving computational techniques and artificial intelligence, however, can also predict which drugs (in use, discontinued, or shelved) are more amenable to being repurposed for medical conditions still lacking effective treatments <sup>3,4</sup>. Repositioning is not uncommon nor is it less profitable for pharmaceutical companies. In the United States, for instance, repurposing accounted for 25% or so drug approvals in recent years <sup>5</sup>.

Reduction of development timeline, costs and uncertainty are advantages of DR over *de novo* new molecular entity (NME) drug discovery. Since preclinical safety, manufacturing, and first-use in humans data are available, these steps of drug development are skipped. DR, however, still requires clinical trials to demonstrate that the drug, at a dose regimen, is effective and safe for a new therapeutic indication. These studies should preferably be randomized controlled trials (RCT), including a control group receiving placebo or active comparators, concealment of allocation, masking, intention-to-treat analysis, sufficiently large sample size, and assessments of reliable and valid clinical outcomes.

DR is a logical option when scientists tackle the challenge of finding effective and safe medications for emerging viral infections that spread with fast-rising death tolls. In the quest for life-saving therapies, time is certainly the most valuable asset. Investigators hear the clock ticking constantly to remind them the inexorable pace of the pandemics and its consequences. Nonetheless, although skipping steps, DR still takes time and success cannot be taken for granted.

Over 80 trials are underway to investigate whether a variety of drugs, mostly antivirals and anti-malarials, could be useful to treat COVID-19 <sup>6,7</sup>. Most trials search for drugs that could alleviate the COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS) and decrease its fatality rate. A few trials were designed to find out drugs useful in proactive prophylaxis and/or to prevent COVID-19 progression from oligosymptomatic infections to severe ARDS. These goals may entail distinct modes of action and dosage regimens. Benefit-risk balance also depends on the pursued clinical goal. Drugs useful to treat ARDS are not necessarily those suitable for prophylaxis and preventive interventions.

Chloroquine (CQ), an antimalarial 4-aminoquinoline and its derivative hydroxychloroquine (HCQ), are the most notorious drugs under investigation for COVID-19.

<sup>1</sup> Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil.

<sup>2</sup> Vice-Presidência de Educação, Informação e Comunicação, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil.

<sup>3</sup> Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil.

#### Correspondence

F. J. R. Paumgarten  
Laboratório de Toxicologia Ambiental, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz,  
Av. Brasil 4036, Rio de Janeiro, RJ 21040-361, Brazil.  
paum@ensp.fiocruz.br



This article is published in Open Access under the Creative Commons Attribution license, which allows use, distribution, and reproduction in any medium, without restriction, as long as the original work is correctly cited.

The hypothesis that CQ could be useful to treat the severe acute respiratory syndrome (SARS) was advanced in 2003<sup>8</sup>, one year after an enveloped positive-stranded RNA virus (SARS-CoV) was identified as SARS's etiologic agent. This notion arises basically from *in vitro* data showing that CQ inhibited the replication of several enveloped RNA (and also some DNA) viruses in cell cultures<sup>8</sup>. Further *in vitro* studies demonstrated that CQ blocked cell infection by interfering with glycosylation of cellular receptors for SARS-CoV<sup>9</sup> and that it functioned at both entry, and at postentry stages of SARS-CoV-2 infection in Vero cells<sup>10</sup>. These findings were corroborated by one test in newborn mice inoculated with another human coronavirus (HCoV-OC43) that causes mild respiratory infections<sup>11</sup>. The antiviral effects of CQ and HCQ, however, have yet to be confirmed by human trials.

Repurposing CQ-HCQ for COVID-19 poses a puzzling question that requires solving a paradox. These 4-aminoquinolines reduce T-cell and B-cell hyperactivity, and the expression of proinflammatory cytokine genes, leading to (mild) immunosuppression<sup>12</sup>. Owing to their immunomodulatory properties, CQ and HCQ are employed to control auto-immune disorders such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and others<sup>12</sup>. Immunosuppression is expected to facilitate viral proliferation. Therefore, the net effect of CQ-HCQ on the viral load of COVID-19 patients shall depend on the interplay of conflicting drug actions; direct inhibition of SARS-CoV-2 replication (demonstrated *in vitro*) and drug-induced immunosuppression (shown in humans).

Management of hyperinflammation ("cytokines storm") in COVID-19-mediated ARDS is a challenging issue. Notwithstanding blocking inflammatory responses, drug-induced immunodepression may facilitate viral proliferation. Some researchers believe that use of immunosuppressive drugs to treat ARDS should be better explored. Mehta *et al.*<sup>13</sup> noted that a RCT of tocilizumab (IL-6 receptor blocker) in COVID-19 and ARDS is underway. Along this line, Richardson *et al.*<sup>14</sup> speculated that Janus kinase (JAK) inhibition could affect both inflammation and cellular viral entry in COVID-19. Taking the foregoing into account, it is fair to think that, if CQ (or HCQ) leads to inhibition of viral replication and also decreases cytokine massive release at the lungs, it is likely to be beneficial in the treatment of COVID-19-related ARDS. Nonetheless, immunosuppression is an undesirable side effect if CQ (or HCQ) is used for prophylaxis and/or to prevent COVID-19 progression in patients at risk for severe disease.

Furthermore, a problem for using CQ and/or HCQ for prophylaxis or prevention of ARDS in patients at risk of severe disease is their narrow margin of safety. Depending on daily doses, length of use and cumulative doses both antimalarial drugs may cause retinopathy and irreversible vision loss<sup>15</sup>. Overdosing and/or prolonged use of CQ/HCQ was reported to cause heart conduction disorders, low blood pressure, cardiomyopathy, cardiac arrest and death<sup>16</sup>. CQ and HCQ also cause nausea and vomiting, loss of appetite, unpleasant metallic taste, headache, blurred vision, itching, abdominal cramps, diarrhea, tinnitus and hearing deficits, shortness of breath, weakness and mental disturbances<sup>15</sup>. This constellation of side effects discourages the use of CQ/HCQ for prophylaxis or in less severe cases of COVID-19. When prescribing CQ-HCQ for patients at elevated risk of developing ARDS, physicians should be aware that this subpopulation of patients overlaps with that at higher risk for life-threatening drug adverse events. As with any drug, risks and potential benefits of CQ-HCQ must be properly balanced. An insurmountable obstacle for weighing risks against benefits, however, is the fact that CQ-HCQ's efficacy for COVID-19 remains unproven so far.

A search (April 16, 2020) on the U.S. National Institutes of Health clinical trial registry (<http://www.ClinicalTrials.gov>) identified 16 studies (recruiting, active, suspended, terminated or completed) about HCQ or CQ. Eight studies were trials of CQ or HCQ for COVID-19, while the remaining ones were for other indications. Five trials of HCQ/CQ for COVID-19 were open-label studies (no masking), while one RCT is double-blinded (participant, investigator) and two RCTs are quadruple-blinded (participant, care provider, investigator, outcomes assessor) RCTs.

Open label trials entail a high risk of bias and, under the current scenario of pandemics, many investigators may have expectations about the outcome. One is a single-arm study while another open-label trial was designed to evaluate whether HCQ plus azithromycin (a drug for bacterial infections) is superior to HCQ monotherapy. Suffering from important methodological limitations, the open-label trials will not be sufficient to clarify whether CQ and HCQ are in fact useful to treat COVID-19-ARDS. The most robust evidence along this line is expected to come from three RCTs

the design of which involves masking and concealment of allocation. These RCTs are scheduled to be completed in September 2020, April 2021 and February 2022.

Concluding, it is worth reminding those who are desperately seeking a remedy for the pandemics a powerful Shakespearean metaphor: *"All that glitters is not gold – You've often heard that said. Many men have sold their souls; just to view my shiny surface. But gilded tombs contain worms"* (William Shakespeare; *The Merchant of Venice*, Act II, Scene VII, adapted to modern English).

## Contributors

F. J. R. Paumgarten contributed to the design and writing of the first version of the manuscript. I. F. Delgado participated in the preparation and review of the manuscript. L. R. Pitta and A. C. A. X. Oliveira collaborated in the writing, bibliographic survey and revision of the manuscript.

## Additional informations

ORCID: Francisco José Roma Paumgarten (0000-0002-6207-0149); Isabella Fernandes Delgado (0000-0003-0610-5324); Luciana da Rocha Pitta (0000-0002-2652-4182); Ana Cecilia Amado Xavier de Oliveira (0000-0002-5798-2258).

## References

1. Pushpakom S, Iorio F, Byers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18:41-58.
2. Talevi A, Bellera CL. Challenges and opportunities with drug repurposing: finding strategies to find alternative uses of therapeutics. *Expert Opin Drug Discov* 2020; 15:397-401.
3. Mak KK, Pichika MR. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug Discov Today* 2019; 24:773-80.
4. Yella JK, Yaddanapudi S, Wang Y, Jegga AG. Changing trends in computational drug repositioning. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11:E57.
5. Naylor S, Kauppi DM, Schonfeld JP. Therapeutic drug repurposing, repositioning and rescue. Part II: business review. *Drug Discovery World* 2015; 16:57-72.
6. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Pública* 2020; 44:e40.
7. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020; [Epub ahead of print].
8. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 2003; 3:722-7.
9. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005; 2:69.
10. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30:269-71.
11. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Van Ranst M, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3416-21.
12. Taherian E, Rao A, Malemnd CJ, Askari AD. The biological and clinical activity of anti-malarial drugs in autoimmune disorders. *Curr Rheumatol Rev* 2013; 9:45-62.
13. Mehta P, McAuley DP, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033-4.
14. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020; 395:E30-1.
15. Haladyj E, Sikora M, Pelis-Giemza A, Olesinska M. Antimalarials – are they effective and safe in rheumatic diseases? *Reumatologia* 2018; 56:164-73.
16. Roos JM, Aubry MC, Edwards WD. Chloroquine cardiotoxicity: clinicopathologic features in three patients and comparison with three patients with Fabry disease. *Cardiovasc Pathol* 2002; 11:277-83.

Submitted on 18/Apr/2020  
Approved on 27/Apr/2020

## APÊNDICE B - Drug repurposing clinical trials in the search for live-saving COVID-19 therapies; research targets and methodological and ethical issues



ARTICLE  
<https://doi.org/10.22239/2317-269x.01596>

### Drug repurposing clinical trials in the search for life-saving COVID-19 therapies; research targets and methodological and ethical issues

Ensaio clínico para reposicionamento de medicamentos para COVID-19 na busca de terapias para salvar vidas; alvos de pesquisa, e questões metodológicas e éticas

Francisco José Roma Paumgarten<sup>1\*</sup> 

Isabella Fernandes Delgado<sup>1,\*\*</sup> 

Luciana da Rocha Pitta<sup>1</sup> 

Ana Cecília Amado Xavier de Oliveira<sup>1</sup> 

#### ABSTRACT

**Introduction:** So far, there is no vaccine, nor are there effective drugs to treat COVID-19, an emerging viral respiratory infection deadlier than influenza. **Objective:** To take a snapshot picture of planned and ongoing clinical research addressing drugs potentially useful for treating SARS-CoV-2 infections. **Method:** A search was conducted (20 April 2020) in an international registry of clinical studies (<https://ClinicalTrials.gov>, US NIH). After excluding observational studies and other interventions that fell outside the scope of this study, 294 research protocols (out of 516 retrieved protocols) were selected for analysis. **Results:** Of 294 included trials, 249 were Randomized Controlled Trials (RCT), 118 of which were double-, triple- or quadruple-blinded studies. The interventions (drug therapies) were compared with "standard-of-care" (SOC) or with the placebo plus SOC, or yet with presumed "active" comparators. RCT focused on the primary treatment of the disease (inhibitors of viral replication) or on the therapy for resolution of hyperinflammation in pneumonia/Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and thromboembolism associated with SARS-CoV-2. The trials found in the database involve existing antiviral compounds and drugs with multiple modes of antiviral action. Antiparasitic drugs, which inhibited viral replication in cell-culture assays, are being tested as well. Regarding the adjunctive immunomodulatory, anti-inflammatory and antithrombotic therapies, a number of drugs with distinct pharmacological targets are under investigation in trials enrolling patients with severe COVID-19. **Conclusions:** Although many clinical studies of drugs for COVID-19 are planned or in progress, only a minority of them are sufficiently large, randomized and placebo-controlled trials with masking and concealment of allocation. Owing to methodological limitations, only a few clinical trials found in the registry are likely to yield robust evidence of effectiveness and safety of drugs repurposable for COVID-19.

**KEYWORDS:** COVID-19; Clinical Trials; Antiviral Drugs; Pneumonia; Acute Respiratory Distress Syndrome

#### RESUMO

**Introdução:** Até agora, não há vacinas ou medicamentos eficazes para tratar COVID-19, uma infecção viral respiratória emergente mais letal do que a gripe. **Objetivo:** Desenhar um quadro das pesquisas planejadas e em curso sobre medicamentos potencialmente úteis para tratar infecções por SARS-CoV-2. **Método:** Um levantamento foi realizado (20 de abril de 2020) em um registro internacional de estudos clínicos (<https://ClinicalTrials.gov>, US NIH). Após excluir estudos observacionais e outras intervenções fora do escopo deste estudo, 294 protocolos (de 516 identificados na busca) foram selecionados para análise. **Resultados:** De 294 ensaios incluídos, 249 eram Ensaios Controlados Randomizados (ECR), dos quais 118 eram estudos duplo-, triplo- ou quadruplo-cego. As intervenções (medicamentos testados) foram comparadas com o "tratamento padrão" (TP) ou com

<sup>1</sup> National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>2</sup> Post-Graduation Program in Health Surveillance, National Institute of Quality Control in Health, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

\* E-mail: paum@ensp.fiocruz.br

\*\* E-mail: isabella.delgado@fiocruz.br

Received: May 11, 2020

Approved: May 19, 2020



placebo mais TP, ou ainda com comparadores supostamente ativos. ECR abordaram o tratamento primário da doença (inibidores da replicação viral) ou a resolução da super-inflamação na pneumonia e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), e do tromboembolismo associados ao SARS-CoV-2. Os ensaios localizados no registro envolviam fármacos antivirais com múltiplos modos de ação e medicamentos anti-parasitários que inibem a replicação viral em cultura de células. Em relação às terapias imunomodulatória, antiinflamatória e antitrombótica adjuvantes, inúmeros medicamentos com alvos farmacológicos distintos também estão sendo investigados em ensaios envolvendo pacientes graves com COVID-19. **Conclusões:** Embora muitos ensaios clínicos de medicamentos para COVID-19 tenham sido planejados e estejam em andamento, apenas uma minoria deles são estudos suficientemente grandes, randomizados, controlados com placebo e com mascaramento, e ocultação da alocação. Em virtude das limitações metodológicas apontadas, provavelmente apenas uns poucos ensaios clínicos fornecerão evidências robustas da eficácia e segurança de medicamentos potencialmente redirecionáveis para COVID-19.

**PALAVRAS-CHAVE:** COVID-19; Estudos Clínicos; Drogas Antivirais; Pneumonia; Síndrome Respiratória Aguda Grave

## INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic might be anything but unforeseeable. Throughout history, mankind has faced many devastating pandemics, such as the Middle Age bubonic plague (‘Black death’), the 20<sup>th</sup> century Spanish flu (H1N1 first pandemic) and AIDS (HIV), and the swine flu (H1N1 second pandemic) in the past decade. Notwithstanding a similar deadly viral infection (SARS-CoV-1) had lit a warning light in 2002-4, no vaccine was created, nor were drugs against coronaviruses developed<sup>1</sup>.

If vaccines are not available, strategies to curb the spread of contagious illnesses rely on quarantine, a traditional health practice dating back to 1377<sup>2</sup>; disease-specific preventive actions and medications.

When swine flu (H1N1) emerged in 2009, there existed neuraminidase-inhibiting antiviral drugs (oseltamivir, zanamivir) for treatment and prophylaxis of influenza infections<sup>3</sup>. Neuraminidase blockage prevents virion release from the surface of infected cells thereby halting their replication<sup>3</sup>. Although expectations on oseltamivir for prophylaxis and treatment of swine flu were largely unmet<sup>4,5,6,7</sup>, a vaccine was developed and H1N1 was finally tamed.

Contrasting to the poor performance of antiviral medicines in H1N1 pandemic, the extensive use of effective antiretroviral therapies (ART) was a notable public health triumph. ART combines three or more drugs (new molecular entities, NME) acting on distinct molecular targets, and by doing so it maximally suppresses HIV replication. The combination of antiretroviral drugs not only stopped disease progression in HIV-infected patients, but it also prevented onward transmission of the virus<sup>8</sup>. It took decades, however, to develop such a set of antiretrovirals with complementary and synergistic modes of action, including inhibition of virus reverse-transcriptase, protease, integrase and cell entry/fusion. This length of time is not available under the current scenario of COVID-19 pandemic progression.

Development of NME drugs from the bench to the bedside is a long and costly endeavor the success of which can not be taken for granted. Certainly, it is not on the table when we are facing COVID-19, a fast-spreading viral infection that, within a few days, may progress from relatively mild symptoms to a life-threatening Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).

Tackling such a challenging contagious disease, drug repurposing or repositioning (DR) seems to be the most viable approach to find effective therapies in a timely manner. DR implies in identifying new medical uses for existing (in use, discontinued, shelved or experimental) drugs. It requires conducting clinical trials of drug effectiveness and safety for new and still unapproved therapeutic indications<sup>9</sup>.

The advantage of DR over NME drug development is a reduction of development time, costs and uncertainty. Since data on manufacturing process, quality control and analytical methods, as well as nonclinical safety, pharmacokinetics, pharmaceutical formulation and first-use in humans are available for existing medications, these time-consuming steps of drug development are circumvented<sup>9</sup>.

In the quest for life-saving COVID-19 therapies, time is certainly the most valuable commodity. Those researchers and managers who are committed to developing COVID-19 drugs hear the clock ticking constantly while pandemic death toll steadily rises. It is not surprising that the pandemic had broken the emergency glass on all possible options and many drugs are rushing into compassionate use and clinical investigation even when enough preliminary evidence of safety and efficacy for COVID-19 is missing.

This study was performed to identify and analyze drug clinical trials (on April 20<sup>th</sup>, 2020) addressing the treatment of COVID-19 and infection-related Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). A special focus was placed on identifying which drugs are being considered for repurposing and their pharmacological targets as well as the drawbacks and strengths of ongoing DR studies. Moreover, this report addresses prospects and perils ahead in the desperate race to find a drug useful to attenuate COVID-19 (and ARDS) morbidity and death toll.

## METHOD

On April 20<sup>th</sup>, 2020, a clinical trials database (<https://clinicaltrials.gov>) was searched for identifying which drug treatments (DR, drug repurposing or repositioning) for COVID-19 are under investigation. The foregoing clinical trials registry is run by the United



States National Library of Medicine at the US National Institutes of Health. It is the largest international registry of clinical trials and holds registrations from over two hundred countries. The searching terms used to identify studies of pharmacological therapies for COVID-19 were as follows: Status ("All"); Condition or Disease ("Covid"); Other terms ("Treatment"); Countries (no selection). All retrieved trials that investigated therapeutic options other than drugs (e.g., hyperbaric O<sub>2</sub>, mesenchymal stem cells, plasma of convalescent patients and others) were excluded and so were non-interventional trials (i.e., observational, cohort or case-control designs). Information extracted from all potentially relevant studies (records) found in the searched database were: Registry ID number, status (recruiting, not yet recruiting, active, complete, terminated, suspended), drug treatment, clinical indication, study design features (arms, randomization, masking, type of comparator, i.e., placebo or active treatment comparator, number of patients enrolled), estimated date of completion, and, if available, study results. Extracted data were consolidated in spreadsheets for further analysis and qualitative synthesis.

All authors screened the retrieved records for trials which were relevant for the study and took part in data extraction. Data were extracted independently by each investigator and cross-checked by the others.

## RESULTS AND DISCUSSION

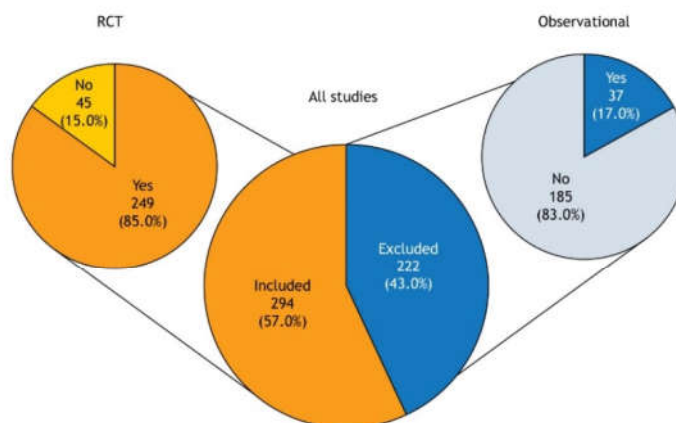
Unsurprisingly, the emergence of COVID-19, a fast-spreading respiratory infection much deadlier than influenza, has unleashed a worldwide race for finding effective pharmacological therapies. This survey (on 20 April 2020) identified 516 studies addressing therapeutic interventions for COVID-19 (Table 1). About 57.0% of these studies were trials of potentially repurposable drugs while the remaining ones were of hyperbaric O<sub>2</sub>, mesenchymal stem cells, plasma of convalescent patients, heat-killed *Mycobacterium*, medical devices and observational (prospective cohorts or case-control) designs ( $n = 37$ , 17.0% of excluded studies). It was amazing to find such an expressive number of observational studies in ClinicalTrials.gov database because it supposedly should contain only trials, i.e., interventional clinical studies (Figure).

The majority of drugs under clinical investigation for COVID-19 are antiviral agents developed for and used to treat other viruses. Two structurally related old antimalarial compounds (chloroquine and hydroxychloroquine) with mild immunosuppressive properties and putative antiviral activity, and a diversity of drugs belonging to other therapeutic classes are being tested as well (Tables 2 and 3).

Table 1. Results of the search for planned and ongoing clinical research on drugs potentially repurposable for COVID-19.

All search findings N = 516	Included studies N = 294 (57.0%)		Excluded studies N = 222 (43.0%)			
	Randomized 259 (85.0%)	Not randomized 45 (15.0%)	Observational 37 (17.0%)	Interventional 185 (83.0%)		
Sample size of trials included in the analysis						
≤ 25		15		5.1%		
30 ≤ N ≤ 100		82		27.9%		
102 ≤ N ≤ 200		52		17.7%		
202 ≤ N ≤ 300		30		10.2%		
304 ≤ N ≤ 400		30		10.2%		
405 ≤ N ≤ 500		17		5.8%		
510 ≤ N ≤ 600		13		4.4%		
630 ≤ N ≤ 900		12		4.1%		
804 ≤ N ≤ 1,300		14		4.8%		
1,450 ≤ N ≤ 2,414		10		3.4%		
2,486 ≤ N ≤ 4,140		13		4.4%		
≥ 6,000		6		2.0%		
Total		294		100.0%		
Number of arms and type of masking in randomized controlled trials (RCT)						
Arms	Trials	Masking				
		No	Single	Double	Triple	Quadruple
2	197	83	18	28	15	53
3	31	15	5	5	2	4
4	19	11	1	3	1	3
≥ 5	12	7	1	1	1	2
Total	259	116	25	37	19	62

Source: <https://ClinicalTrials.gov> at the US NIH on 20 April 2020.



Source: <https://ClinicalTrials.gov> at the US NIH on 20 April 2020.

Figure. Clinical studies and randomized controlled trials (RCT) on drugs potentially repurposable for COVID-19 identified in an international registry of clinical trials.

Survey results revealed that pharmacological interventions against COVID-19 generally pursue one of two distinct therapeutic goals: 1) to accelerate resolution and/or to prevent worsening of oligosymptomatic or mild COVID-19 infections (i.e., proactive prophylaxis) or 2) to relieve symptoms and to reduce mortality in severe infections and ARDS.

Drugs that effectively inhibit SARS-CoV-2 replication in humans are likely to be of benefit to patients with mild symptoms as well as to those with severe manifestations of COVID-19. Based on the pathophysiology of COVID-19 pneumonia and ARDS<sup>10</sup>, it is plausible to think that drugs other than typically antiviral compounds, such as immunosuppressive and anti-inflammatory agents, might also be useful to alleviate the respiratory symptoms and to reduce disease fatality rate. Immunosuppression, on the other hand, is likely to facilitate viral proliferation thereby aggravating mild, oligo and asymptomatic infections. Physicians should be aware that risks of drug adverse events (AE) that might be tolerable for critically ill patients are not necessarily acceptable for those who exhibit only mild symptoms of COVID-19.

A recent report by the World Health Organization (WHO) estimated that approximately 80.1% of patients with laboratory confirmed COVID-19 infection had only mild to moderate symptoms and showed spontaneous resolution of the disease, while 13.8% developed ARDS and 6.1% had infections that progressed to a critical clinical condition (respiratory failure, septic shock and multiple organ dysfunctions)<sup>11</sup>.

Obviously, patients showing only mild symptoms of COVID-19 should not receive drugs that are capable of causing moderate to severe AE. In mild COVID-19 infections, depending on the drug toxicity profile, AE might eventually be worse than the disease. A different picture emerges when drugs are prescribed to treat severe and life-threatening manifestations of COVID-19.

In severely ill patients, one might presume that expected (but still undemonstrated) clinical benefits of a repurposable drug are likely to outweigh risks of AE. So far, there exists no approved treatment for COVID-19, nor are there sufficient data to recommend for or against the use of drugs outside of clinical trials<sup>12</sup>. In other words, there are no proven beneficial effects to support COVID-19-specific pharmacological interventions. Along this line, compassionate (or expanded) use of repositionable medicines for COVID-19 must be cautious and based on robust scientific evidence. Narrow margin-of-safety (MOS) medicines, for instance, must be avoided in oligosymptomatic or mild clinical presentations of the infection.

#### Antiviral agents

Clinical trials on drug repurposing for COVID-19 address a diversity of existing and experimental (new) antiviral drugs with distinct mechanisms of action, such as inhibition of viral protease - Lopinavir+Ritonavir (LOP+RIT), Darunavir, DRV, ASCO9<sup>13,14</sup>; RNA replicase - Favipiravir (FAV), Remdesivir (RDV)<sup>15,16,17</sup>; neuraminidase (OSV)<sup>1</sup>; RNA synthesis and mRNA capping (Ribavirin, RBV)<sup>18</sup>; and membrane fusion, a key step for enveloped viruses entry into cells (Umifenovir, UMV)<sup>19,20</sup> (Table 2). The boosted protease inhibitors form an integral part of the current ART for HIV infections. Guanosine analog inhibitors of RNA synthesis (RBV) are used in the treatment of respiratory syncytial virus (RSV) and hepatitis C virus (HCV), and a few other infections<sup>18,21</sup>. The remaining antiviral agents under investigation for COVID-19 (UMV and OSV) are predominantly used to treat influenza infections. It is of note that OSV and RBV had been used experimentally in 2003's outbreak of SARS. Poutanen et al.<sup>22</sup> reported that five of seven SARS Canadian patients treated with RBV improved with the therapy. However, since RBV-treated patients also received an array of other drugs, it is unclear whether RBV did in fact affect the clinical outcome<sup>22</sup>.





**Table 2.** Antiviral, antibiotic and antiparasitic drugs under clinical investigation (RCT trials) for the treatment of COVID-19. Information retrieved from *ClinicalTrials.gov* database (National Library of Medicine at the US NIH) on 20 April 2020.

Drug	Mode of action	Clinical target in COVID-19 trials	RCT masking/blinding <sup>18</sup>
<b>Antiviral agents</b>			
Favipiravir (FAV)	Inhibitor of viral RNA-dependent RNA polymerase (or RNA replicase). FAV was originally developed to treat influenza infections <sup>17</sup> .	Interventions targeted to unspecified (any) clinical manifestations, mild to moderate, or moderate to severe infections.	Open (n = 40, n = 100, n = 120, n = 150, n = 210, n = 320); S (n = 120); D (n = 100)
FAV + (LOP+RIT)		COVID-19	Open (n = 320)
Remdesivir (RDV)	Inhibitor of viral replicase. Development focused treatment of Ebola virus infections. Further laboratory tests showed promising activity against SARS and MERS <sup>18</sup> .	Interventions targeting mild, moderate or severe COVID-19 infections.	Open (n = 700, n = 1600, n = 3100, n = 6,000); D (n = 800); Q (n = 237, n = 308)
Umifenovir (UMV)	Broad-spectrum antiviral activity. UMV (or Arbidol) blocks membrane fusion, an essential step when enveloped viruses enter cells. Used to treat influenza in Russia and China <sup>20</sup> .	Interventions focusing on COVID-19 with clinical manifestations of pneumonia (confirmed by CT imaging). Prophylaxis/prevention of progression from mild to severe infections.	Open (n = 18, n = 380, n = 520); T (n = 40)
Darunavir (DRV)	Inhibitor of viral protease. DRV is generally combined with other drugs in HIV antiretroviral therapies (ART) <sup>13</sup> .	Interventions to treat COVID-19 patients with pneumonia.	Open (n = 30)
Lopinavir+Ritonavir (LOP+RIT)	Although both drugs are inhibitors of viral protease, RIT is a potent inhibitor of CYP3A4 and combined to lopinavir and other protease inhibitors as pharmacokinetic enhancer. This combination is part of antiretroviral (HIV) therapies (ART) <sup>13</sup> .	Interventions to treat COVID-19 hospitalized patients with mild and moderate to severe symptoms and/or pneumonia.	Open (n = 60, n = 80, n = 127, n = 150, n = 150, n = 160, n = 165, n = 440, n = 500, n = 520, n = 3,100); S (n = 400); T (n = 40, n = 40, n = 1,200); Q (n = 4,000)
Osetamivir (OST)	OST inhibits viral neuraminidases that cleave sialic acid in cell glycoproteins. Since glycoproteins help new virions to exit the cells, neuraminidase inhibition prevents the release of new viral particles. Some influenza strains became resistant to it <sup>4</sup> .	Interventions to treat Covi-19 patients with pneumonia.	Open (n = 320); S (n = 60, n = 400); D (n = 500)
ASC09	New HIV protease inhibiting compound (developed by Ascletics pharma) under clinical testing in HIV patients. The experimental drug ASC09F is a combination of ASC09 and ritonavir <sup>14</sup> .	Tested in COVID-19 patients with mild to moderate respiratory symptoms. Patients with severe respiratory symptoms were excluded.	Open (n = 160); S (n = 60)
Ribavirin (RBV)	Guanosine analog and nucleoside inhibitor that stops viral RNA synthesis and mRNA capping, thereby inhibiting viral replication. RBV is used to treat infections by Respiratory Syncytial Virus (RSV), hepatitis C and some hemorrhagic fever viruses. Activity against filoviruses (Ebola, Marburg) and flaviviruses (dengue, yellow fever) was shown to be poor <sup>18</sup> .	Hospitalized COVID-19 patients (moderate to severe infections). COVID-19 and ARDS.	Open (n = 127); D placebo-controlled (n = 340)
<b>Antibiotics</b>			
Carrimycin (CRM)	Macrolide antibiotic effective against gram-negative bacteria. CRM was effective in vitro against <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . It is predominantly used to treat upper respiratory tract infections caused by bacteria.	Interventions to treat patients with any clinical stratification of COVID-19, including mild as well as severe cases with ARDS.	Open (n = 520)
Azithromycin (AZM)	AZM binds to 50S subunit of bacterial ribosome thereby inhibiting translation of mRNA into protein and thus protein synthesis. It is widely used to treat a variety of bacterial infections and COPD (chronic obstructive pulmonary disease).	Intervention to treat hospitalized COVID-19 with moderate to severe symptoms including the ARDS.	Open (n = 160, n = 276, n = 405, n = 440, n = 500, n = 500, n = 600, n = 630); S (n = 75); D (n = 150, n = 900); T (n = 240); Q (n = 456, n = 2,271)
<b>Antiparasitic agents</b>			
Chloroquine (CQ)	CQ and its derivative HCQ are 4-aminoquinoline antimalarials. Both inhibit formation of hemozoin in the protozoa digestive vacuole leading to increased levels of free heme and parasite death. CQ and HCQ also present mild immunosuppressive action and are clinically used to treat rheumatic and auto-immune diseases. Both 4-aminoquinolines inhibited the replication of a variety of enveloped viruses (including coronaviruses) in cell culture assays <sup>24,24,25,26</sup> .	COVID-19 patients with any (unspecified) clinical presentation of the illness. Prevention: health care workers HIV+COVID-19; COVID-19 with comorbidities Mild COVID-19 Moderate to severe COVID-19	Open (n = 40, n = 210, n = 250, n = 400, n = 500); S (particip.) (n = 120); D (n = 55000) ✦; Q (n = 210, n = 440); CQ or HCQ for HIV+COVID-19, Open (n = 560); CQ or HCQ Open (n = 950)
Hydroxychloroquine (HCQ)		Interventions to treat mild, moderate and severe COVID-19, including pneumonia and ARDS. HCQ was also tested for proactive prophylaxis and prevention of progression from mild to severe clinical symptoms. COVID-19 outpatients; Prevention: exposed health care workers; exposed people. COVID-19 patients from a group at risk of complications;	Open (n = 30, n = 80, n = 150, n = 202, n = 300, n = 350, n = 400, n = 500, n = 700, n = 1,116, n = 1,200, n = 1,500, n = 1,550); S (n = 75, n = 530, n = 1,250, n = 2,486); D (n = 86, n = 400, n = 800, n = 850, n = 900, n = 1,300, n = 2,000); T (n = 100, n = 400, n = 440, n = 1,200, n = 1,660, n = 3,000, n = 15,000); Q (n = 58, n = 210, n = 334, n = 350, n = 400, n = 400, n = 440, n = 456, n = 500, n = 1,600, n = 2,700, n = 3,000, n = 3,500, n = 4,000).

continue



continuation

Nitazoxanide (NTZ)	Thiazolidine compound with broad spectrum anthelmintic and anti-protozoal activities. NTZ is used to treat infections by helminths and protozoa. In vitro studies indicated that NTZ inhibits replication of a variety of viruses. It blocks the maturation of influenza virus hemagglutinin at the post-translational stage. Repositioning clinical trials suggest that NTZ is useful to treat influenza infections <sup>41</sup> .	Interventions targeting COVID-19 (symptoms and illness severity unspecified). Uncomplicated COVID-19.	S (partic.) (n = 120) T (n = 600); Q (n = 50); NTZ vs HCQ: S (particip.) (n = 86)
Ivermectin (IVM)	Broad spectrum anti-parasitic drug used in veterinary and human medicine (onchocerciasis and other worms). In in vitro assays, IVM inhibited interaction between HIV virus integrase and importin and integrase nuclear import. In laboratory tests Ivermectin inhibited the replication of several viruses including SARS-CoV-2 <sup>42</sup> .	Interventions targeting COVID-19 (symptoms and infection severity unspecified). COVID-19	Open (n = 60); S (particip.) (n = 120); D (n = 50)
Niclosamide (NCL)	NCL is widely used against tapeworm (Cestoda) infestations. In tapeworms, NCL inhibits glucose uptake, oxidative phosphorylation and anaerobic metabolism. In vitro testing suggests that NCL inhibits replication of several viruses including coronaviruses <sup>43,44</sup> .	Interventions targeting treatment of COVID-19 (symptoms and illness severity unspecified).	S (partic.) (n = 120); Diltiazem+NCL: S (invest.) (n = 480)
Levamisole (LVM)	LVM is an anthelmintic drug. It was shown to possess immunoenhancing properties. LVM use as immunostimulant has been discouraged by serious adverse events such as neutropenia and agranulocytosis <sup>45,46</sup> .	Interventions focusing on patients with mild COVID-19. Exposed health care workers (prevention).	LVM: Open (n = 100) ♣; LVM vs HCQ/RIT+LOP: D (n = 30)

Source: <https://ClinicalTrials.gov> at the US NIH on 20 April 2020.

Diltiazem: Ca<sup>2+</sup> channel blocker used to treat high blood pressure, angina, and certain heart arrhythmias; ♣: preventive intervention (exposed health care workers); RCT: randomized controlled; SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome; MERS: Middle East Respiratory Syndrome; ART: antiretroviral therapies; HIV: Human Immunodeficiency Virus; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; FAV: Favipiravir; LOP: Lopinavir; RIT: Ritonavir; RDV: Remdesivir; UMY: Umifenovir; DRV: Darunavir; OST: Oseltamivir; RBV: Ribavirin; CRM: Carrimycin; AZM: Azithromycin; CQ: Chloroquine; HCQ: Hydroxychloroquine; NTZ: Nitazoxanide; IVM: Ivermectin; NCL: Niclosamide; LVM: Levamisole.

<sup>3</sup> Number of trial participants shown in brackets (n=); open: no masking; single blinded (participant or outcomes assessor); D: double blinded (participant and investigator or investigator and assessor); T: triple blinded (participant, care provider and investigator); Q: quadruple blinded (participant, care provider, investigator and outcomes assessor). <sup>4</sup> These examples of RCT studies are illustrative but not necessarily exhaustive. Sometimes the tested pharmacological intervention is a combination therapy (2 or more drugs) rather than a monotherapy.

Among the tested antivirals, RDV is perhaps researchers' best guess in an effective anti-COVID-19 drug, and, therefore, there is a great deal of expectation regarding the results of ongoing clinical trials. In *in vitro* assays, RDV strongly inhibited replication of SARS-CoV-1 and MERS-CoV viruses in several cell lines<sup>23,24</sup>. Furthermore, data from a cohort of patients hospitalized for severe COVID-19 who had received RDV in a compassionate-use basis, indicated that 36 (68%) drug-treated patients showed a clear-cut clinical improvement<sup>25</sup>. Early results (29 April 2020) of an ongoing US NIH-sponsored large (> 1,000 participants) placebo-controlled randomized controlled trial (RCT) suggested that RDV cut recovery time for hospitalized COVID-19 patients by four days, or 31% (i.e., about 11 days in RDV-treated against 15 days in the placebo group)<sup>26</sup>. A nonsignificant reduction in death rate (8% in RDV-treated patients against 11% in the placebo group) was also noted. Although these preliminary figures suggest a relatively modest clinical benefit, they were enthusiastically celebrated as a first reliable clinical indication of efficacy of a COVID-19 drug and a "proof-of-concept"<sup>27a</sup> regarding this antiviral mode of action for SARS-CoV-2.

#### Antibiotics

It is hard to see the rationale behind the clinical trials on the potential benefits of macrolide antibiotics such as clarithromycin (CRM) and azithromycin (AZM) in COVID-19 pneumonia. Antibiotics are known to be ineffective against viruses and their use for treatment or prevention of acute viral infections of

the (lower and/or upper) respiratory tract is not only unnecessary but also inappropriate<sup>27,28,29</sup>. The most recently issued UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines recommend "not to offer an antibiotic for treatment or prevention of pneumonia if COVID-19 is likely to be the cause and symptoms are mild"<sup>30</sup>. In theory, use of antibiotics in patients with a diagnosis of COVID-19 pneumonia might have one of three explanations: physicians' uncertainty about the viral etiology of the pneumonia, to prevent a bacterial secondary infection if immunosuppressive agents are employed as adjunct therapies, or a difficulty in ruling out the co-existence of viral and bacterial infections what considerably worsens the prognosis of critically ill patients<sup>31,32,33</sup>.

#### Antiparasitic agents

##### Antimalarials

An array of antiparasitic drugs with putative antiviral activity (found in *in vitro* assays) are under investigation in COVID-19 clinical trials. The most well-known potentially repurposable drugs are the old antimalarials chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ) (Table 2). The hypothesis that CQ and HCQ might be useful to treat SARS-CoV infections can be traced back to 2003<sup>34</sup>. Based on the reports that CQ inhibited replication of enveloped RNA virus, Savarino et al.<sup>35</sup> proposed that it could be useful to treat the disease caused by SARS-CoV, a positive-stranded RNA virus. Further *in vitro* studies in African green



**Table 3.** Immunomodulators, anti-inflammatory and miscellaneous drugs under evaluation (RCT trials) for the treatment of COVID-19 and the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). From *ClinicalTrials.gov* (US NIH) accessed on 20 April 2020.

Drug	Mode of action	Clinical target in COVID-19 trials	RCT masking status <sup>§</sup>
<b>Immunomodulators and Anti-inflammatory agents</b>			
Siltuximab	Anti-IL-6 chimeric monoclonal antibody.	COVID-19 Acute Respiratory Failure, cytokine release syndrome Hospitalized with Pneumonia - ICU	Open (n = 200, n = 342)
Tocilizumab	Anti IL-6 receptor human monoclonal antibody.	COVID-19 Acute Respiratory Failure, cytokine release syndrome.	Open (n = 24, n = 150, n = 228, n = 273, n = 276, n = 310, n = 342, n = 398); D (n = 330)
Leronlimab (PRO 140)	Antibody against chemokine CCR5 receptor on T lymphocytes. Used to treat HIV infections <sup>92</sup> .	Severe or critical COVID-19 patients	Q (n = 75, n = 390)
Piclidenoson	Anti-inflammatory A3 adenosine receptor agonist (A3AR) <sup>93</sup> .	Confirmed COVID-19 admitted to hospital	Open (n = 40)
Thymosin B4	Hormone from the thymus. It stimulates T cells production - Thymosin Beta 4 possibly decreases mortality in sepsis via the regulation of actin and other anti-inflammatory properties <sup>94</sup> .	COVID-19 severe pneumonia associated with lymphocytopenia	S (particip.) (n = 120)
PD-1 antibody	PD-1 is expressed on activated T cells and PD-1-related blockage is believed to decrease mortality in sepsis <sup>93,94</sup> .		
Naproxen	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), non-selective Cox1 and Cox2 inhibitors.	Critically-ill COVID-19 patients	Open (n = 584)
Ibuprofen		Severe COVID-19 patients with ARDS	D (n = 230)
Methylprednisolone	Agonist of glucocorticoid receptor (GR) with immunosuppressant and anti-inflammatory action.	COVID-19 admitted to hospital	Open (n = 80, n = 200, n = 310); S (n = 84, n = 100, n = 500); Q (n = 420)
Sirolimus	Rapamycin. Macrolide, inhibitor of cytokines transcription and synthesis.	COVID-19 patients with pneumonia admitted to hospital	D (n = 30)
Thalidomide	Mode of Action not entirely clear, reduction of TNF $\alpha$ and anti-inflammatory immunomodulating actions <sup>94,95</sup> .	Moderate COVID-19	Q (n = 40, n = 100)
IFN- $\beta$ 1a or IFN- $\beta$ 1b	INF- $\beta$ regulates the expression of genes through the classical JAK/STAT and other pathways. Antiviral, antiproliferative and immunomodulatory activities on numerous cell types <sup>95</sup> .	COVID-19 with SpO $_2$ $\leq$ 88% Respiratory Rate $\geq$ 24 COVID-19 with SpO $_2$ $\leq$ 93% OR respiratory rate $\geq$ 24 COVID-19 with ARDS	Open (n = 60, n = 80, n = 125, n = 3,100); T (n = 40, n = 40)
Pegylated INF- $\lambda$	Compared to IFN- $\beta$ , IFN- $\lambda$ has a restricted cell response pattern and causes less adverse effects <sup>96</sup> .	COVID-19	Open (n = 20); S (particip.) (n = 164)
Colchicine	Tubulin disruption, inhibition of neutrophil chemotaxis, adhesion and mobilization, inhibition of inflammasomes and IL-1 $\beta$ processing and release <sup>96</sup> .	COVID-19	Open (n = 102, n = 180, n = 310, n = 2,500); S (n = 600)
Tetrandrine	Ca $^{2+}$ channel blocker, anti-inflammatory <sup>99</sup> .	Mild and severe COVID-19 pneumonia	Open (n = 60)
Budesonide	Budesonide is an agonist of glucocorticoid receptors used in COPD and asthma.	COVID-19	S (particip.) (n = 120); D (n = 30)
Dexamethasone	Agonist of glucocorticoid receptor (GR) with immunosuppressant and anti-inflammatory action.	COVID-19 with ARDS	Open (n = 200, n = 290); S (n = 122); Q (n = 550)
Fingolimod	Fingolimod is a sphingosine-1-phosphate receptor modulator, which sequesters lymphocytes in lymph nodes. Used to treat Multiple Sclerosis <sup>90</sup> .	Severe COVID-19 pneumonia	Open (n = 30)*
CD24Fc	Antibody-Cytokine Fusion Protein. It represses inflammation caused by tissue damage while preserving innate immune response to pathogens.	Severe hospitalized COVID-19 patients	Q (n = 230)
Ruxolitinib	Janus kinase (JAK) inhibitor selective for JAK1 and JAK2 thereby blocking cytokine signalling <sup>91</sup> .	COVID-19 patients with respiratory symptoms and/or hypoxia (Sp O $_2$ < 93%)	Open (n = 94)
<b>Miscellaneous agentes</b>			
Verapamil	Ion channel blockers; Amiodarone blocks voltage gated potassium (KCNH2) and voltage gated calcium channels (CACNA2D2). Verapamil blocks Ca $^{2+}$ channel. Both drugs inhibited (cell culture) Filoviridae viruses (Ebola, Marburg) cell entry <sup>77</sup> .	Hospitalized symptomatic COVID-19 patients with oxygenation index (PaO2 in mmHg / FIO2) > 200	S (outcome assess.) (n = 804)
Amiodarone			
Tranexamic acid (TXA)	Antifibrinolytic drug used to prevent/control post surgical or traumatic bleeding <sup>71</sup> .	COVID-19 in patients recently admitted to the hospital	Q (n = 60, n = 100)

continue



continuation

Defibrotide	Mixture of single-stranded oligonucleotides Antithrombotic/ fibrinolytic. It protects the cells lining blood vessels and prevents blood clotting <sup>69,70</sup> .	Hospital in patients with SARS-CoV-2 infection with clinical status grade 4, 5 or 6 according to the WHO classification	D (n = 120)
Losartan	Selective, competitive angiotensin II receptor type 1 (AT <sub>1</sub> ) antagonist, antihypertension drug.	COVID-19 patients admitted to hospital.	Open (n = 200, n = 10,000); S (n = 500); Q (n = 200, n = 580, n = 4,000)
Stopping ACEI / ARB	Testing a hypothesis that discontinuation of ACEI or ARB therapy would be of benefit in COVID-19.	COVID-19 symptomatic patients	Open (n = 554, n = 2,414); S (n = 152, n = 208, n = 215)
RhACE2 Ab	Antibody Recombinant human angiotensin-converting enzyme 2.	COVID-19 patients admitted to hospitals	D (n = 200)

Source: <https://ClinicalTrials.gov> at the US NIH on 20 April 2020.

<sup>5</sup> Number of trial participants shown in brackets (n =); open: no masking; S: single blinded (participant or outcomes assessor); D: double blinded (participant and investigator or investigator and assessor); T: triple blinded (participant, care provider and investigator); Q: quadruple blinded (participant, care provider, investigator and outcomes assessor).

<sup>6</sup> These examples of RCT studies are illustrative but not necessarily exhaustive. Sometimes the tested pharmacological intervention is a combination therapy (2 or more drugs) rather than a monotherapy. \* non randomized allocation

monkey kidney (Vero) cells showed that CQ and HCQ changed terminal glycosylation of the cellular receptor Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) and spike proteins thereby blocking SARS-CoV cell infection at entry and post-entry stages<sup>24,36</sup>. Moreover, both antimalarials also have (mild) immunosuppressive properties and had been successfully repurposed for treatment of rheumatic and auto-immune diseases. Therefore, CQ and its derivative HCQ may have a dual therapeutic effect because one of the distinctive features of the pathophysiology of COVID-19 pneumonia (and ARDS) involves a massive release of cytokines (cytokine storm) leading to lung hyperinflammation<sup>10</sup>. The combined action on two disease-related targets, i.e., inhibition of virus replication (demonstrated *in vitro*) and immunosuppressive/anti-inflammatory action (shown in humans), could potentially make CQ and HCQ unique drugs for severe COVID-19. The severe and life-threatening adverse effects of CQ and HCQ (e.g., retinopathy and irreversible vision loss, cardiac arrhythmias, cardiomyopathy, hearing deficits and tinnitus, shortness of breath, mental disturbances and others) and the narrow margin of safety, however, are a hurdle for their widespread use, particularly to treat the less severe cases of COVID-19<sup>24</sup>.

Results from a recently completed small study (pilot open-label RCT) involving 30 patients with confirmed COVID-19 showed no discernible difference in clinical improvement between patients treated with HCQ and those who received conventional therapy only<sup>37</sup>. This study has a number of methodological shortcomings and it is definitely underpowered to evaluate the effectiveness and safety of HCQ for COVID-19.

An observational study (published on 7 May 2020) compared the clinical outcomes in 811 COVID-19 patients who received HCQ with those in COVID-19 (unmatched) patients who did not. A Cox proportional-hazards regression model analysis showed that HCQ was not associated with a significantly higher or lower risk of intubation or death (hazard ratio: 1.04, 95% CI: 0.82 to 1.32)<sup>38</sup>. Results from this observational investigation do not support the use of CQ/HCQ in COVID-19 patients. Nonetheless, owing to the inherent limitations of studies with an observational design (e.g., unmeasured/uncontrolled confoundings and bias) this investigation is not sufficient to ascertain whether or not HCQ

is in fact of benefit for COVID-19 patients. Patients treated with HCQ, for instance, might have been those with the most severe manifestations of COVID-19 and poorest prognosis.

The antiviral activities of CQ and HCQ in humans, and their effectiveness in the treatment of COVID-19 and ARDS remain to be proven by large, randomized and placebo-controlled studies with masking and concealment of allocation.

Facing a widespread prescription of HCQ and CQ for COVID-19 patients, on April 24<sup>th</sup> 2020, the US Food and Drug Administration (FDA) issued a warning that it had received reports of serious heart-related adverse events and death in patients with COVID-19 receiving hydroxychloroquine and chloroquine, either alone or combined with azithromycin or other QT prolonging medicines. These adverse events included QT interval prolongation, ventricular tachycardia and ventricular fibrillation, and in some cases, death.

FDA authorized (*Emergency Use Authorization*) CQ-HCQ temporary use only in hospitalized patients with COVID-19 when clinical trials are not available or participation is not feasible<sup>39</sup>. Along the same line, the Brazilian Ministry of Health and National Agency of Sanitary Surveillance (Anvisa) had authorized (on March 27<sup>th</sup>, 2020) use of CQ and HCQ (strictly under medical prescription) for patients with the most severe manifestations of COVID-19<sup>40,41</sup>.

#### Anthelmintics

Clinical trials on the repurposing of some anthelmintics (Nitazoxanide, NTZ; Ivermectin, IVT; Niclosamide, NCL) for COVID-19 seem to be based on *in vitro* data showing that these compounds inhibit replication of a variety of viruses in cell culture assays. NTZ, for instance, was active in cell culture assays against a broad range of influenza A and B, as well as other RNA and DNA viruses, such as RSV, parainfluenza, coronavirus, rotavirus, norovirus, hepatitis B and C viruses, dengue, yellow fever, Japanese encephalitis and HIV<sup>42</sup>. Likewise, in *in vitro* tests, IVM inhibited the replication of a broad range of viruses (dengue, West Nile virus, HIV, simian SV-40, influenza and others) and strongly repressed SARS-CoV-2 virus replication in Vero-h5LAM



cells<sup>43</sup>. Also in *in vitro* assays, NCL proved to be a potent inhibitor (nanomolar to micromolar range) of replication of SARS-CoV, MERS-CoV, zika virus, hepatitis C virus and human adenovirus<sup>44</sup>. NCL had been reported to be active (*in vitro*) against SARS-CoV at concentrations as low as 1.56  $\mu\text{M}$  in 2003<sup>45</sup>.

Contrasting to a direct inhibition of viral replication by NTZ, IVM and NCL, the hypothesis that Levamisole (LVM) could be useful in the prophylaxis and therapy of viral infections is based on its putative immuno-stimulant properties<sup>46</sup>. Several clinical trials (as to 1980) showed no benefit from LVM as compared to placebo in the treatment of herpes simplex virus recurrent infections<sup>46,47,48</sup>. A recent study in piglets, however, indicated that LVM could be useful to prevent intestinal damage in porcine rotavirus diarrhoea<sup>49</sup>. At any rate, the scientific evidence supporting the conduction of clinical trials of LVM for COVID-19 is poor. Moreover, the use of LVM as anthelmintic and/or immunomodulator has been discouraged by their immunotoxic side effects and induction of agranulocytosis and neutropenia<sup>50</sup>. A number of cases of agranulocytosis have been reported in users of LVM-tainted cocaine<sup>51</sup>.

#### Immunomodulators and anti-inflammatory agents

Since COVID-19 may elicit massive release of cytokines and pulmonary hyperinflammation, the use of immunosuppressive and anti-inflammatory drugs as adjuvant therapies could be expected<sup>10,52</sup>. Immunosuppression, however, might be a double-edged sword in these cases. Although it is likely to suppress the massive cytokine release syndrome and to mitigate lung inflammation, it may also facilitate viral proliferation, if it is not combined with effective antiviral therapy. Along this line, the open research questions are: how effective the tested anti-inflammatory interventions (with or without concomitant antiviral therapy) are in COVID-19 pneumonia, which is the most effective and safe immunosuppressive and/or anti-inflammatory compound and at which dosage regimen does it produce the best overall clinical response?

As shown in Table 3, a multiplicity of immunosuppressive drugs or therapies have been used to reverse the cytokine release syndrome in COVID-19 trials. The tested immunomodulating and/or anti-inflammatory drugs cover a broad range of compounds and modes of action such as classical glucocorticoids or agonists of glucocorticoid receptor (dexamethasone, methylprednisolone, budesonide), biologicals including some of the newest ones (anti-IL-6 monoclonal antibodies tocilizumab and siltuximab, the antibody against CCR5 receptors on T-lymphocytes leronlimab<sup>53</sup>, and an antibody against cytokine fusion protein CD24Fc), ruxolitinib (Janus kinase JAK1 and JAK2 selective inhibitor and blocker of cytokine signalling)<sup>54</sup>, thalidomide (inhibitor of production of TNF- $\alpha$  and activation of NF- $\kappa$ B)<sup>55,56</sup>, colchicine (tubulin disruption, inhibition of neutrophil chemotaxis, adhesion and mobilization, inhibition of inflammasomes and IL-1 $\beta$  processing and release)<sup>57</sup>, sirolimus (a macrolide inhibitor of cytokines transcription and synthesis)<sup>58</sup>, piclidenoson (A3 adenosine receptor agonist)<sup>59</sup>, tetrandrine (Ca<sup>2+</sup> channel blocker anti-inflammatory)<sup>60</sup> and non-steroidal antiinflammatory agents which are

nonselective inhibitors of Cox1 and Cox2 (naproxen, ibuprofen, aspirin). Another immunosuppressive drug tested for COVID-19 is fingolimod, a sphingosine-1-phosphate receptor modulator, which sequesters lymphocytes in lymph nodes, preventing them from contributing to autoimmune reactions. It is mostly used to treat the relapsing form of multiple sclerosis<sup>61</sup>. It is of note that fingolimod-mediated immunodepression has been reported to enhance risks of viral, fungal and bacterial infections, and concerns have been raised regarding influenza infections, reactivation of herpes and varicella-zoster as well as John Cunningham virus, a polyomavirus related to the Progressive Multifocal Leukoencephalopathy<sup>62</sup>.

A RCT study (NCT04268537) was designed to investigate whether treatment with thymosin or with PD-1 antibody would attenuate lung injury and improve prognosis of COVID-19 patients with respiratory failure and lymphocytopenia. Thymosin B4 (a hormone from thymus) stimulates T-lymphocyte production and it is thought to possibly decrease mortality in sepsis via regulation of actin expression and anti-inflammatory actions<sup>63</sup>. Programmed Cell Death Ligand 1 protein (PD-1) is expressed on activated T-cells and PD-1-related blockage (PD-1 antibody) is believed to potentially decrease mortality in sepsis as well<sup>64,65</sup>. This research on the possible beneficial effects of thymosin or PD-1 antibody on critically ill COVID-19 patients seems to be based on the notion that sepsis is often secondary to excessive inflammatory response syndrome and that PD-1 and PDL-1 are key mediators of T-cell depletion in sepsis<sup>64,65</sup>.

Moreover, two cytokines (interferons) playing a key role in innate immunity and control of viral infections, i.e., Interferon-lambda (IFN- $\lambda$ ) and Interferon beta (INF-B), were tested in COVID-19 patients as well. INF-B regulates the expression of a plethora of genes through the classical JAK/STAT and other pathways thereby eliciting antiviral, antiproliferative and immunomodulatory activities on numerous cell types. It is used to treat hepatitis C infection, multiple sclerosis and other conditions<sup>66</sup>. While acting on the control of viral infections (e.g., chronic hepatitis C) and also establishing a robust innate immunity against cancer, IFN- $\lambda$  has a restricted cell response pattern and thus it was associated with fewer AE<sup>67</sup>. It has been proposed that administration of pegylated IFN- $\lambda$  in influenza infections improves respiratory function and survival by reducing overabundance of neutrophils in the lungs. A recent study<sup>68</sup>, however, called attention on the fact that IFN- $\lambda$ , by decreasing neutrophil motility, may impair bacterial clearance during influenza superinfection and by doing this it might increase the likelihood of a secondary bacterial pneumonia.

#### Miscellaneous drugs

The use of drugs from a variety of other pharmacological classes are also being tested in COVID-19 clinical trials.

#### Antifibrinolytics and antithrombotic agents

There have been several reports of strong associations between elevated levels of D-dimer (being a degradation product of



cross-linked fibrina, D-dimer reflects blood clot formation and its subsequent fibrinolysis) and poor prognosis in COVID-19 and, therefore, thrombotic complications (e.g., venous thromboembolism, disseminated intravascular coagulation, thrombosis) are a cause for deep concern<sup>69</sup>. Within this context, use of antithrombotic and fibrinolytic drugs (e.g., defibrotide) or heparin-like anticoagulants (e.g., enoxparin, a low molecular heparin) may be necessary to prevent thromboembolism, particularly, if levels of D-dimer are high<sup>69,70,71</sup>. The rationale for COVID-19 trials investigating the benefits of tranexamic acid (TXA), an antifibrinolytic agent used to prevent or control post-surgical or posttraumatic bleeding<sup>72</sup>, however, is not so obvious. One trial of TXA in COVID-19 is based on a hypothesis that an endogenous protease plasmin acts on SARS-CoV-2 cleaving a newly inserted furin site in the virus S protein portion, what could (theoretically) increase its infectivity and virulence (see trial NCT04338126 in [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)). If so, the suppression of conversion of plasminogen to plasmin by TAX could blunt this process thereby decreasing the infectivity and virulence of SARS-CoV-2 in infected patients. Even though this hypothesis sounds plausible, nonclinical empiric evidence to adequately support it is missing.

#### *Inhibitors of angiotensin-converting enzyme and angiotensin receptor blockers*

Two apparently conflicting pharmacological interventions on the renin-angiotensin system are under investigation in distinct COVID-19 trials. A quadruple-blinded RCT trial evaluates whether administration of losartan, a selective competitive angiotensin II receptor (AT<sub>1</sub>) blocker (a drug widely used for hypertension), might be beneficial for patients infected by COVID-19. A second RCT (single-blinded) study investigates whether discontinuation of chronic treatment with inhibitors of angiotensin-converting enzyme 2 (ACEI), or with angiotensin-2 receptor blockers (ARB), could improve outcomes in symptomatic SARS-CoV-2-infected patients. Both experimental interventions are ultimately based on the observation that SARS-CoV-2 uses angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as the receptor binding domain for its spike protein<sup>73,74</sup>. Thus, it is believed that angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is likely to be a functional receptor for SARS-CoV-2 to enter host target cells.

Experimental studies showed that continued treatments with ARB, as losartan, or ACEI, as captopril and enalapril, upregulate the expression of ACE2 receptors and theoretically might increase the morbidity and mortality of COVID-19<sup>75</sup>. However, studies in mice also indicated that, paradoxically, ARB could also have a protective effect against COVID-19 pneumonia and ARDS because ARB prevented aggravation of lung injury in mice infected with a similar virus (SARS-CoV-1 involved in 2002-2003 outbreak)<sup>75,76,77</sup>. It should be pointed out that, to date, there is no clinical or experimental indication that ARB or ACEI either increase the susceptibility to SARS-CoV-2 or aggravate the severity of clinical outcomes of COVID-19.

Also, based on this notion, another trial investigates the effectiveness of a recombinant antibody against human angiotensin-converting

enzyme 2 (rhACE2) to block SARS-CoV-2 entry into cells and to inhibit viral replication in COVID-19 patients.

#### *Antiarrhythmics*

The antiarrhythmic drugs (ion channel blockers) verapamil and amiodarone were reported to block Filoviridae (e.g., Ebola and Marburg viruses) cell entry in cell culture tests<sup>78</sup>. Based on the foregoing non-clinical evidence, a clinical trial is in progress to investigate whether they are effective against SARS-CoV-2 as well (Table 3).

#### *Mucolytics and bronchodilators*

Mucolytics as bromhexine and compounds that decrease the resistance in the respiratory airway, thereby increasing airflow to the lungs (e.g., long-acting selective B<sub>2</sub>-adrenergic agonists, as formoterol), are commonly used to treat pulmonary obstructive conditions such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and others<sup>79,80</sup>. The therapeutic potential of bromhexine and formoterol as well as that of inhaled nitric oxide (NO), a reported selective pulmonary vasodilator<sup>81</sup>, were tested in COVID-19 patients.

#### *Traditional Chinese Medicine and other interventions*

A few RCT COVID-19 trials investigate the effectiveness of traditional chinese medicine (TCM) remedies as adjunct therapies to the standard of care. A variety of other modern medicine drugs are under investigation for COVID-19 as well. Serine protease inhibitors (camostat mesylate and nafamostat mesylate) are under clinical testing for COVID-19. Serine protease inhibitors exhibit anti-inflammatory activity (through blockage of NF-κB signalling pathways), anticoagulant, anticancer and potential antiviral (against Ebola virus) properties<sup>82,83,84</sup>. Diuretics (spironolactone), symvastatin (inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, a cholesterol-lowering statin), nintedanid (intracellular tyrosine kinase inhibitor used to slow progression of idiopathic pulmonary fibrosis), thyroid hormone T3 (triiodothyronine), high doses of vitamins D and C, deferoxamine (medication that binds iron and aluminium in the blood and enhance their elimination via urine), cobicistat (potent inhibitor of CYP3A subfamily enzymes; although lacking antiviral activity, cobicistat is combined to anti-HIV compounds to slow down their clearance)<sup>85</sup> and vagezepant (a small molecule calcitonin gene-related peptide-CGRP-receptor antagonist used in the treatment of migraine)<sup>86,87</sup>. Manufacturers of vagezepant have claimed that their drug might mitigate lung hyperimmune response in COVID-19 and thus this hypothesis is under investigation in a study (by intranasal route) in hospitalized patients requiring supplemental oxygen.

#### **Strengths and weaknesses of COVID-19 drug trials**

As aforementioned, this analysis of clinical trials, addressing drugs potentially repurposable for COVID-19, covers only studies involving more than one arm and that are randomized and controlled. Information available on the [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) registry



database is rather limited and does not allow in depth and meticulous evaluations of the design and methodological quality of the study. Nonetheless, in a first-round to separate the wheat from the chaff, to keep only the wheat, we examined some study-design key features such as masking, type of comparators and number of participants. Of 294 included trials, 150 (51.0%) were open label (no masking) studies and 26 (8.8%) were single-blinded (participant, investigator or assessor only), so that only 40.1% seemed to have been properly masked (i.e., double-, triple- or quadruple-blinded) (Table 1). Open label studies and those with insufficient or inadequate masking and concealment of randomization entail a high risk of bias. Since under these study conditions clinical outcomes are likely to be influenced by investigators' and or participants' expectations, these not adequately blinded approaches do not yield robust evidence on drug effectiveness and safety. Another drawback of most controlled clinical trials of drugs for COVID-19 is the type of comparator chosen by investigators. Whenever there is no proven effective treatment for the disease (i.e., there is no "active" comparator), trials are expected to be placebo-controlled. Many included studies, however, used standard of care (no intervention arm) with no placebo for the drug as the inactive comparator. Even worse is to compare the intervention under testing with another drug of undemonstrated effectiveness against COVID-19 (e.g., chloroquine/hydroxychloroquine). Therapies of unproven efficacy are by no means suitable "active" comparators for a drug monotherapy or a drug combination under testing. In the set of clinical trials examined in this study, the "standard of care" or no intervention arm at times included drugs of unproven or questionable efficacy for COVID-19.

Adequate sample size estimation in clinical trials is crucial for the robustness of the evidence on drug efficacy and safety for a given therapeutic indication. As shown in Tables 2 and 3, sample sizes of COVID-19 trials ranged from a couple of tenths to thousands. The *ClinicalTrials.gov* registry data did not provide study-design details needed for examining the adequacy of the estimated trial sample size. However, some of the studies enrolled so few participants that they are definitely underpowered to produce any robust evidence of drug effectiveness and safety in COVID-19 patients.

In summary, notwithstanding the multiplicity of clinical studies of medications for COVID-19, only a minority of them (RCT), which are sufficiently large, randomized, placebo-controlled and designed with masking and concealment of allocation, are likely to yield robust evidence on potential benefits for infected patients.

#### Ethical issues

Ethically, there is a great divide between conducting expeditiously clinical studies on drug effectiveness (and safety) and rushing into trials in COVID-19 patients without a plausible hypothesis and appropriate evidence of safety. The COVID-19 health emergency is by no means a *carte blanche* for neglecting the ethical standards for clinical research.

An article by Emanuel et al.<sup>88</sup> listed seven conditions that need to be met to make ethical a clinical trial. The analysis of registered study protocols led to the conclusion that at least two of these conditions (scientific validity and favourable risk-benefit ratio) are not fully met in most COVID-19 clinical trials. As explained in the previous section, many trials on drugs for COVID-19 suffer from methodological shortcomings that weaken their power to demonstrate that the drugs are effective and safe for this disease. For instance, trials not testing a clear and scientifically founded hypothesis that are poorly designed (e.g., single arm, nonrandomized, open label) and do not have enough power to definitely respond the research question, do not meet scientific validity requirements. Moreover, of particular concern is the apparently unfavorable drug risk-benefit ratio in several of planned and ongoing trials. This is illustrated by some trials of CQ and HCQ in COVID-19. Both are drugs with narrow MOS that may cause serious AE such as irreversible vision loss, cardiac arrhythmias and death. Since most COVID-19 patients (80.0%) are oligosymptomatic achieving spontaneous cure within two weeks and antiviral activity of these antimalarials in humans remains unproven, it is fair to think that risk-benefit ratio of CQ/HCQ in preventive (prophylactic) intervention trials is unfavorable. For mild COVID-19 patients, risks of severe adverse effects would certainly outweigh the potential health benefits of disease prevention or treatment, even if CQ/HCQ were in fact effective antiviral drugs.

#### CONCLUSIONS

Ongoing and planned clinical trials of drug repurposing for COVID-19 address the primary treatment of the disease (inhibitors of viral replication) as well as adjunct therapies for resolution of hyperinflammation in pneumonia and thromboembolism associated with SARS-CoV-2 infection.

So far, no antiviral pharmacological intervention has proved to be effective against SARS-CoV-2 in humans. Virtually all existing antiviral compounds, and a multiplicity of modes of action which work against other viruses are under investigation. Antiparasitic drugs which inhibited viral replication in cell culture assays and new SARS-CoV-2 specific modes of action (e.g., rhACE2, TXA) are being tested as well.

As far as adjunctive immunomodulatory, anti-inflammatory and antithrombotic therapies are concerned, a number of drugs with different pharmacological targets are being used and tested in clinical trials mostly in severe cases of COVID-19. Strictly speaking, most of these drugs are not being repurposed for COVID-19, because their therapeutic effectiveness (e.g., glucocorticoids and others) has already been demonstrated for inflammation and thromboembolism in a wide variety of diseases and medical conditions and it is fair to assume that they shall work in COVID-19 infection complications as well. Collectively, the outcomes of these trials are expected to contribute to find out the best timing for the intervention, the most effective and safe drugs and dose regimens to be used, and to evaluate the relevance of the intervention for resolution



of severe COVID-19. Certainly, they will yield empiric information of value to update evidence-based clinical guidelines for COVID-19.

Finally, although a large number of clinical studies of drugs for primary treatment of COVID-19 are planned or in progress, only a minority of them are large, randomized and placebo-controlled trials with masking and concealment of allocation. Therefore, only a few of these studies are likely to produce robust clinical

evidence of antiviral drug efficacy and safety for dealing with COVID-19 pandemic. Five months or so after SARS-CoV-2 emergence as a deadly pandemic, antiviral drug therapy is more and more unlikely to “change the game” in a timely manner along this first wave of COVID-19. Effective and safe vaccines seem to be the best guess for the coming years. Currently, old and proven effective behavioral approaches such as social-distancing and quarantine continue to be public health scientists’ most powerful weapons to fight against the pandemic.

## REFERENCES

- Knobler S, Mahamoud A, Lemon S, Mack A, Sivitz L, Oberholtzer K, editors. Learning from SARS: preparing for the next disease outbreak. Washington: National Academies; 2004.
- Gensini GF, Yacoub MH, Conti AA. The concept of quarantine in history: from plague to SARS. *J Infect.* 2004;49(4):257-61. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.03.002>
- Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1363-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050740>
- McKimm-Breschkin JL. Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(Suppl 1):25-36. <https://doi.org/10.1111/irv.12047>
- Ebell MH. WHO downgrades status of oseltamivir. *BMJ.* 2017;358:j3266. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3266>
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014;348:1-2. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2545>
- Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess.* 2016;20(42):1-242. <https://doi.org/10.3310/hta20420>
- Saha M, Bhattacharya S. A brief overview on HIV infection, diagnosis and treatment. *Curr Top Med Chem.* 2019;19(30):2739-41. <https://doi.org/10.2174/156802661930200103091335>
- Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(1):41-58. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol.* 2020;1-7. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- World Health Organization - WHO. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). Brussels: World Health Organization; 2020[access 2020 Apr 25]. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr. 24. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009249>
- Lefebvre E, Schiffer CA. Resilience to resistance of HIV-1 protease inhibitors: profile of darunavir. *AIDS Rev.* 2008;10(3):131-42.
- Pharmaceutical Business Review Staff Writer. Ascletris receives IND approval for its HIV drug ASC09F. *Pharmaceutical Business Review News.* Apr 14, 2020[access 2020 May 4]. Available at: <http://www.prnewswire.com/news-releases/ascletis-receives-ind-approval-for-its-hivdrug-asc09f-301039297.html>
- Velkov T, Carbone V, Akter J, Sivanesan S, Li J, Beddoe T et al. The RNA-dependent-RNA polymerase, an emerging antiviral drug target for the hendra virus. *Curr Drug Targets.* 2014;15(1):103-13. <https://doi.org/10.2174/1389450114888131204163210>
- Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem.* 2020. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013679>
- Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, Sakamoto K, Smee DF, Barnard DL et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res.* 2009;82(3):95-102. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.02.198>
- Khalili JS, Zhu H, Mak NSA, Yan Y, Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J Med Virol.* 2020:1-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25798>
- Wang X, Cao R, Zhang H, Liu J, Xu M, Hu H et al. The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:1-7. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0169-8>
- Haviernik J, Štefánik M, Fojtiková M, Kali S, Tordo N, Rudolf I et al. Arbidol (umifenovir): a broad-spectrum antiviral drug that inhibits medically important arthropod-borne flaviviruses. *Viruses.* 2018;10(4):1-8. <https://doi.org/10.3390/v10040184>
- Clercq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):695-747. <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-15>





22. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1995-2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030634>
23. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396):1-20. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
24. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
25. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020:1-10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
26. Idrus AA. Gilead's remdesivir speeds COVID-19 recovery in first controlled trial readout, but it's no 'silver bullet'. Fierce Biotech. Apr 29, 2020[access 2020 Apr 20]. Available at: <https://www.fiercebitech.com/biotech/silver-bullet>
27. Hirschmann JV. Antibiotics for common respiratory tract infections in adults. *Arch Intern Med.* 2002;162(3):256-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
28. Shiley KT, Lautenbach E, Lee I. The use of antimicrobial agents after diagnosis of viral respiratory tract infections in hospitalized adults: antibiotics or anxiolytics? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(11):1177-83. <https://doi.org/10.1086/656596>
29. Krantz EM, Zier J, Stohs E, Ogimi C, Sweet A, Marquis S et al. Antibiotic prescribing and respiratory viral testing for acute upper respiratory infections among adult patients at an ambulatory cancer center. *Clin Infect Dis.* 2020;70(7):1421-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz409>
30. The National Institute for Health and Care Excellence - NICE. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community. NICE Guideline. Apr 26, 2020[access 2020 Apr 30]. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/NG165](http://www.nice.org.uk/guidance/NG165)
31. Boersma WG. Antibiotics in acute exacerbations of copd: the good, the bad and the ugly. *Eur Respir J.* 2012;40(1):1-3. <https://doi.org/10.1183/09031936.00211911>
32. Huckle AW, Fairclough LC, Todd I. Prophylactic antibiotic use in copd and the potential anti-inflammatory activities of antibiotics. *Respir Care.* 2018;63(5):609-19. <https://doi.org/10.4187/respcare.05943>
33. Cawcutt KA, Katil AC. Viral and bacterial co-infection in pneumonia: do we know enough to improve clinical care? *Crit Care.* 2017;21(1):1-2. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1592-y>
34. Paumgarten FJR, Delgado IF, Pittta LR, Oliveira ACAX. Chloroquine and hydroxychloroquine repositioning in times of COVID-19 pandemics, all that glitters is not gold. *Cad Saude Publica.* 2020;36(5):1-3. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00088520>
35. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003;3:722-7. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5)
36. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005;2:1-10. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
37. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci).* 2020;49(1):215-9. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
38. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020:1-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
39. US Food and Drug Administration - FDA. Hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19: drug safety communication: FDA cautions against use outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Washington: US Food and Drug Administration; 2020[access 2020 May 1]. Available at: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-drug-safety-communication-fda-cautions-against-use>
40. Ministério da Saúde (BR). Nota informativa Nº 5, de 26 de março de 2020. Uso da cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19. *Diário Oficial União.* 2020 mar 27.
41. Agência Brasileira de Vigilância Sanitária - Anvisa. Entenda a liberação de cloroquina e hidroxicloroquina. Notícias Novo Coronavírus. Mar 31, 2020[access 2020 May 2]. Available at: [http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?x=0&y=0&\\_3\\_keywords=cloroquina&\\_3\\_formDate=1441824476958&p\\_id=3&p\\_lifecycle=0&p\\_state=normal&p\\_mode=view&\\_3\\_groupId=0&\\_3\\_struts\\_action=%2Fsearch%2Fsearch&\\_3\\_cur=1&\\_3\\_format=](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?x=0&y=0&_3_keywords=cloroquina&_3_formDate=1441824476958&p_id=3&p_lifecycle=0&p_state=normal&p_mode=view&_3_groupId=0&_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&_3_cur=1&_3_format=)
42. Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res.* 2014;110:94-103. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.07.014>
43. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:1-4. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
44. Xu J, Shi PY, Li H, Zhou J. Broad spectrum antiviral agent niclosamide and its therapeutic potential. *ACS Infect Dis.* 2020;6(5):909-15. <https://doi.org/10.1021/acscinfed.0c00052>
45. Wu CJ, Jan JT, Chen CM, Hsieh HP, Hwang DR, Liu HW et al. Inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus replication by niclosamide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(7):2693-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.7.2693-2696.2004>



46. Russell AS. Use of levamisole in viral infections. *Drugs*. 1980;20:117-21. <https://doi.org/10.2165/00003495-198020020-00004>
47. Spruance SL, Krueger GG, MacCalman J, Overall Jr JC, Klauber MR. Treatment of recurrent herpes simplex labialis with levamisole. *Antimicrob Agents Chemother*. 1979;15(5):662-5. <https://doi.org/10.1128/aac.15.5.662>
48. Chi CC, Wang SH, Delamere FM, Wojnarowska F, Peters MC, Kanjirath PP. Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):1-73. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010095.pub2>
49. Chethan GE, De UK, Garkhal J, Sircar S, Malik YPS, Sahoo NR et al. Immunomodulating dose of levamisole stimulates innate immune response and prevents intestinal damage in porcine rotavirus diarrhea: a restricted-randomized, single-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *Trop Anim Health Prod*. 2019;51(6):1455-65. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-01833-1>
50. Johnson AG, Regal J. Immunotoxicity of immunotherapeutic agents. *Springer Semin Immunopathol*. 1985;8(4):347-59. <https://doi.org/10.1007/BF01857389>
51. Czuchlewski DR, Brackney M, Ewers C, Manna J, Fekrazad MH, Martinez A et al. Clinicopathologic features of agranulocytosis in the setting of levamisole-tainted cocaine. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(3):466-72. <https://doi.org/10.1309/AJCPQPQNBP5THKP1>
52. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188-95. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>
53. Miao M, Clercq E, Li G. Clinical significance of chemokine receptor antagonists. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(1):11-30. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1711884>
54. Wang A, Singh K, Ibrahim W, King B, Damsky W. The promise of JAK inhibitors for treatment of sarcoidosis and other inflammatory disorders with macrophage activation: a review of the literature. *Yale J Biol Med*. 2020;93(1):187-95.
55. Sampaio EP, Carvalho DS, Nery JAC, Lopes UG, Sarno EM. Thalidomide: an overview of its pharmacological mechanisms of action. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2006;5(1):71-7. <https://doi.org/10.2174/187152306775537337>
56. Yasui K, Kobayashi N, Yamazaki T, Agematsu K. Thalidomide as an immunotherapeutic agent: the effects on neutrophil-mediated inflammation. *Curr Pharm Des*. 2005;11(3):395-401. <https://doi.org/10.2174/1381612053382179>
57. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine: update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):341-50. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.013>
58. Kahan BD. Sirolimus: a comprehensive review. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(11):1903-17. <https://doi.org/10.1517/14656566.2.11.1903>
59. Silverman MH, Strand V, Markovits D, Nahir M, Reitblat T, Molad Y et al. Clinical evidence for utilization of the A3 adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis: data from a phase II clinical trial. *J Rheumatol*. 2008;35(1):41-8.
60. Li DG, Wang ZR, Lu HM. Pharmacology of tetrandrine and its therapeutic use in digestive diseases. *World J Gastroenterol*. 2001;7(5):627-9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v7.i5.627>
61. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: implications for screening, prophylaxis, and management. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(8):1-8. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy174>
62. D'Amico E, Zanghi A, Leone C, Tumani H, Patti F. Treatment-related progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: a comprehensive review of current evidence and future needs. *Drug Saf*. 2016;39(12):1163-74. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0461-6>
63. Belsky JB, Rivers EP, Filbin MR, Lee PJ, Daniel C, Morris DC. Thymosin beta 4 regulation of actin in sepsis. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(Suppl. 1):193-7. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1448381>
64. Zhang Q, Qi Z, Liu B, Li CS. Programmed cell death-1: programmed death-ligand 1 blockade improves survival of animals with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2018;1-8. <https://doi.org/10.1155/2018/1969474>
65. Chang K, Svabek C, Vazquez-Guillamet C, Sato B, Rasche D, Wilson S et al. Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit Care*. 2014;18(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/cc13176>
66. Hosseini-Moghaddam SM, Mousavi A, Alavian SM. Is B-interferon a promising therapeutic option for the management of hepatitis C? *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(6):1097-103. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp092>
67. Lasfar A, Zloza A, Cohen-Solal KA. IFN- $\lambda$  therapy: current status and future perspectives. *Drug Discov Today*. 2016;21(1):167-71. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.10.021>
68. Rich HE, McCourt CC, Zheng WQ, McHugh KJ, Robinson KM, Wang J et al. Interferon  $\lambda$  inhibits bacterial uptake during influenza superinfection. *Infect Immun*. 2019;87(5):1-12. <https://doi.org/10.1128/IAI.00114-19>
69. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, Es N, Oudkerk SF, McCloud TC et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the national institute for public health of the Netherlands. *Radiology*. 2020;1-15. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>
70. Richardson PG, Ho VT, Giralt S, Arai S, Mineishi S, Cutler C et al. Safety and efficacy of defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. *Ther Adv Hematol*. 2012;3(4):253-65. <https://doi.org/10.1177/2040620712441943>
71. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(7):1005-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.02.009>



72. Cai J, Ribkoff J, Olson S, Raghunathan V, Al-Samkari H, DeLoughery TG et al. The many roles of tranexamic acid: an overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. *Eur J Haematol.* 2020;104(2):79-87. <https://doi.org/10.1111/ejh.13348>
73. Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;526(1):165-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.047>
74. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell.* 2020;18(4):894-904. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>
75. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors: lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020:1-7. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0455-8>
76. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020:1-4. <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
77. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA.* 2020:1-2. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812>
78. Gehring G, Rohrmann K, Atenchong N, Mittler E, Becker S, Dahlmann F et al. The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(8):2123-31. <https://doi.org/10.1093/jac/dku091>
79. Scaglione F, Petrini O. Mucoactive agents in the therapy of upper respiratory airways infections: fair to describe them just as mucoactive? *Clin Med Insights Ear Nose Throat.* 2019;12:1-9. <https://doi.org/10.1177/1179550618821930>
80. Steiropoulos P, Tzouveleki A, Bouros D. Formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(2):205-15. <https://doi.org/10.2147/copd.s1059>
81. Ichinose F, Roberts Jr JD, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation.* 2004;109(25):3106-11. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000134595.80170.62>
82. Chen X, Xu Z, Zeng S, Wang X, Liu W, Qian L et al. The molecular aspect of antitumor effects of protease inhibitor nafamostat mesylate and its role in potential clinical applications. *Front Oncol.* 2019;9:1-12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00852>
83. Nishimura H, Yamaya M. A synthetic serine protease inhibitor, nafamostat mesilate, is a drug potentially applicable to the treatment of ebola virus disease. *Tohoku J Exp Med.* 2015;237(1):45-50. <https://doi.org/10.1620/tjem.237.45>
84. Yamaya M, Shimotai Y, Hatachi Y, Kalonji NL, Tando Y, Kitajima Y et al. The serine protease inhibitor camostat inhibits influenza virus replication and cytokine production in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;33:66-74. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.07.001>
85. Deeks ED. Cobicistat: a review of its use as a pharmacokinetic enhancer of atazanavir and darunavir in patients with HIV-1 infection. *Drugs.* 2014;74(2):195-206. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0160-x>
86. Moreno-Ajona D, Pérez-Rodríguez A, Goadsby PJ. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment? *Curr Opin Neurol.* 2020;33(3):309-15. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000806>
87. Dubowchik GM, Conway CM, Xin AW. Blocking the CGRP pathway for acute and preventive treatment of migraine: the evolution of success. *J Med Chem.* 2020. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01810>
88. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA.* 2000;283(20):2701-11. <https://doi.org/10.1001/jama.283.20.2701>

#### Acknowledgments

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001. LRP is a PhD student of the Post Graduate Program on Sanitary Surveillance of the National Institute for Health Quality Control (INCQS) of the Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz). FJRP is the recipient of a research productivity fellowship from the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

#### Authors' Contribution

Paumgartten FJR - Conception, planning (study design), acquisition, analysis, data interpretation and writing of the work. Delgado IF, Pitta LR, Oliveira ACAX - Conception, planning (study design), acquisition, analysis, data interpretation. All authors approved the final version of the work.

#### Conflict of Interest

Authors have no potential conflict of interest to declare, related to this study's political or financial peers and institutions.



This publication is licensed under the Creative Commons Attribution 3.0 Unported license. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt>.

## APÊNDICE C - Ensaios clínicos para reposicionamento de medicamentos para COVID-19 na busca de terapias para salvar vidas; alvos de pesquisa, e questões metodológicas e éticas



ARTIGO

<https://doi.org/10.22239/2317-269x.01596>

### Ensaios clínicos para reposicionamento de medicamentos para COVID-19 na busca de terapias para salvar vidas; alvos de pesquisa, e questões metodológicas e éticas

Drug repurposing clinical trials in the search for life-saving COVID-19 therapies; research targets and methodological and ethical issues

Francisco José Roma Paumgarten<sup>1\*</sup> 

Isabella Fernandes Delgado<sup>1,\*\*</sup> 

Luciana da Rocha Pitta<sup>1</sup> 

Ana Cecilia Amado Xavier de Oliveira<sup>1</sup> 

#### RESUMO

**Introdução:** Até agora, não há vacinas ou medicamentos eficazes para tratar COVID-19, uma infecção viral respiratória emergente mais letal do que a gripe. **Objetivo:** Desenhar um quadro das pesquisas planejadas e em curso sobre medicamentos potencialmente úteis para tratar infecções por SARS-CoV-2. **Método:** Um levantamento foi realizado (20 de abril de 2020) em um registro internacional de estudos clínicos (<https://ClinicalTrials.gov>, US NIH). Após excluir estudos observacionais e outras intervenções fora do escopo deste estudo, 294 protocolos (de 516 identificados na busca) foram selecionados para análise. **Resultados:** De 294 ensaios incluídos, 249 eram Ensaios Controlados Randomizados (ECR), dos quais 118 eram estudos duplo-, triplo- ou quadruplo-cego. As intervenções (medicamentos testados) foram comparadas com o "tratamento padrão" (TP) ou com placebo mais TP, ou ainda com comparadores supostamente ativos. ECR abordaram o tratamento primário da doença (inibidores da replicação viral) ou a resolução da super-inflamação na pneumonia e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), e do tromboembolismo associados ao SARS-CoV-2. Os ensaios localizados no registro envolviam fármacos antivirais com múltiplos modos de ação e medicamentos anti-parasitários que inibem a replicação viral em cultura de células. Em relação às terapias imunomodulatória, antiinflamatória e antitrombótica adjuvantes, inúmeros medicamentos com alvos farmacológicos distintos também estão sendo investigados em ensaios envolvendo pacientes graves com COVID-19. **Conclusões:** Embora muitos ensaios clínicos de medicamentos para COVID-19 tenham sido planejados e estejam em andamento, apenas uma minoria deles são estudos suficientemente grandes, randomizados, controlados com placebo e com mascaramento, e ocultação da alocação. Em virtude das limitações metodológicas apontadas, provavelmente apenas uns poucos ensaios clínicos fornecerão evidências robustas da eficácia e segurança de medicamentos potencialmente redirecionáveis para COVID-19.

**PALAVRAS-CHAVE:** COVID-19; Estudos Clínicos; Drogas Antivirais; Pneumonia; Síndrome Respiratória Aguda Grave

#### ABSTRACT

**Introduction:** So far, there is no vaccine, nor are there effective drugs to treat COVID-19, an emerging viral respiratory infection deadlier than influenza. **Objective:** To take a snapshot picture of planned and ongoing clinical research addressing drugs potentially useful for treating SAR-CoV-2 infections. **Method:** A search was conducted (20 April 2020) in an international registry of clinical studies (<https://ClinicalTrials.gov>, US NIH). After excluding observational studies and other interventions that fell outside the scope of this study, 294 research protocols (out of 516 retrieved protocols) were selected for analysis. **Results:** Of 294 included trials, 249 were Randomized Controlled Trials (RCT), 118 of which were double-, triple- or quadruple-blinded studies. The interventions (drug therapies)

<sup>1</sup> National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>2</sup> Post-Graduation Program in Health Surveillance, National Institute of Quality Control in Health, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

\* E-mail: paum@ensp.fiocruz.br

\*\* E-mail: isabella.delgado@fiocruz.br

Recebido: 11 maio 2020

Aprovado: 19 maio 2020



were compared with “standard-of-care” (SOC) or with the placebo plus SOC, or yet with presumed “active” comparators. RCT focused on the primary treatment of the disease (inhibitors of viral replication) or on the therapy for resolution of hyperinflammation in pneumonia/Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and thromboembolism associated with SARS-CoV-2. The trials found in the database involve existing antiviral compounds and drugs with multiple modes of antiviral action. Antiparasitic drugs, which inhibited viral replication in cell-culture assays, are being tested as well. Regarding the adjunctive immunomodulatory, anti-inflammatory and antithrombotic therapies, a number of drugs with distinct pharmacological targets are under investigation in trials enrolling patients with severe COVID-19. **Conclusions:** Although many clinical studies of drugs for COVID-19 are planned or in progress, only a minority of them are sufficiently large, randomized and placebo-controlled trials with masking and concealment of allocation. Owing to methodological limitations, only a few clinical trials found in the registry are likely to yield robust evidence of effectiveness and safety of drugs repurposable for COVID-19.

**KEYWORDS:** COVID-19; Clinical Trials; Antiviral Drugs; Pneumonia; Acute Respiratory Distress Syndrome

## INTRODUÇÃO

Não se pode dizer que a pandemia de COVID-19 tenha sido imprevisível. Ao longo da história, a humanidade enfrentou diversas pandemias devastadoras, como a peste bubônica na Idade Média (“peste negra”), a gripe espanhola (primeira pandemia de H1N1) e a AIDS (HIV) no século XX, e a gripe suína (segunda pandemia de H1N1) na década passada. Apesar de uma infecção viral letal semelhante (SARS-CoV-1) ter disparado um alerta em 2002-4, nenhuma vacina foi criada e tampouco foram desenvolvidos medicamentos contra os coronavírus<sup>1</sup>.

Se não houver disponibilidade de vacinas, as estratégias para conter a disseminação de doenças contagiosas dependem de quarentena, uma prática de saúde tradicional que remonta a 1377<sup>2</sup>, ações preventivas e medicamentos específicos para a doença.

Quando a gripe suína (H1N1) surgiu, em 2009, havia medicamentos antivirais inibidores da neuraminidase (oseltamivir, zanamivir) para tratamento e profilaxia de infecções por influenza<sup>3</sup>. O bloqueio da neuraminidase impede a liberação de vírions da superfície das células infectadas, interrompendo assim sua replicação<sup>3</sup>. Embora as expectativas sobre o oseltamivir para profilaxia e tratamento da gripe suína não tenham sido amplamente atendidas<sup>4,5,6,7</sup>, foi desenvolvida uma vacina e o H1N1 acabou sendo controlado.

Contrastando com o fraco desempenho dos medicamentos antivirais na pandemia de H1N1, o uso extensivo de terapias antirretrovirais (TARV) eficazes foi um notável triunfo da saúde pública. As TARV combinam três ou mais fármacos (novas entidades moleculares, NME) que atuam em alvos moleculares distintos e, com isso, suprimem ao máximo a replicação do HIV. A combinação de medicamentos antirretrovirais não apenas interrompeu a progressão da doença em pacientes infectados pelo HIV como também impediu o avanço da transmissão do vírus<sup>8</sup>. Levou décadas, no entanto, para se desenvolver esse conjunto de antirretrovirais com modos de ação complementares e sinérgicos, incluindo a inibição da transcriptase reversa do vírus, protease, integrase e entrada/fusão de células. Contudo, não temos todo esse tempo no cenário atual de progressão da pandemia de COVID-19.

O desenvolvimento de medicamentos NME, da bancada ao leito, é uma empreitada longa e dispendiosa, cujo sucesso nunca é

garantido. Sabemos com certeza que esses medicamentos ainda não estão disponíveis para enfrentar a COVID-19, uma infecção viral de rápida disseminação que, em alguns dias, pode progredir de sintomas relativamente leves a uma Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) com risco de vida.

Para lidar com uma doença contagiosa tão desafiadora, o reaproveitamento ou reposicionamento de medicamentos (RM) parece ser a abordagem mais viável para encontrar terapias eficazes em tempo hábil. O RM implica na identificação de novos usos médicos para fármacos já existentes (em uso, suspensos, arquivados ou experimentais). Esse processo requer a realização de ensaios clínicos de eficácia e segurança de medicamentos para indicações terapêuticas novas e ainda não aprovadas<sup>9</sup>.

A vantagem do RM sobre o desenvolvimento de medicamentos NME é a redução do tempo de desenvolvimento, dos custos e da incerteza. Como dados sobre processo de fabricação, controle de qualidade e métodos analíticos, bem como segurança não clínica, farmacocinética, formulação farmacêutica e primeira utilização em humanos estão disponíveis para medicamentos já existentes, essas demoradas fases do desenvolvimento de um medicamento podem ser contornadas<sup>9</sup>.

Na busca por terapias contra a COVID-19 que possam salvar vidas, o tempo é certamente o ativo mais valioso. Pesquisadores e gerentes comprometidos com o desenvolvimento de medicamentos para a COVID-19 veem o tempo passar rapidamente enquanto o número de mortes pela pandemia aumenta de forma consistente. Não é de surpreender que a pandemia tenha quebrado o vidro de emergência de todas as opções possíveis e que muitos medicamentos estejam na corrida para uso compassivo e investigação clínica, mesmo quando não há evidências preliminares suficientes de segurança e eficácia para a COVID-19.

Este estudo foi realizado para identificar e analisar ensaios clínicos de medicamentos (em 20 de abril de 2020) que abordam o tratamento de COVID-19 e a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) relacionada à infecção. Prestou-se atenção especial a quais medicamentos estão sendo considerados para reaproveitamento e seus alvos farmacológicos, bem como os pontos fortes e fracos dos estudos de RM em andamento.



Além disso, este relatório aborda as perspectivas e os perigos dessa corrida desesperada para encontrar um medicamento útil para reduzir a morbidade e o número de mortes por COVID-19 (e SDRA).

## MÉTODO

Um pesquisa foi feita em 20 de abril de 2020 em um banco de dados de ensaios clínicos (<https://clinicaltrials.gov>) para identificar quais tratamentos medicamentosos (RM, reaproveitamento ou reposicionamento de medicamentos) para COVID-19 estão sob investigação. O registro de ensaios clínicos acima é gerenciado pela United States National Library of Medicine do US National Institutes of Health. É o maior arquivo internacional de ensaios clínicos e possui registros de mais de duzentos países. Os termos de pesquisa usados para identificar estudos de terapias farmacológicas para COVID-19 foram os seguintes: Status (“Todos”); Condição ou Doença (“Covid”); Outros termos (“Tratamento”); Países (sem seleção). Em inglês: *Status (“All”); Condition or Disease (“Covid”); Other terms (“Treatment”); Countries (no selection)*. Todos os ensaios encontrados que investigaram opções terapêuticas diferentes de medicamentos (por exemplo, O<sub>2</sub> hiperbárico, células-tronco mesenquimais, plasma de pacientes convalescentes e outros) foram excluídos, assim como os ensaios não-intervencionistas (ou seja, desenhos observacionais, de coorte ou de controle de casos). As informações potencialmente relevantes extraídas de todos os estudos (registros) encontrados no banco de dados pesquisado foram: Número de identificação do registro, status (recrutando, ainda não recrutando, ativo, completo, encerrado, suspenso), tratamento medicamentoso, indicação

clínica, características do desenho do estudo (braços, randomização, mascaramento, tipo de comparador, isto é, placebo ou comparador ativo, número de pacientes inscritos), data estimada de conclusão e, se disponível, resultados do estudo. Os dados extraídos foram consolidados em planilhas para posterior análise e síntese qualitativa.

Todos os autores examinaram os registros encontrados em busca de ensaios relevantes para o estudo e todos participaram da extração de dados. Cada pesquisador extraiu os dados de forma independente e todos realizaram a verificação cruzada desses dados.

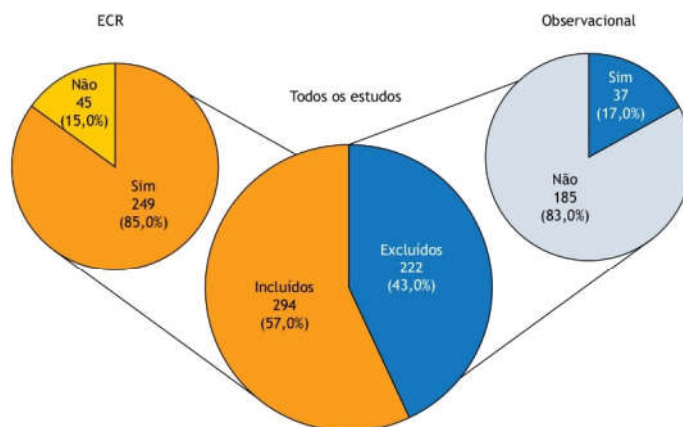
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como já era esperado, o surgimento da COVID-19, uma infecção respiratória que se espalha rapidamente e é muito mais letal que a gripe, desencadeou uma corrida mundial na busca por terapias farmacológicas eficazes. Esta pesquisa (de 20 de abril de 2020) identificou 516 estudos que tratam de intervenções terapêuticas para a COVID-19 (Tabela 1). Aproximadamente 57% desses estudos eram ensaios com medicamentos com potencial para reposicionamento, enquanto os demais eram de O<sub>2</sub> hiperbárico, células-tronco mesenquimais, plasma de pacientes convalescentes, *Mycobacterium* inativada pelo calor, dispositivos médicos e desenhos observacionais (coortes prospectivas ou controle de casos) (n = 37, 17,0% dos estudos excluídos). Foi extraordinário encontrar um número tão expressivo de estudos observacionais no banco de dados ClinicalTrials.gov, já que esse banco de dados supostamente deveria conter apenas ensaios, ou seja, estudos clínicos de intervenção (Figura).

Tabela 1. Resultados da busca de pesquisas clínicas planejadas e em andamento sobre medicamentos potencialmente reposicionáveis para a COVID-19.

Todas as descobertas da busca N = 516	Estudos incluídos N = 294 (57,0%)		Estudos excluídos N = 222 (43,0%)			
	Randomizado 259 (85,0%)	Não randomizado 45 (15,0%)	Observacional 37 (17,0%)	Intervencionista 185 (83,0%)		
<b>Tamanho da amostra dos ensaios incluídos na análise</b>						
≤ 25		15		5,1%		
30 ≤ N ≤ 100		82		27,9%		
102 ≤ N ≤ 200		52		17,7%		
202 ≤ N ≤ 300		30		10,2%		
304 ≤ N ≤ 400		30		10,2%		
405 ≤ N ≤ 500		17		5,8%		
510 ≤ N ≤ 600		13		4,4%		
630 ≤ N ≤ 900		12		4,1%		
804 ≤ N ≤ 1.300		14		4,8%		
1.450 ≤ N ≤ 2.414		10		3,4%		
2.486 ≤ N ≤ 4.140		13		4,4%		
≥ 6.000		6		2,0%		
Total		294		100,0%		
<b>Número de braços e tipo de mascaramento em ensaios controlados randomizados (ECR)</b>						
Braços	Ensaio	Mascaramento				
		Nenhum	Único	Duplo	Triplo	Quádruplo
2	197	83	18	28	15	53
3	31	15	5	5	2	4
4	19	11	1	3	1	3
≥ 5	12	7	1	1	1	2
Total	259	116	25	37	19	62

Fonte: <https://ClinicalTrials.gov> no NIH dos EUA em 20 de abril de 2020.



Fonte: <https://ClinicalTrials.gov> no NIH dos EUA em 20 de abril de 2020.

Figura. Estudos clínicos e ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre medicamentos potencialmente reposicionáveis para COVID-19 identificados em um registro internacional de ensaios clínicos.

A maioria dos medicamentos sob investigação clínica para COVID-19 são agentes antivirais desenvolvidos e usados para tratar outros vírus. Dois compostos antimaláricos antigos e estruturalmente relacionados (cloroquina e hidroxicloroquina), com leves propriedades imunossupressoras e suposta atividade antiviral, e diversos medicamentos pertencentes a outras classes terapêuticas também estão sendo testados (Tabelas 2 e 3).

Os resultados da pesquisa revelaram que as intervenções farmacológicas contra a COVID-19 geralmente buscam um de dois objetivos terapêuticos distintos: 1) acelerar a resolução e/ou prevenir o agravamento de infecções oligossintomáticas ou leves de COVID-19 (ou seja, profilaxia proativa) ou 2) aliviar os sintomas e reduzir a mortalidade em infecções graves e SDRA.

Os medicamentos que inibem efetivamente a replicação do SARS-CoV-2 em humanos provavelmente serão benéficos para pacientes com sintomas leves e para aqueles com manifestações graves de COVID-19. Com base na fisiopatologia da pneumonia por COVID-19 e SDRA<sup>10</sup>, é plausível pensar que outros medicamentos, além de compostos antivirais típicos - como agentes imunossupressores e anti-inflamatórios - também poderão ser úteis para aliviar os sintomas respiratórios e reduzir o índice de letalidade da doença. A imunossupressão, por outro lado, provavelmente facilitará a proliferação viral, agravando assim infecções leves, oligossintomáticas e assintomáticas. Os médicos devem estar cientes de que os riscos de eventos adversos (EA) que podem ser toleráveis para pacientes críticos não são necessariamente aceitáveis para aqueles que exibem apenas sintomas leves de COVID-19.

Um relatório recente da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que aproximadamente 80,1% dos pacientes com infecção por COVID-19 confirmada laboratorialmente apresentavam apenas sintomas leves a moderados, com resolução espontânea da doença, enquanto 13,8% desenvolveram SDRA e 6,1% apresentaram infecções que evoluíram para uma condição clínica crítica

(insuficiência respiratória, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos)<sup>11</sup>.

Obviamente, pacientes que apresentam apenas sintomas leves de COVID-19 não devem tomar medicamentos capazes de causar EAs moderados a graves. Nas infecções leves por COVID-19, dependendo do perfil de toxicidade do medicamento, o EA pode ser pior que a doença. A situação é diferente quando os medicamentos são receitados para tratar manifestações de COVID-19 graves e com risco de vida. Em pacientes gravemente enfermos, pode-se presumir que os benefícios clínicos esperados (mas ainda não demonstrados) de um medicamento reposicionável provavelmente superam os riscos de EAs. Até o momento, não existe tratamento aprovado para a COVID-19 nem dados suficientes para recomendar a favor ou contra o uso de medicamentos fora dos ensaios clínicos<sup>12</sup>. Em outras palavras, não existem efeitos benéficos comprovados para apoiar intervenções farmacológicas específicas em casos de COVID-19. Assim, o uso compassivo (ou expandido) de medicamentos reposicionáveis para COVID-19 deve ser cauteloso e baseado em evidências científicas robustas. Por exemplo, medicamentos com margem de segurança (MOS) estreita devem ser evitados em casos clínicos oligossintomáticos ou leves.

#### Agentes antivirais

Os ensaios clínicos sobre o reposicionamento de medicamentos para COVID-19 abordam diversos medicamentos antivirais já existentes e experimentais (novos), com mecanismos de ação distintos, como inibição da protease viral - Lopinavir+Ritonavir (LOP+RIT), Darunavir, DRV, ASC09<sup>13,14</sup>; RNA replicase - Favipiravir (FAV), Remdesivir (RDV)<sup>15,16,17</sup>; neuraminidase (OSV)<sup>3</sup>; Síntese de RNA e capeamento de mRNA (Ribavirina, RBV)<sup>18</sup>; e fusão de membrana, um passo fundamental para a entrada de vírus envelopados nas células (Umifenovir, UMV)<sup>19,20</sup> (Tabela 2). Os inibidores de protease potencializados fazem parte das TARV atuais para



**Tabela 2.** Medicamentos antivirais, antibióticos e antiparasitários sob investigação clínica (ECR) para o tratamento da COVID-19. Informações obtidas no banco de dados *ClinicalTrials.gov* (National Library of Medicine do NIH dos EUA) em 20 de abril de 2020.

Medicamento	Modo de ação	Alvo clínico em ensaios com COVID-19	Mascaramento/caráter cego do ECR <sup>16</sup>
<b>Agentes antivirais</b>			
Favipiravir (FAV)	Inibidor da RNA polimerase dependente de RNA viral (ou RNA replicase). O FAV foi originalmente desenvolvido para tratar infecções por influenza <sup>17</sup> .	Intervenções direcionadas a (qualquer) manifestação clínica não especificada, infecções leves a moderadas ou moderadas a graves.	Aberto (n = 40, n = 100, n = 120, n = 150, n = 210, n = 320); S (n = 120); D (n = 100)
FAV + (LOP+RIT)		COVID-19	Aberto (n = 320)
Remdesivir (RDV)	Inibidor da replicase viral. Desenvolvimento focado no tratamento de infecções pelo vírus Ebola. Testes laboratoriais adicionais mostraram atividade promissora contra SARS e MERS <sup>18</sup> .	Intervenções visando infecções leves, moderadas ou graves por COVID-19.	Aberto (n = 700, n = 1.600, n = 3.100, n = 6.000); D (n = 800); Q (n = 237, n = 308)
Umifenovir (UMV)	Atividade antiviral de amplo espectro. O UMV (ou Arbidol) bloqueia a fusão da membrana, um passo essencial quando vírus envelopados entram nas células. Usado para tratar influenza na Rússia e na China <sup>20</sup> .	Intervenções focadas na COVID-19 com manifestações clínicas de pneumonia (confirmadas por tomografia computadorizada). Profilaxia/prevenção de progressão de infecções leves a graves.	Aberto (n = 18, n = 380, n = 520); T (n = 40)
Darunavir (DRV)	Inibidor da protease viral. O DRV é geralmente combinado com outros medicamentos nas terapias antirretrovirais contra o HIV (TARV) <sup>13</sup> .	Intervenções para tratar pacientes com COVID-19 com pneumonia.	Aberto (n = 30)
Lopinavir+Ritonavir (LOP+RIT)	Embora os dois medicamentos sejam inibidores da protease viral, o RIT é um potente inibidor de CYP3A4, é combinado ao lopinavir e outros inibidores da protease como potenciador farmacocinético. Essa combinação faz parte das terapias antirretrovirais (HIV) (TARV) <sup>8</sup> .	Intervenções para tratar pacientes hospitalizados com COVID-19 com sintomas leves e moderados a graves e/ou pneumonia.	Aberto (n = 60, n = 80, n = 127, n = 150, n = 150, n = 160, n = 165, n = 440, n = 500, n = 520, n = 3.100); S (n = 400); T (n = 40, n = 40, n = 1.200); Q (n = 4.000)
Oseltamivir (OST)	O OST inibe as neuraminidases virais que clivam o ácido siálico nas glicoproteínas celulares. Como as glicoproteínas ajudam os novos vírions a sair das células, a inibição da neuraminidase impede a liberação de novas partículas virais. Algumas cepas de influenza tornaram-se resistentes a ele <sup>4</sup> .	Intervenções para tratar pacientes com COVID-19 com pneumonia.	Aberto (n = 320); S (n = 60, n = 400); D (n = 500)
ASC09	Novo composto inibidor da protease do HIV (desenvolvido pela Ascleptis pharma) sob teste clínico em pacientes com HIV. O medicamento experimental ASC09F é uma combinação de ASC09 e ritonavir <sup>14</sup> .	Testado em pacientes com COVID-19 com sintomas respiratórios leves a moderados. Pacientes com sintomas respiratórios graves foram excluídos.	Aberto (n = 160); S (n = 60)
Ribavirina (RBV)	Análogo à guanosina e inibidor de nucleosídeo que interrompe a síntese de RNA viral e o capeamento de mRNA, inibindo assim a replicação viral. A RBV é usada para tratar infecções por vírus sincicial respiratório (VSR), hepatite C e alguns vírus da febre hemorrágica. A atividade contra filovírus (Ebola, Marburg) e flavivírus (dengue, febre amarela) mostrou-se ruim <sup>18</sup> .	Pacientes internados com COVID-19 (infecções moderadas a graves). COVID-19 e SDR.	Aberto (n = 127); D controlado por placebo (n = 340)
<b>Antibióticos</b>			
Carramicina (CRM)	Antibiótico macrolídeo eficaz contra bactérias gram-negativas. A CRM foi eficaz in vitro contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . É predominantemente usada para tratar infecções do trato respiratório superior causadas por bactérias.	Intervenções para tratar pacientes com qualquer estratificação clínica de COVID-19, incluindo casos leves e graves com SDR.	Aberto (n = 520)
Azitromicina (AZM)	A AZM se liga à subunidade 50S do ribossomo bacteriano, inibindo assim a tradução do mRNA em proteínas e, portanto, a síntese de proteínas. É amplamente utilizada para tratar diversas infecções bacterianas e DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica).	Intervenção para tratar pacientes internados com COVID-19 e com sintomas moderados a graves, incluindo SDR.	Aberto (n = 160, n = 276, n = 405, n = 440, n = 500, n = 500, n = 600, n = 630); S (n = 75); D (n = 150, n = 900); T (n = 240); Q (n = 456, n = 2.271)
<b>Antiparasitários</b>			
Cloroquina (CQ)	A CQ e sua derivada HCQ são antimaláricos do tipo 4-aminoquinolinas. Ambos inibem a formação de hemozoína no vacúolo digestivo de protozoários, levando a níveis aumentados de heme livre e morte de parasitas. A CQ e a HCQ também apresentam ação imunossupressora leve e são usadas clinicamente no tratamento de doenças reumáticas e autoimunes.	Pacientes de COVID-19 com qualquer apresentação clínica (não especificada) da doença. Prevenção: profissionais da saúde HIV+COVID-19; COVID-19 com comorbidades COVID-19 leve COVID-19 moderada a grave	Aberto (n = 40, n = 210, n = 250, n = 400, n = 500); S (particip.) (n = 120); D (n = 55000) S; Q (n = 210, n = 440); CQ ou HCQ para HIV+COVID-19, Aberto (n = 560); CQ ou HCQ Aberto (n = 950)
Hidroxicloroquina (HCQ)	Ambas as 4-aminoquinolinas inibiram a replicação de diversos vírus envelopados (incluindo coronavírus) em ensaios de cultura de células <sup>24,34,35,36</sup> .	Intervenções para tratar COVID-19 leve, moderada e grave, incluindo pneumonia e SDR. A HCQ também foi testada para profilaxia proativa e prevenção da progressão de sintomas clínicos leves a graves. Pacientes ambulatoriais com COVID-19; Prevenção: profissionais da saúde expostos; pessoas expostas. Pacientes de Covid-19 de um grupo com risco de complicações;	Aberto (n = 30, n = 80, n = 150, n = 202, n = 300, n = 350, n = 400, n = 500, n = 700, n = 1.116, n = 1.200, n = 1.500, n = 1.550); S (n = 75, n = 530, n = 1.250, n = 2.486); D (n = 86, n = 400, n = 800, n = 850, n = 900, n = 1.300, n = 2.000); T (n = 100, n = 400, n = 440, n = 1.200, n = 1.660, n = 3.000, n = 15.000); Q (n = 58, n = 210, n = 334, n = 350, n = 400, n = 400, n = 440, n = 456, n = 500, n = 1.600, n = 2.700, n = 3.000, n = 3.500, n = 4.000).

Continua





continuação			
Nitazoxanida (NTZ)	Composto tiazolídico com atividades antelmínticas e antiprotozoárias de amplo espectro. A NTZ é usada para tratar infecções por helmintos e protozoários. Estudos <i>in vitro</i> indicaram que a NTZ inibe a replicação de uma variedade de vírus. Ela bloqueia a maturação da hemaglutinina do vírus da influenza na fase pós-tradução. Ensaios clínicos sobre reposicionamento sugerem que a NTZ é útil no tratamento de infecções por influenza <sup>41</sup> .	Intervenções direcionadas à COVID-19 (sintomas e gravidade da doença não especificados). COVID-19 sem complicações.	S (partic.) (N = 120) T (n = 600); Q (n = 50); NTZ vs HCQ: S (partic.) (N = 86)
Ivermectina (IVM)	Medicamento antiparasitário de amplo espectro usado em medicina veterinária e humana (oncercose e outros vermes). Nos ensaios <i>in vitro</i> , a IVM inibiu a interação entre a integrase do vírus HIV e a importação nuclear de importina e integrase. Em testes de laboratório, a ivermectina inibiu a replicação de vários vírus, incluindo SARS-CoV-2 <sup>42</sup> .	Intervenções direcionadas à COVID-19 (sintomas e gravidade da infecção não especificados). COVID-19	Aberto (n = 60); S (partic.) (n = 120); D (n = 50)
Niclosamida (NCL)	A NCL é amplamente utilizada contra infestações por tênias (Cestoda). Nas tênias, a NCL inibe a captação de glicose, a fosforilação oxidativa e o metabolismo anaeróbico. Testes <i>in vitro</i> sugerem que a NCL inibe a replicação de vários vírus, incluindo os coronavírus <sup>43,44</sup> .	Intervenções direcionadas ao tratamento da COVID-19 (sintomas e gravidade da doença não especificados).	S (partic.) (N = 120) Ditiazem+NCL: S (invest.) (n = 480)
Levamisol (LVM)	O LVM é um medicamento antelmíntico. Demonstrou possuir propriedades imunestimuladoras. O uso do LVM como imunostimulante tem sido desencorajado por eventos adversos graves, como neutropenia e agranulocitose <sup>45,46</sup> .	Intervenções com foco em pacientes com COVID-19 leve. Profissionais da saúde expostos (prevenção).	LVM: Aberto (n = 100)§; LVM vs HCQ/RIT+LOP: D (n = 30)

Fonte: <https://ClinicalTrials.gov> no NIH dos EUA em 20 de abril de 2020.

Ditiazem: Bloqueador de canal de Ca<sup>2+</sup> usado para tratar hipertensão arterial, angina e certas arritmias cardíacas; §: intervenção preventiva (profissionais da saúde expostos); ECR: randomizado controlado; SARS: Síndrome Respiratória Aguda Grave; MERS: Síndrome Respiratória do Oriente Médio; TARV: terapias antiretrovirais; HIV: Vírus da imunodeficiência humana; SDRA: Síndrome do desconforto respiratório agudo; FAV: Favipiravir; LOP: Lopinavir; RIT: Ritonavir; RDV: Remdesivir; UMV: Umifenovir; DRV: Darunavir; OST: Osetamivir; RBV: Ribavirina; CRM: Carrimicina; AZM: Azitromicina; CQ: Cloroquina; HCQ: Hidroxicloroquina; NTZ: Nitazoxanida; IVM: Ivermectina; NCL: Niclosamida; LVM: Levamisol.  
§ Número de participantes do estudo entre colchetes (n =); aberto: sem mascaramento; cego (participante ou avaliador de resultados); D: cego duplo (participante e investigador ou investigador e avaliador); T: cego triplo (participante, profissional da saúde e investigador); Q: cego quádruplo (participante, profissional da saúde, investigador e avaliador de resultados). # Estes exemplos de estudos de ECR são ilustrativos, mas não necessariamente exaustivos. Às vezes, a intervenção farmacológica testada é uma terapia combinada (2 ou mais drogas) e não uma monoterapia.

infecções por HIV. Os inibidores da síntese de RNA análogos da guanosina (RBV) são utilizados no tratamento do vírus sincicial respiratório (VSR) e do vírus da hepatite C (HCV), além de algumas outras infecções<sup>18,21</sup>. Os demais agentes antivirais sob investigação para COVID-19 (UMV e OSV) são predominantemente usados para tratar infecções por influenza. É importante lembrar que o OSV e a RBV foram utilizados experimentalmente no surto de SARS em 2003. Poutanen et al.<sup>22</sup> relataram que cinco dos sete pacientes canadenses com SARS tratados com RBV melhoraram com a terapia. No entanto, como os pacientes tratados com RBV também receberam uma série de outros medicamentos, não está claro se a RBV realmente afetou o desfecho clínico<sup>22</sup>.

Entre os antivirais testados, os pesquisadores acreditam que provavelmente o RDV será o mais eficaz contra a COVID-19. Assim, há uma grande expectativa em relação aos resultados dos ensaios clínicos em andamento. Nos ensaios *in vitro*, o RDV inibiu fortemente a replicação dos vírus SARS-CoV-1 e MERS-CoV em várias linhagens celulares<sup>23,24</sup>. Além disso, dados de uma coorte de pacientes internados por COVID-19 grave que receberam RDV em uso compassivo indicaram que 36 (68%) pacientes tratados com o medicamento apresentaram melhora clínica clara<sup>25</sup>. Os primeiros resultados (29 de abril de 2020) de um grande ensaio randomizado controlado por placebo (ECR) em andamento (> 1.000 participantes), patrocinado pelo NIH dos EUA, sugeriram que o RDV reduziu em quatro dias o tempo de recuperação de pacientes internados com COVID-19, ou seja, 31% (cerca de 11 dias para pacientes tratados com RDV contra 15 dias no grupo placebo)<sup>26</sup>. Também foi

observada uma redução não significativa na taxa de mortalidade (8% nos pacientes tratados com RDV contra 11% no grupo placebo). Embora esses números preliminares sugiram um benefício clínico relativamente modesto, eles foram comemorados com entusiasmo como a primeira indicação clínica confiável da eficácia de um medicamento para COVID-19 e uma "prova de conceito"<sup>29,28</sup> em relação a este modo de ação antiviral para SARS-CoV-2.

#### Antibióticos

É difícil entender o raciocínio por trás de ensaios clínicos sobre os possíveis benefícios de antibióticos macrolídeos, como a carrimicina (CRM) e a azitromicina (AZM), na pneumonia por COVID-19. Sabe-se que os antibióticos são ineficazes contra vírus e seu uso no tratamento ou prevenção de infecções virais agudas do trato respiratório (inferior e/ou superior) não é apenas desnecessário, mas também inapropriado<sup>27,28,29</sup>. As diretrizes mais recentes do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido recomendam "não receitar antibiótico para tratamento ou prevenção de pneumonia se a COVID-19 for a provável causa e os sintomas forem leves"<sup>30</sup>. Teoricamente, o uso de antibióticos em pacientes com diagnóstico de pneumonia por COVID-19 pode ter uma de três explicações: incerteza dos médicos sobre a etiologia viral da pneumonia, para evitar uma infecção bacteriana secundária se agentes imunossupressores forem usados como terapias adjuvantes, ou dificuldade em descartar a coexistência de infecções virais e bacterianas, o que piora consideravelmente o prognóstico de pacientes gravemente enfermos<sup>31,32,33</sup>.



**Tabela 3.** Imunomoduladores, anti-inflamatórios e diversos medicamentos em avaliação (ECR) para o tratamento da COVID-19 e da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). De ClinicalTrials.gov (US NIH), acessado em 20 de abril de 2020.

Medicamento	Modo de ação	Alvo clínico em ensaios com COVID-19	Status de mascaramento do ECR *
<b>Imunomoduladores e agentes anti-inflamatórios</b>			
Siltuximab	Anticorpo monoclonal quimérico anti-IL-6.	Insuficiência Respiratória Aguda em COVID-19, síndrome de liberação de citocinas Internado com Pneumonia - UTI	Aberto (n = 200, n = 342)
Tocilizumab	Anticorpo monoclonal humanizado antirreceptor de IL-6.	Insuficiência Respiratória Aguda em COVID-19, síndrome de liberação de citocinas.	Aberto (n = 24, n = 150, n = 228, n = 273, n = 276, n = 310, n = 342, n = 398); D (n = 330)
Leronlimab (PRO 140)	Anticorpo contra o receptor quimiocina CCR5 em linfócitos T. Usado para tratar infecções por HIV <sup>92</sup> .	Pacientes graves ou críticos com COVID-19	Q (n = 75, n = 390)
Piclicidsona	Agonista anti-inflamatório do receptor de adenosina A3 (A3AR) <sup>93</sup> .	COVID-19 confirmada, internado em hospital	Aberto (n = 40)
Timosina B4	Hormônio do timo. Estimula a produção de células T - a Timosina Beta 4 possivelmente diminui a mortalidade em sepsis através da regulação da actina e de outras propriedades anti-inflamatórias <sup>92</sup> .	Pneumonia grave por COVID-19 associada a linfocitopenia	S (partic.) (N = 120)
Anticorpo PD-1	O PD-1 é expresso em células T ativadas e acredita-se que o bloqueio relacionado ao PD-1 diminua a mortalidade em sepsis <sup>93,94</sup> .		
Naproxeno	Medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE), inibidores não seletivos de Cox1 e Cox2.	Pacientes com COVID-19 em estado crítico	Aberto (n = 584)
Ibuprofeno		Pacientes graves com COVID-19 e SDRA	D (n = 230)
Metilprednisolona	Agonista do receptor glicocorticoide (RG) com ação imunossupressora e anti-inflamatória.	COVID-19 internado em hospital	Aberto (n = 80, n = 200, n = 310); S (n = 84, n = 100, n = 500); Q (n = 420)
Sirolimus	Rapamicina. Macrolídeo, inibidor da transcrição e síntese de citocinas.	Pacientes de COVID-19 com pneumonia Internados no hospital	D (n = 30)
Talidomida	Modo de ação pouco claro, redução de TNF $\alpha$ e ações imunomoduladoras anti-inflamatórias <sup>94,95</sup> .	COVID-19 moderada	Q (n = 40, n = 100)
IFN- $\beta$ 1a ou IFN- $\beta$ 1b	O INF- $\beta$ regula a expressão de genes através da JAK/STAT clássica e outras vias. Atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras em vários tipos de células <sup>95</sup> .	COVID-19 com SpO <sub>2</sub> $\leq$ 88% Frequência respiratória $\geq$ 24 COVID-19 com SPO <sub>2</sub> $\leq$ 93% OU frequência respiratória $\geq$ 24 COVID-19 com SDRA	Aberto (n = 60, n = 80, n = 125, n = 3.100); T (n = 40, n = 40)
INF- $\lambda$ peguado	Comparado ao IFN- $\beta$ , o IFN- $\lambda$ tem um padrão de resposta celular restrito e causa menos efeitos adversos <sup>96</sup> .	COVID-19	Aberto (n = 20) S (partic.) (N = 164)
Colchicina	Rompimento de tubulina, inibição da quimiotaxia de neutrófilos, adesão e mobilização, inibição de inflamações e processamento e liberação de IL-1 $\beta$ <sup>96</sup> .	COVID-19	Aberto (n = 102, n = 180, n = 310, n = 2.500); S (n = 600)
Tetrandrina	Bloqueador de canais de Ca <sup>2+</sup> , anti-inflamatório <sup>99</sup> .	Pneumonia leve e grave por COVID-19	Aberto (n = 60)
Budesonida	A budesonida é um agonista dos receptores glicocorticoides utilizados na DPOC e na asma.	COVID-19	S (partic.) (N = 120) D (n = 30)
Dexametasona	Agonista do receptor glicocorticoide (RG) com ação imunossupressora e anti-inflamatória.	COVID-19 com SDRA	Aberto (n = 200, n = 290) S (n = 122); Q (n = 550)
Fingolimod	O fingolimod é um modulador do receptor de esfingosina-1-fosfato que sequestra linfócitos nos gânglios linfáticos. Usado para tratar a esclerose múltipla <sup>99</sup> .	Pneumonia grave por COVID-19	Aberto (n = 30)*
CD24Fc	Proteína de fusão anticorpo-citocina. Reprime a inflamação causada por danos nos tecidos, preservando a resposta imune inata aos patógenos.	Pacientes graves com COVID-19 internados	Q (n = 230)
Ruxolitinibe	Inibidor de Janus quinase (JAK) seletivo para JAK1 e JAK2, bloqueando assim a sinalização de citocinas <sup>93</sup> .	Pacientes de COVID-19 com sintomas respiratórios e/ou hipóxia (SpO <sub>2</sub> <93%)	Aberto (n = 94)
<b>Agentes diversos</b>			
Verapamil	Bloqueadores de canais iônicos; A amiodarona bloqueia os canais de potássio voltagem-dependentes (KCNH2) e os canais de cálcio voltagem-dependentes (CACNA2D2). O Verapamil bloqueia o canal Ca <sup>2+</sup> . Ambos os fármacos inibiram a entrada de células de vírus Filoviridae (cultura celular) (Ebola, Marburg) <sup>77</sup> .	Pacientes de COVID-19 sintomáticos internados com índice de oxigenação (PaO <sub>2</sub> em mmHg/FIO <sub>2</sub> ) > 200	S (avaliação do desfecho) (n = 804)
Amiodarona			
Ácido tranexâmico (TXA)	Medicamento antifibrinolítico usado para prevenir/controlar sangramento pós-cirúrgico ou traumático <sup>71</sup> .	COVID-19 em pacientes internados recentemente no hospital	Q (n = 60, n = 100)
Defibrotida	Mistura de oligonucleotídeos de cadeia simples Antitrombótico/fibrinolítico. Protege as células que revestem os vasos sanguíneos e evita a coagulação do sangue <sup>99,70</sup> .	Hospital em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 com estado clínico grau 4, 5 ou 6, de acordo com a classificação da OMS	D (n = 120)
Continua			



Continuação			
Losartana	Medicamento anti-hipertensivo antagonista competitivo e seletivo do receptor da angiotensina II do tipo 1 (AT <sub>1</sub> ).	Pacientes de COVID-19 internados em hospital	Aberto (n = 200, n = 10.000) S (n = 500); Q (n = 200, n = 580, n = 4.000)
Interrupção de IECA/BRA	Teste da hipótese de que a interrupção da terapia com IECA ou BRA traria benefícios em casos de COVID-19.	Pacientes sintomáticos com COVID-19	Aberto (n = 554, n = 2.414); S (n = 152, n = 208, n = 215)
RhECA2 Ab	Anticorpo Recombinante da enzima conversora de angiotensina humana 2.	Pacientes de COVID-19 internados em hospitais	D (n = 200)

Fonte: <https://ClinicalTrials.gov> no NIH dos EUA em 20 de abril de 2020.

\*Número de participantes do estudo entre colchetes (n =); aberto: sem mascaramento; S: cego (participante ou avaliador de resultados); D: cego duplo (participante e investigador ou investigador e avaliador); T: cego triplo (participante, profissional da saúde e investigador); Q: cego quádruplo (participante, profissional da saúde, investigador e avaliador de resultados).

# Estes exemplos de estudos de ECR são ilustrativos, mas não necessariamente exaustivos. Às vezes, a intervenção farmacológica testada é uma terapia combinada (2 ou mais drogas) e não uma monoterapia. \*alocação não randomizada

## Antiparasitários

### Antimaláricos

Diversas drogas antiparasitárias com suposta atividade antiviral (encontrada em ensaios *in vitro*) estão sob investigação em ensaios clínicos relativos à COVID-19. Os medicamentos potencialmente reposicionáveis mais conhecidos são antimaláricos antigos: cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) (Tabela 2). A hipótese de que a CQ e a HCQ possam ser úteis no tratamento de infecções por SARS-CoV remonta a 2003<sup>34</sup>. Com base em relatos de que a CQ inibiu a replicação do vírus com RNA envelopado, Savarino et al.<sup>35</sup> propuseram que a droga poderia ser útil para tratar a doença causada pelo SARS-CoV, um vírus de RNA de cadeia positiva. Outros estudos *in vitro* em células de rim de macaco-verde africano (Vero) mostraram que a CQ e a HCQ alteraram a glicosilação terminal do receptor celular Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e proteínas spike, bloqueando a infecção por SARS-CoV na entrada e após a entrada<sup>24,36</sup>. Além disso, ambos os antimaláricos também têm propriedades imunossupressoras (leves) e foram reposicionados com sucesso para o tratamento de doenças reumáticas e autoimunes. Portanto, a CQ e sua derivada HCQ podem ter um efeito terapêutico duplo, porque um dos diferenciais da fisiopatologia da pneumonia por COVID-19 (e SDR) é a liberação maciça de citocinas (tempestade de citocinas), que leva à hiperinflamação pulmonar<sup>10</sup>. A ação combinada em dois alvos relacionados à doença, ou seja, inibição da replicação do vírus (demonstrada *in vitro*) e ação imunossupressora/anti-inflamatória (mostrada em humanos), poderia dar à CQ e à HCQ um potencial único contra a COVID-19 grave. Os efeitos adversos graves e com risco de vida da CQ e da HCQ (por exemplo, retinopatia e perda irreversível de visão, arritmias cardíacas, cardiomiopatia, déficit auditivo e zumbido, falta de ar, distúrbios mentais e outros) e a estreita margem de segurança, no entanto, são um obstáculo ao seu uso generalizado, principalmente para tratar casos menos graves de COVID-19<sup>34</sup>.

Os resultados de um pequeno estudo concluído recentemente (ECR piloto aberto) envolvendo 30 pacientes com COVID-19 confirmada não mostraram diferença perceptível na melhora clínica entre pacientes tratados com HCQ e pacientes que receberam apenas terapia convencional<sup>37</sup>. Esse estudo possui várias

deficiências metodológicas e é, definitivamente, insuficiente para avaliar a eficácia e a segurança da HCQ para a COVID-19.

Um estudo observacional (publicado em 7 de maio de 2020) comparou os resultados clínicos de 811 pacientes com COVID-19 que receberam HCQ com os de pacientes com COVID-19 (não comparáveis) que não a receberam. Uma análise do modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox mostrou que a HCQ não estava associada a um risco significativamente maior ou menor de intubação ou morte (taxa de risco: 1,04, IC 95%: 0,82 a 1,32)<sup>38</sup>. Os resultados dessa investigação observacional não apoiam o uso de CQ/HCQ em pacientes com COVID-19. No entanto, devido às limitações inerentes a estudos com desenho observacional (por exemplo, confusão e vieses não medidos/não controlados), esta investigação não é suficiente para determinar se a HCQ é de fato benéfica para pacientes com COVID-19. Os pacientes tratados com HCQ, por exemplo, podem ter sido os que apresentaram as manifestações mais graves da COVID-19 e o pior prognóstico.

As atividades antivirais da CQ e da HCQ em humanos e sua eficácia no tratamento de COVID-19 e SDR continuam a ser investigadas por grandes estudos randomizados e controlados por placebo, com mascaramento e ocultação de alocação.

Diante da ampla prescrição de HCQ e CQ a pacientes com COVID-19, em 24 de abril de 2020 a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA emitiu um alerta de que havia recebido relatos de eventos adversos cardíacos graves e morte em pacientes com COVID-19 recebendo hidroxicloroquina e cloroquina, isoladamente ou combinadas com azitromicina ou outros medicamentos que prolongam o intervalo QT. Esses eventos adversos incluíram prolongamento do intervalo QT, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular e, em alguns casos, morte.

A FDA autorizou (*Emergency Use Authorization*) o uso temporário de CQ-HCQ somente em pacientes internados com COVID-19 enquanto ensaios clínicos não estiverem disponíveis ou a participação neles não for viável<sup>39</sup>. Na mesma linha, o Ministério da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizaram (em 27 de março de 2020) o uso de CQ e HCQ (estritamente sob prescrição médica) para pacientes com as manifestações mais graves da COVID-19<sup>40,41</sup>.



### Antelmínticos

Os ensaios clínicos sobre o reposicionamento de alguns antelmínticos (Nitazoxanida, NTZ; Ivermectina, IVT; Niclosamida, NCL) para COVID-19 parecem basear-se em dados *in vitro* que mostram que esses compostos inibem a replicação de diversos vírus em ensaios de cultura de células. A NTZ, por exemplo, foi ativa em ensaios de cultura de células contra uma ampla gama de influenza A e B, bem como outros vírus de RNA e DNA, como RSV, para influenza, coronavírus, rotavírus, norovírus, vírus da hepatite B e C, dengue, febre amarela, encefalite japonesa e HIV<sup>42</sup>. Da mesma forma, em testes *in vitro*, a IVM inibiu a replicação de uma ampla gama de vírus (dengue, vírus do Nilo Ocidental, HIV, SV-40, influenza e outros) e reprimiu fortemente a replicação do vírus SARS-CoV-2 em células Vero-hSLAM<sup>43</sup>. Também em ensaios *in vitro* a NCL provou ser um potente inibidor (faixa nanomolar a micromolar) da replicação de SARS-CoV, MERS-CoV, zika vírus, vírus da hepatite C e adenovírus humano<sup>44</sup>. Foi relatado que a NCL se mostrou ativa (*in vitro*) contra SARS-CoV em concentrações tão baixas quanto 1,56 µM em 2003<sup>45</sup>.

Contrastando com uma inibição direta da replicação viral por NTZ, IVM e NCL, a hipótese de que o Levamisol (LVM) poderia ser útil na profilaxia e no tratamento de infecções virais é baseada em suas alegadas propriedades imunostimulantes<sup>46</sup>. Vários ensaios clínicos (a partir de 1980) não mostraram nenhum benefício do LVM em comparação com o placebo no tratamento de infecções recorrentes pelo vírus da herpes simplex<sup>46,47,48</sup>. Um estudo recente em leitões, no entanto, indicou que o LVM poderia ser útil para evitar danos intestinais em casos de diarreia por rotavírus suíno<sup>49</sup>. De qualquer forma, as evidências científicas que apoiam a condução de ensaios clínicos de LVM para COVID-19 são fracas. Ademais, o uso de LVM como antelmíntico e/ou imunomodulador foi desencorajado devido a seus efeitos colaterais imunotóxicos e indução de agranulocitose e neutropenia<sup>50</sup>. Foram notificados vários casos de agranulocitose em usuários de cocaína marcada com LVM<sup>51</sup>.

### Imunomoduladores e agentes anti-inflamatórios

Uma vez que a COVID-19 pode provocar liberação maciça de citocinas e hiperinflamação pulmonar, pode-se esperar o uso de drogas imunossupressoras e anti-inflamatórias como terapias adjuvantes<sup>10,52</sup>. A imunossupressão, no entanto, pode ser uma faca de dois gumes nesses casos. Embora ela provavelmente consiga suprimir a síndrome de liberação maciça de citocinas e amenizar a inflamação pulmonar, a imunossupressão também pode facilitar a proliferação viral se não for combinada com terapia antiviral eficaz. Nessa linha, as questões de pesquisa abertas são: qual é a eficácia das intervenções anti-inflamatórias testadas (com ou sem terapia antiviral concomitante) na pneumonia por COVID-19, qual é o composto imunossupressor e/ou anti-inflamatório mais eficaz e seguro e em qual regime de dosagem se consegue a melhor resposta clínica geral?

Conforme mostrado na Tabela 3, múltiplas drogas ou terapias imunossupressoras têm sido usadas para reverter a síndrome de liberação de citocinas em estudos com COVID-19. Os medicamentos imunomoduladores e/ou anti-inflamatórios testados abrangem uma ampla gama de compostos e modos de ação,

como glicocorticoides clássicos ou agonistas do receptor glicocorticoide (dexametasona, metilprednisolona, budesonida), biológicos, incluindo alguns dos mais novos (os anticorpos monoclonais anti-IL-6 tocilizumab e siltuximab, o anticorpo contra receptores CCR5 nos linfócitos T leronlimab<sup>53</sup> e um anticorpo contra a proteína de fusão de citocinas CD24Fc), ruxolitinibe (inibidor seletivo de Janus quinase JAK1 e JAK2 e bloqueador de sinalização de citocina)<sup>54</sup>, talidomida (inibidor da produção de TNF-α e ativação de NF-κB)<sup>55,56</sup>, colchicina (rompimento da tubulina, inibição da quimiotaxia, adesão e mobilização de neutrófilos, inibição de inflamações e processamento e liberação de IL-1β)<sup>57</sup>, sirolimus (um macrolídeo inibidor da transcrição e síntese de citocinas)<sup>58</sup>, piclidenosona (receptor agonista de adenosina A3)<sup>59</sup>, tetrândrina (anti-inflamatório bloqueador de canais de Ca<sup>2+</sup>)<sup>60</sup> e agentes anti-inflamatórios não esteroides inibidores não seletivos de Cox1 e Cox2 (naproxeno, ibuprofeno, aspirina). Outra droga imunossupressora testada para COVID-19 é o fingolimod, um modulador do receptor de esfingosina-1-fosfato que sequestra linfócitos nos gânglios linfáticos e os impede de contribuir para reações autoimunes. É usado principalmente para tratar a forma recorrente da esclerose múltipla<sup>61</sup>. Destacamos que foi relatado que a imunodepressão mediada por fingolimod aumenta os riscos de infecções virais, fúngicas e bacterianas. Além disso, foram levantadas preocupações sobre infecções por influenza, reativação de herpes e varicela-zoster, bem como o vírus John Cunningham, um poliomavírus relacionado à Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva<sup>62</sup>.

Um estudo ECR (NCT04268537) foi desenvolvido para investigar se o tratamento com timosina ou com anticorpo PD-1 atenuaria a lesão pulmonar e melhoraria o prognóstico de pacientes com COVID-19 com insuficiência respiratória e linfocitopenia. A timosina B4 (um hormônio do timo) estimula a produção de linfócitos T e acredita-se que possa diminuir a mortalidade por sepse através da regulação da expressão da actina e ações anti-inflamatórias<sup>63</sup>. A proteína do ligante 1 de morte celular programada (PD-1) é expressa nas células T ativadas e acredita-se que o bloqueio relacionado à PD-1 (anticorpo PD-1) também possa diminuir a mortalidade por sepse<sup>64,65</sup>. Essa pesquisa sobre os possíveis efeitos benéficos da timosina ou anticorpo PD-1 em pacientes com COVID-19 em estado crítico parece basear-se na noção de que a sepse é frequentemente secundária à síndrome da resposta inflamatória excessiva e que PD-1 e PDL-1 são os principais mediadores da exaustão de células T na sepse<sup>64,65</sup>.

Além disso, duas citocinas (interferons) com papel fundamental na imunidade inata e no controle de infecções virais, como o interferon-lambda (IFN-λ) e o interferon beta (INF-B), também foram testadas em pacientes com COVID-19. O INF-B regula a expressão de uma infinidade de genes através da JAK/STAT clássica e outras vias, provocando assim atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras em vários tipos de células. Ele é utilizado no tratamento da infecção por hepatite C, esclerose múltipla e outras doenças<sup>66</sup>. Embora atue no controle de infecções virais (por exemplo, hepatite C crônica) e estabeleça uma imunidade inata robusta contra o câncer, o IFN-λ possui um padrão de resposta celular restrito e, portanto, foi associado a menos EAs<sup>67</sup>. Foi proposto que



a administração de IFN- $\lambda$  peguila em infecções por influenza melhora a função respiratória e a sobrevivência, reduzindo a superabundância de neutrófilos nos pulmões. Um estudo recente<sup>68</sup>, todavia, chamou a atenção para o fato de que o IFN- $\lambda$ , ao diminuir a motilidade dos neutrófilos, pode prejudicar a depuração bacteriana durante a superinfecção por influenza e, ao fazer isso, aumentar a probabilidade de uma pneumonia bacteriana secundária.

#### Drogas diversas

O uso de medicamentos de várias outras classes farmacológicas também está sendo testado em ensaios clínicos com COVID-19.

##### *Antifibrinolíticos e agentes antitrombóticos*

Há vários relatos de forte associação entre níveis elevados de dímero D (como produto de degradação da fibrina reticulada, o dímero D reflete a formação de coágulos sanguíneos e sua subsequente fibrinólise) e mau prognóstico em casos de COVID-19. Dessa forma, complicações trombóticas (por exemplo, tromboembolismo venoso, coagulação intravascular disseminada, trombose) despertam grande preocupação<sup>69</sup>. Nesse contexto, o uso de drogas antitrombóticas e fibrinolíticas (por exemplo, defibrotida) ou anticoagulantes do tipo heparina (por exemplo, enoxaparina, uma heparina de baixo peso molecular) pode ser necessário para evitar tromboembolismo, principalmente se os níveis de dímero D forem altos<sup>69,70,71</sup>. O raciocínio por trás de ensaios com COVID-19 que investigam os benefícios do ácido tranexâmico (TXA), um agente antifibrinolítico usado para prevenir ou controlar sangramento<sup>72</sup> pós-cirúrgico ou pós-traumático, no entanto, não é tão óbvio. Um estudo do TXA em COVID-19 se baseia na hipótese de que a protease endógena plasmina atua na SARS-CoV-2 clivando um sítio de furina recém-inserido na porção da proteína S do vírus, o que poderia, teoricamente, aumentar sua infecciosidade e virulência (vide ensaio NCT04338126 em [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)). Nesse caso, a supressão da conversão do plasminogênio em plasmina pelo TAX poderia atenuar esse processo, diminuindo assim a infecciosidade e a virulência do SARS-CoV-2 em pacientes infectados. Mesmo que essa hipótese pareça plausível, faltam evidências empíricas não clínicas para apoiá-la adequadamente.

##### *Inibidores da enzima de conversão de angiotensina e dos bloqueadores dos receptores de angiotensina*

Duas intervenções farmacológicas aparentemente conflitantes no sistema renina-angiotensina estão sob investigação em estudos distintos com COVID-19. Um estudo ECR quádruplo cego avalia se a administração de losartana, um bloqueador competitivo seletivo do receptor da angiotensina II, (AT<sub>1</sub>) (medicamento amplamente usado para hipertensão), pode ser benéfica para pacientes com COVID-19. Um segundo estudo ECR (cego) investiga se a interrupção do tratamento crônico com inibidores da enzima conversora de angiotensina 2 (IECA) ou com bloqueadores dos receptores da angiotensina-2 (BRA) pode melhorar os resultados em pacientes sintomáticos infectados por SARS-CoV-2. Ambas as intervenções experimentais são baseadas na observação de que o SARS-CoV-2 usa a enzima conversora da angiotensina 2

(ECA2) como o domínio de ligação ao receptor para sua proteína spike<sup>73,74</sup>. Assim, acredita-se que a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) seja provavelmente um receptor funcional para o SARS-CoV-2 entrar nas células-alvo do hospedeiro.

Estudos experimentais mostraram que tratamentos continuados com BRA, como losartana, ou IECA, como captopril e enalapril, aumentam a expressão dos receptores ECA2 e teoricamente podem aumentar a morbimortalidade da COVID-19<sup>75</sup>. Entretanto, estudos com camundongos indicaram que, paradoxalmente, o BRA também poderia ter um efeito protetor contra a pneumonia por COVID-19 e a SDRA, porque impediu o agravamento da lesão pulmonar em camundongos infectados com vírus semelhante (SARS-CoV-1 envolvido no surto de 2002-2003)<sup>75,76,77</sup>. Cabe ressaltar que, até o momento, não há indicação clínica ou experimental de que BRA ou IECA aumentem a suscetibilidade ao SARS-CoV-2 ou aumentem a gravidade dos desfechos clínicos em casos de COVID-19.

Além disso, com base nessa noção, outro estudo investiga a eficácia de um anticorpo recombinante contra a enzima conversora de angiotensina 2 humana (rhECA2) para bloquear a entrada do SARS-CoV-2 nas células e inibir a replicação viral em pacientes com COVID-19.

##### *Antiarrítmicos*

Foi relatado que as drogas antiarrítmicas (bloqueadores dos canais iônicos) verapamil e amiodarona bloqueiam a entrada de células de Filoviridae (por exemplo, vírus Ebola e Marburg) em testes de cultura de células<sup>78</sup>. Com base nas evidências não clínicas anteriores, está em andamento um ensaio clínico para investigar se eles são eficazes contra o SARS-CoV-2 (Tabela 3).

##### *Mucolíticos e broncodilatadores*

Mucolíticos como a bromexina e compostos que diminuem a resistência nas vias aéreas, aumentando assim o fluxo de ar para os pulmões (por exemplo, agonistas- $\beta_2$  adrenérgicos seletivos de ação prolongada, como formeterol), são comumente usados para tratar obstruções pulmonares em doenças como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e outras<sup>79,80</sup>. Os potenciais terapêuticos da bromexina e do formeterol, bem como do óxido nítrico inalado (NO) - um vasodilatador pulmonar seletivo relatado<sup>81</sup> - foram testados em pacientes com COVID-19.

##### *Medicina Tradicional Chinesa e outras intervenções*

Alguns estudos ECR sobre a COVID-19 investigam a eficácia dos remédios da medicina tradicional chinesa (MTC) como terapias complementares ao tratamento-padrão. Diversos outros medicamentos modernos também estão sendo investigados para o tratamento da COVID-19. Inibidores da serina protease (mesilato de camostato e mesilato de nafamostato) estão em testes clínicos para COVID-19. Os inibidores de serina protease exibem atividade anti-inflamatória (através do bloqueio das vias de sinalização de NF- $\kappa$ B), propriedades anticoagulantes, anticâncer e potencialmente antivirais (contra o vírus Ebola)<sup>82,83,84</sup>. Diuréticos (espironolactona), sinvastatina (inibidor da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase, uma estatina para baixar o



colesterol), nintedanib (inibidor da tirosina quinase intracelular usado para retardar a progressão da fibrose pulmonar idiopática), hormônio tireoidiano T3 (tri-iodotironina), altas doses de vitaminas D e C, deferoxamina (medicamento que liga ferro e alumínio ao sangue e melhora sua eliminação por meio da urina), cobicistate (potente inibidor das enzimas da subfamília CYP3A; embora sem atividade antiviral, o cobicistate é combinado a compostos anti-HIV para retardar sua depuração)<sup>65</sup> e vazezapant (um antagonista do receptor de CGRP - peptídeo relacionado ao gene da calcitonina de molécula pequena - usado no tratamento da enxaqueca)<sup>66,67</sup>. Os fabricantes de vazezapant alegaram que esse medicamento pode mitigar a resposta hiperimune pulmonar na COVID-19 e, portanto, essa hipótese está sob investigação em um estudo (por via intranasal) em pacientes internados que necessitam de oxigênio suplementar.

#### Pontos fortes e fracos dos testes com drogas para COVID-19

Conforme mencionado acima, esta análise de ensaios clínicos que abordam medicamentos potencialmente reposicionáveis para a COVID-19 abrange apenas estudos envolvendo mais de um braço, randomizados e controlados. As informações disponíveis no banco de dados ClinicalTrials.gov são bastante limitadas e não permitem avaliações detalhadas e meticolosas do desenho e da qualidade metodológica dos estudos. No entanto, em uma primeira rodada para separar o joio do trigo, examinamos algumas características-chave dos desenhos dos estudos, como mascaramento, tipo de comparadores e número de participantes. Dos 294 estudos incluídos, 150 (51,0%) eram estudos abertos (sem mascaramento) e 26 (8,8%) eram cegos (apenas participante, investigador ou avaliador), de modo que apenas 40,1% parecem ter sido adequadamente mascarados (ou seja, cego duplo, triplo ou quádruplo) (Tabela 1). Estudos abertos ou com mascaramento insuficiente ou inadequado e ocultação de randomização acarretam um alto risco de viés. Como nessas condições os desfechos clínicos provavelmente serão influenciados pelas expectativas dos investigadores e/ou dos participantes, essas abordagens não adequadamente cegas não produzem evidências robustas sobre a eficácia e segurança do medicamento. Outra desvantagem da maioria dos ensaios clínicos controlados de medicamentos para a COVID-19 é o tipo de comparador escolhido pelos pesquisadores. Sempre que não existir um tratamento eficaz comprovado para a doença (ou seja, não existir um comparador “ativo”), espera-se que os ensaios sejam controlados por placebo. Muitos estudos incluídos, no entanto, usaram o tratamento-padrão (sem braço de intervenção) sem placebo para o medicamento como comparador inativo. Pior ainda é comparar a intervenção sob teste com outro medicamento de eficácia não demonstrada contra a COVID-19 (por exemplo, cloroquina/hidroxicloroquina). As terapias de eficácia não comprovada não são, de forma alguma, comparadores “ativos” adequados para monoterapia ou combinação de medicamentos sob teste. No conjunto de ensaios clínicos examinados neste estudo, o “tratamento-padrão” ou ensaios sem braço de intervenção às vezes incluíam medicamentos de eficácia não comprovada ou questionável para a COVID-19.

A estimativa adequada do tamanho da amostra em ensaios clínicos é crucial para a robustez das evidências sobre eficácia e segurança de medicamentos em determinada indicação terapêutica. Conforme mostrado nas Tabelas 2 e 3, o tamanho das amostras dos ensaios com a COVID-19 variou de algumas dezenas a milhares. Os dados do ClinicalTrials.gov não forneceram os detalhes necessários sobre o desenho dos estudos para possibilitar a avaliação da adequação do tamanho estimado da amostra. No entanto, alguns estudos incluíram tão poucos participantes que fica claro que eles têm pouca capacidade de produzir qualquer evidência robusta sobre a eficácia e segurança de medicamentos em pacientes com COVID-19.

Em resumo, apesar da variedade de estudos clínicos sobre medicamentos para COVID-19, apenas uma minoria deles (ECR) - suficientemente grande, randomizada, controlada por placebo e projetada com mascaramento e ocultação de alocação - provavelmente produzirá evidências robustas dos potenciais benefícios para pacientes infectados.

#### Questões éticas

Éticamente, existe uma grande diferença entre a realização rápida de estudos clínicos sobre a eficácia (e a segurança) de medicamentos e o início apressado de estudos com pacientes de COVID-19, sem uma hipótese plausível e evidências adequadas de segurança. A emergência de saúde COVID-19 não é de modo algum uma carta branca para negligenciar os padrões éticos da pesquisa clínica.

Um artigo de Emanuel et al.<sup>68</sup> listou sete condições que precisam ser atendidas para que um ensaio clínico seja considerado ético. A análise dos protocolos de estudo registrados levou à conclusão de que pelo menos duas dessas condições (validade científica e relação risco-benefício favorável) não foram totalmente atendidas na maioria dos ensaios clínicos da COVID-19. Conforme explicado na seção anterior, muitos ensaios sobre medicamentos para COVID-19 possuem deficiências metodológicas que enfraquecem sua capacidade de demonstrar que os medicamentos são eficazes e seguros para essa doença. Por exemplo, estudos que não testam uma hipótese clara e cientificamente fundamentada, mal desenhados (por exemplo, braço único, não randomizados, abertos) e sem capacidade de responder definitivamente à pergunta da pesquisa não atendem aos requisitos de validade científica. Ademais, é particularmente preocupante a relação risco-benefício aparentemente desfavorável dos medicamentos em vários estudos planejados e em andamento. Isso é ilustrado por alguns ensaios com CQ e HCQ na COVID-19. Ambos são medicamentos com MOS estreita que podem causar EAs graves, como perda irreversível da visão, arritmias cardíacas e morte. Como a maioria dos pacientes com COVID-19 (80,0%) é oligossintomática, alcançando cura espontânea em duas semanas, e a atividade antiviral desses antimaláricos em humanos permanece não comprovada, é legítimo pensar que a relação risco-benefício da CQ/HCQ em ensaios de intervenção preventiva (profilática) é desfavorável. Para pacientes com COVID-19 leve, os riscos de efeitos adversos graves certamente superarão os potenciais benefícios da prevenção ou tratamento da doença, mesmo que a CQ/HCQ fosse de fato medicamentos antivirais eficazes.



## CONCLUSÕES

Ensaios clínicos em andamento e planejados de reposicionamento de medicamentos para COVID-19 abordam o tratamento primário da doença (inibidores da replicação viral), bem como terapias adjuvantes para resolução de hiperinflamação em pneumonia e tromboembolismo associados à infecção por SARS-CoV-2.

Até agora, nenhuma intervenção farmacológica antiviral provou ser eficaz contra o SARS-CoV-2 em humanos. Praticamente todos os compostos antivirais existentes e os múltiplos modos de ação que funcionam contra outros vírus estão sob investigação. Drogas antiparasitárias que inibiram a replicação viral em ensaios de cultura de células e novos modos de ação específicos para SARS-CoV-2 (por exemplo, rhECA2, TXA) também estão sendo testados.

No que diz respeito às terapias imunomoduladoras adjuvantes, anti-inflamatórias e antitrombóticas, vários medicamentos com diferentes alvos farmacológicos estão sendo utilizados e testados em ensaios clínicos, principalmente em casos graves de COVID-19. Estritamente falando, a maioria desses medicamentos não está sendo reposicionada para COVID-19, porque a eficácia terapêutica deles (por exemplo, glicocorticoides e outros) já foi demonstrada para inflamação e tromboembolismo em uma ampla variedade de doenças e condições médicas, e é legítimo

supor que eles devam funcionar também em complicações da infecção por COVID-19. Coletivamente, espera-se que os resultados desses ensaios contribuam para descobrir o melhor momento para a intervenção, os medicamentos e regimes de dosagem mais eficazes e seguros a serem usados, e avaliar a relevância da intervenção na resolução da COVID-19 grave. Certamente, eles produzirão informações empíricas valiosas para atualizar as diretrizes clínicas baseadas em evidências para a COVID-19.

Por fim, embora um grande número de estudos clínicos de medicamentos para tratamento primário da COVID-19 esteja planejado ou em andamento, apenas uma minoria deles é suficientemente grande, randomizada e controlada por placebo, com mascaramento e ocultação de alocação. Portanto, apenas alguns desses estudos devem produzir evidências clínicas robustas de eficácia e segurança de medicamentos antivirais para lidar com a pandemia de COVID-19. Cinco meses ou mais após o surgimento do SARS-CoV-2 como uma pandemia mortal, é cada vez mais improvável que a terapia antiviral “vire o jogo” em tempo hábil ao longo desta primeira onda de COVID-19. Vacinas eficazes e seguras parecem ser a hipótese com mais chances de sucesso nos próximos anos. Atualmente, abordagens comportamentais antigas, mas comprovadamente eficazes, como distanciamento social e quarentena, continuam sendo as armas mais poderosas dos cientistas em saúde pública para combater a pandemia.

## REFERÊNCIAS

- Knobler S, Mahamoud A, Lemon S, Mack A, Sivitz L, Oberholtzer K, editors. Learning from SARS: preparing for the next disease outbreak. Washington: National Academies; 2004.
- Gensini GF, Yacoub MH, Conti AA. The concept of quarantine in history: from plague to SARS. *J Infect.* 2004;49(4):257-61. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.03.002>
- Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1363-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMr050740>
- McKimm-Breschkin JL. Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(Suppl 1):25-36. <https://doi.org/10.1111/irv.12047>
- Ebell MH. WHO downgrades status of oseltamivir. *BMJ.* 2017;358:j3266. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3266>
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014;348:1-2. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2545>
- Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess.* 2016;20(42):1-242. <https://doi.org/10.3310/hta20420>
- Saha M, Bhattacharya S. A brief overview on HIV infection, diagnosis and treatment. *Curr Top Med Chem.* 2019;19(30):2739-41. <https://doi.org/10.2174/156802661930200103091335>
- Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(1):41-58. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol.* 2020;1-7. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- World Health Organization - WHO. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). Brussels: World Health Organization; 2020[access 2020 Apr 25]. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr. 24. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009249>
- Lefebvre E, Schiffer CA. Resilience to resistance of HIV-1 protease inhibitors: profile of darunavir. *AIDS Rev.* 2008;10(3):131-42.
- Pharmaceutical Business Review Staff Writer. Asclepis receives IND approval for its HIV drug ASC09F. *Pharmaceutical Business Review News.* Apr 14, 2020[access 2020 May 4]. Available at: <http://www.prnewswire.com/news-releases/ascletis-receives-ind-approval-for-its-hivdrug-asc09f-301039297.html>
- Velkov T, Carbone V, Akter J, Sivanesan S, Li J, Beddoe T et al. The RNA-dependent-RNA polymerase, an emerging antiviral drug target for the hendra virus. *Curr Drug Targets.* 2014;15(1):103-13. <https://doi.org/10.2174/1389450114888131204163210>
- Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome



- coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem*. 2020. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013679>
17. Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, Sakamoto K, Smees DF, Barnard DL et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res*. 2009;82(3):95-102. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.02.198>
  18. Khalili JS, Zhu H, Mak NSA, Yan Y, Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J Med Virol*. 2020:1-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25798>
  19. Wang X, Cao R, Zhang H, Liu J, Xu M, Hu H et al. The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:1-7. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0169-8>
  20. Haviernik J, Štefánik M, Fojtková M, Kalí S, Tordo N, Rudolf I et al. Arbidol (umifenovir): a broad-spectrum antiviral drug that inhibits medically important arthropod-borne flaviviruses. *Viruses*. 2018;10(4):1-8. <https://doi.org/10.3390/v10040184>
  21. Clercq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):695-747. <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-15>
  22. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1995-2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030634>
  23. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017;9(396):1-20. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
  24. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
  25. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020:1-10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
  26. Idrus AA. Gilead's remdesivir speeds COVID-19 recovery in first controlled trial readout, but it's no 'silver bullet'. *Fierce Biotech*. Apr 29, 2020[access 2020 Apr 20]. Available at: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/silver-bullet>
  27. Hirschmann JV. Antibiotics for common respiratory tract infections in adults. *Arch Intern Med*. 2002;162(3):256-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
  28. Shiley KT, Lautenbach E, Lee I. The use of antimicrobial agents after diagnosis of viral respiratory tract infections in hospitalized adults: antibiotics or anxiolytics? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(11):1177-83. <https://doi.org/10.1086/656596>
  29. Krantz EM, Zier J, Stohs E, Ogimi C, Sweet A, Marquis S et al. Antibiotic prescribing and respiratory viral testing for acute upper respiratory infections among adult patients at an ambulatory cancer center. *Clin Infect Dis*. 2020;70(7):1421-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz409>
  30. The National Institute for Health and Care Excellence - NICE. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community. NICE Guideline. Apr 26, 2020[access 2020 Apr 30]. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/NG165](http://www.nice.org.uk/guidance/NG165)
  31. Boersma WG. Antibiotics in acute exacerbations of COPD: the good, the bad and the ugly. *Eur Respir J*. 2012;40(1):1-3. <https://doi.org/10.1183/09031936.00211911>
  32. Huckle AW, Fairclough LC, Todd I. Prophylactic antibiotic use in COPD and the potential anti-inflammatory activities of antibiotics. *Respir Care*. 2018;63(5):609-19. <https://doi.org/10.4187/respcare.05943>
  33. Cawcutt KA, Kalil AC. Viral and bacterial co-infection in pneumonia: do we know enough to improve clinical care? *Crit Care*. 2017;21(1):1-2. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1592-y>
  34. Paumgarten FJR, Delgado IF, Pitta LR, Oliveira ACAX. Chloroquine and hydroxychloroquine repositioning in times of COVID-19 pandemics, all that glitters is not gold. *Cad Saude Publica*. 2020;36(5):1-3. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00088520>
  35. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003;3:722-7. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5)
  36. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J*. 2005;2:1-10. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
  37. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. 2020;49(1):215-9. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
  38. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020:1-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
  39. US Food and Drug Administration - FDA. Hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19: drug safety communication: FDA cautions against use outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Washington: US Food and Drug Administration; 2020[access 2020 May 1]. Available at: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-drug-safety-communication-fda-cautions-against-use>
  40. Ministério da Saúde (BR). Nota informativa Nº 5, de 26 de março de 2020. Uso da cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19. *Diário Oficial União*. 2020 mar 27.
  41. Agência Brasileira de Vigilância Sanitária - Anvisa. Entenda a liberação de cloroquina e hidroxicloroquina. Notícias Novo Coronavírus. Mar 31, 2020[access 2020 May 2]. Available at: [http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?x=0&y=0&\\_3\\_keywords=cloroquina&\\_3\\_formDate=1441824476958&p\\_id=3&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=normal&p\\_p\\_mode=view&\\_3\\_groupId=0&\\_3\\_struts\\_action=%2Fsearch%2Fsearch&\\_3\\_cur=1&\\_3\\_format=](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?x=0&y=0&_3_keywords=cloroquina&_3_formDate=1441824476958&p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_3_groupId=0&_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&_3_cur=1&_3_format=)
  42. Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res*. 2014;110:94-103. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.07.014>





43. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:1-4. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
44. Xu J, Shi PY, Li H, Zhou J. Broad spectrum antiviral agent niclosamide and its therapeutic potential. *ACS Infect Dis.* 2020;6(5):909-15. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00052>
45. Wu CJ, Jan JT, Chen CM, Hsieh HP, Hwang DR, Liu HW et al. Inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus replication by niclosamide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(7):2693-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.7.2693-2696.2004>
46. Russell AS. Use of levamisole in viral infections. *Drugs.* 1980;20:117-21. <https://doi.org/10.2165/00003495-198020020-00004>
47. Spruance SL, Krueger GG, MacCalman J, Overall Jr JC, Klauber MR. Treatment of recurrent herpes simplex labialis with levamisole. *Antimicrob Agents Chemother.* 1979;15(5):662-5. <https://doi.org/10.1128/aac.15.5.662>
48. Chi CC, Wang SH, Delamere FM, Wojnarowska F, Peters MC, Kanjirath PP. Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):1-73. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010095.pub2>
49. Chethan GE, De UK, Garkhal J, Sircar S, Malik YPS, Sahoo NR et al. Immunomodulating dose of levamisole stimulates innate immune response and prevents intestinal damage in porcine rotavirus diarrhea: a restricted-randomized, single-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *Trop Anim Health Prod.* 2019;51(6):1455-65. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-01833-1>
50. Johnson AG, Regal J. Immunotoxicity of immunotherapeutic agents. *Springer Semin Immunopathol.* 1985;8(4):347-59. <https://doi.org/10.1007/BF01857389>
51. Czuchlewski DR, Brackney M, Ewers C, Manna J, Fekrazad MH, Martinez A et al. Clinicopathologic features of agranulocytosis in the setting of levamisole-tainted cocaine. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(3):466-72. <https://doi.org/10.1309/AJCPQPNB5THKP1>
52. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014;124(2):188-95. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>
53. Miao M, Clercq E, Li G. Clinical significance of chemokine receptor antagonists. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(1):11-30. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1711884>
54. Wang A, Singh K, Ibrahim W, King B, Damsky W. The promise of JAK inhibitors for treatment of sarcoidosis and other inflammatory disorders with macrophage activation: a review of the literature. *Yale J Biol Med.* 2020;93(1):187-95.
55. Sampaio EP, Carvalho DS, Nery JAC, Lopes UG, Sarno EM. Thalidomide: an overview of its pharmacological mechanisms of action. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2006;5(1):71-7. <https://doi.org/10.2174/187152306775537337>
56. Yasui K, Kobayashi N, Yamazaki T, Agematsu K. Thalidomide as an immunotherapeutic agent: the effects on neutrophil-mediated inflammation. *Curr Pharm Des.* 2005;11(3):395-401. <https://doi.org/10.2174/1381612053382179>
57. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine: update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):341-50. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.013>
58. Kahan BD. Sirolimus: a comprehensive review. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(11):1903-17. <https://doi.org/10.1517/14656566.2.11.1903>
59. Silverman MH, Strand V, Markovits D, Nahir M, Reitblat T, Molad Y et al. Clinical evidence for utilization of the A3 adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis: data from a phase II clinical trial. *J Rheumatol.* 2008;35(1):41-8.
60. Li DG, Wang ZR, Lu HM. Pharmacology of tetrandrine and its therapeutic use in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2001;7(5):627-9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v7.i5.627>
61. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: implications for screening, prophylaxis, and management. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(8):1-8. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy174>
62. D'Amico E, Zanghi A, Leone C, Tumanì H, Patti F. Treatment-related progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: a comprehensive review of current evidence and future needs. *Drug Saf.* 2016;39(12):1163-74. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0461-6>
63. Belsky JB, Rivers EP, Filbin MR, Lee PJ, Daniel C, Morris DC. Thymosin beta 4 regulation of actin in sepsis. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(Suppl. 1):193-7. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1448381>
64. Zhang Q, Qi Z, Liu B, Li CS. Programmed cell death-1: programmed death-ligand 1 blockade improves survival of animals with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2018;1-8. <https://doi.org/10.1155/2018/1969474>
65. Chang K, Svabek C, Vazquez-Guillamet C, Sato B, Rasche D, Wilson S et al. Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit Care.* 2014;18(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/cc13176>
66. Hosseini-Moghaddam SM, Mousavi A, Alavian SM. Is 8-interferon a promising therapeutic option for the management of hepatitis C? *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(6):1097-103. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp092>
67. Lasfar A, Zloza A, Cohen-Solal KA. IFN- $\lambda$  therapy: current status and future perspectives. *Drug Discov Today.* 2016;21(1):167-71. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.10.021>
68. Rich HE, McCourt CC, Zheng WQ, McHugh KJ, Robinson KM, Wang J et al. Interferon  $\lambda$  inhibits bacterial uptake during influenza superinfection. *Infect Immun.* 2019;87(5):1-12. <https://doi.org/10.1128/IAI.00114-19>
69. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, Es N, Oudkerk SF, McCloud TC et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the national institute for public health of the Netherlands. *Radiology.* 2020:1-15. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>
70. Richardson PG, Ho VT, Giralt S, Arai S, Mineishi S, Cutler C et al. Safety and efficacy of defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. *Ther Adv Hematol.* 2012;3(4):253-65. <https://doi.org/10.1177/2040620712441943>
71. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(7):1005-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.02.009>



72. Cai J, Ribkoff J, Olson S, Raghunathan V, Al-Samkari H, DeLoughery TG et al. The many roles of tranexamic acid: an overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. *Eur J Haematol*. 2020;104(2):79-87. <https://doi.org/10.1111/ejh.13348>
73. Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;526(1):165-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.047>
74. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*. 2020;18(4):894-904. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>
75. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors: lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res*. 2020;1-7. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0455-8>
76. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;1-4. <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
77. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA*. 2020;1-2. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812>
78. Gehring G, Rohrmann K, Atenchong N, Mittler E, Becker S, Dahlmann F et al. The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(8):2123-31. <https://doi.org/10.1093/jac/dku091>
79. Scaglione F, Petrini O. Mucoactive agents in the therapy of upper respiratory airways infections: fair to describe them just as mucoactive? *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 2019;12:1-9. <https://doi.org/10.1177/1179550618821930>
80. Steiropoulos P, Tzouveleakis A, Bours D. Formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(2):205-15. <https://doi.org/10.2147/copd.s1059>
81. Ichinose F, Roberts Jr JD, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation*. 2004;109(25):3106-11. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000134595.80170.62>
82. Chen X, Xu Z, Zeng S, Wang X, Liu W, Qian L et al. The molecular aspect of antitumor effects of protease inhibitor nafamostat mesylate and its role in potential clinical applications. *Front Oncol*. 2019;9:1-12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00852>
83. Nishimura H, Yamaya M. A synthetic serine protease inhibitor, nafamostat mesilate, is a drug potentially applicable to the treatment of ebola virus disease. *Tohoku J Exp Med*. 2015;237(1):45-50. <https://doi.org/10.1620/tjem.237.45>
84. Yamaya M, Shimotai Y, Hatachi Y, Kalonji NL, Tando Y, Kitajima Y et al. The serine protease inhibitor camostat inhibits influenza virus replication and cytokine production in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;33:66-74. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.07.001>
85. Deeks ED. Cobicistat: a review of its use as a pharmacokinetic enhancer of atazanavir and darunavir in patients with HIV-1 infection. *Drugs*. 2014;74(2):195-206. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0160-x>
86. Moreno-Ajona D, Pérez-Rodríguez A, Goadsby PJ. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment? *Curr Opin Neurol*. 2020;33(3):309-15. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000806>
87. Dubowchik GM, Conway CM, Xin AW. Blocking the CGRP pathway for acute and preventive treatment of migraine: the evolution of success. *J Med Chem*. 2020. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01810>
88. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000;283(20):2701-11. <https://doi.org/10.1001/jama.283.20.2701>

#### Agradecimentos

Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001. LRP é aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). FJRP é bolsista de produtividade em pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

#### Contribuição dos Autores

Paumgarten FJR - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Delgado IF, Pitta LR, Oliveira ACAX - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

#### Conflito de interesses

Os autores não têm nenhum potencial conflito de interesse a declarar relacionado aos pares e instituições políticas ou financeiras deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada. Para ver uma cópia desta licença, visite [http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt\\_BR](http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR).

## **APÊNDICE D - Autorização de uso emergencial de medicamentos e vacinas no Brasil e no mundo**

REVISTA DE DIREITO SANITÁRIO  
manuscrito aprovado em 14jul2023 – 205346

### **ANÁLISE COMPARATIVA DA REGULAÇÃO PARA AUTORIZAÇÃO DE USO EMERGENCIAL DE MEDICAMENTOS E VACINAS NO BRASIL E NO MUNDO.**

### **COMPARATIVE ANALYSIS OF THE REGULATION FOR EMERGENCY USE AUTHORIZATION OF DRUGS AND VACCINES IN BRAZIL AND IN THE WORLD.**

#### **RESUMO**

O desenvolvimento de medicamentos e vacinas leva anos para ser concluído. A análise do dossiê com informações sobre a segurança e eficácia do novo produto, que precede a disponibilização para uso, também exige tempo considerável. Quando surge uma emergência sanitária, para a qual não há medicamentos e vacinas eficazes, a demora pode ter alto custo em sofrimento e vidas. A Autorização de Uso Emergencial (AUE) é uma alternativa regulatória concebida para equilibrar tensão entre a presteza exigida pela emergência sanitária e o tempo necessário para avaliar em profundidade a segurança e a eficácia de novos produtos para conter a ameaça à saúde pública. As principais agências regulatórias do mundo têm as suas próprias diretrizes. Para comparar essas diretrizes com as da OMS e as do Brasil, fizemos uma busca sistemática das normas existentes sobre o tema nas páginas oficiais de cada agência. Os documentos normativos identificados nessa busca e consultados para esse trabalho podem ser encontrados em um banco de dados de livre acesso e em constante atualização que desenvolvemos para esse fim. A elegibilidade para concessão de AUE, independentemente da agência estudada, requer que tenha sido declarada emergência sanitária, que não haja produtos licenciados eficazes e seguros, ou satisfatórios, para enfrentá-la, que as informações sobre segurança e eficácia do produto em desenvolvimento (ainda não aprovado), embora incompletas, sejam indicativas de razão risco-benefício claramente favorável, e que o produto tenha qualidade satisfatória. Em contraste com o que ocorreu com as demais agências, a pandemia de Covid-19 surpreendeu a Agência

**REVISTA DE DIREITO SANITÁRIO**  
manuscrito aprovado em 14jul2023 – 205346

Nacional de Vigilância Sanitária sem que a legislação brasileira previsse concessão de AUE. No Brasil, normas transitórias foram elaboradas com a pandemia em curso. Emergências sanitárias se repetirão e o estudo comparativo das normas nacionais, americanas, europeias, chinesas e da OMS é uma contribuição para o aperfeiçoamento da regulamentação brasileira com vistas ao enfrentamento de futuras emergências sanitárias.

**Palavras-chave:** Emergência sanitária; regulação de medicamentos e vacinas; ANVISA.

### **ABSTRACT**

It may take years until the development of a new medicine or vaccine comes to an end. Moreover, agencies need months to evaluate the safety and efficacy dossier before the product is eventually approved for use. When we are facing a public health emergency, and there is no effective medicinal product to combat it, this long developing and approval time may have a high cost in terms of suffering and lives. Emergency Use Authorization (EUA) is an authorization conceived to reconcile a sanitary emergency need with the time required to assess safety and efficacy of a product under development that is potentially useful to contain the threat to public health. Requirements to be eligible for EUA (US Food and Drug Administration), Conditional Marketing Authorization (European Medicines Agency), or Emergency Assessment and Listing (World Health Organization) are: declaration of Public Health Emergency; absence or no availability of safe and effective approved products for the indication of use; that data on the product efficacy and safety, although incomplete, are sufficient to predict a clearly favorable benefit to risk balance; and good quality of the final pharmaceutical product. In contrast to other agencies, the Brazilian agency was caught unprepared by the emergence of Covid-19 pandemic. Since no EUA-like authorization was provided for in the country's sanitary legislation, ANVISA had to contrive rules to tackle pandemic needs. Public Health Emergencies

**REVISTA DE DIREITO SANITÁRIO**  
manuscrito aprovado em 14jul2023 – 205346

will happen again, and this study on the Brazilian, American, European, Chinese and WHO regulations is a contribution to improve the country's sanitary laws and regulations.

**Key words:** Public health emergency; drug and vaccines regulation; ANVISA.

## Introdução

O desenvolvimento de medicamentos e de vacinas para as doenças e condições clínicas conhecidas exige grandes investimentos, e transcorrem anos antes que o novo produto terapêutico ou profilático seja finalmente aprovado para uso. A maior parte deste tempo, entre os estudos iniciais de laboratório e a disponibilidade do produto para uso, é consumido pelo desenvolvimento em si, e uma parte menor, mas significativa, se refere ao tempo de análise do dossiê pela autoridade regulatória. Para aprovar o uso, a autoridade sanitária conta com normas específicas tanto para biológicos<sup>1</sup>, como para sintéticos<sup>2</sup>. A aprovação sinaliza que, ao melhor juízo dos técnicos da agência, os estudos e informações reunidas e apresentadas pelo fabricante comprovam que o novo produto farmacêutico é eficaz e seguro para a indicação clínica<sup>3,4</sup>.

No Brasil, o registro do medicamento ou produto biológico/vacina pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autoriza o uso no país para as indicações clínicas e nas condições especificadas na bula.<sup>5,6</sup> Embora a prescrição e uso para indicações não aprovadas (*off label*) não seja ilegal, a prescrição (ou automedicação)

<sup>1</sup> AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. RDC 55 de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.

<sup>2</sup> AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. RDC 753 de 28 de setembro de 2022. Dispõe sobre os critérios para a concessão do registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares.

<sup>3</sup> MOHS RC, Greig NH. Drug discovery and development: Role of basic biological research.

*Alzheimers Dement* 3(4):651-665, nov. 2017. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352873717300653>. Acesso em: 30 nov 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.005>.

<sup>4</sup> PAUMGARTTEN FJR, Oliveira ACAX. Off label, compassionate and irrational use of medicines in Covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues. *Ciência & Saúde Coletiva* 25(9):3413-3419, set. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/GQwLcBQZmGYp7mK3V6r7tFV?la>.

Acesso em: 30 nov 2022. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.16792020>.

<sup>5</sup> BRASIL. *Lei Federal n. 5.991 17 de dezembro de 1973*. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Disponível em:

[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l5991.htm#:~:text=LEI%20n%205.991%2C%20DE%2017%20DE%20DEZEMBRO%20DE%201973.&text=Disp%C3%B5e%20sobre%20o%20Controle%20Sanit%C3%A1rio,Correlatos%2C%20e%20d%C3%A1%20outras%20Provid%C3%AAscias..](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5991.htm#:~:text=LEI%20n%205.991%2C%20DE%2017%20DE%20DEZEMBRO%20DE%201973.&text=Disp%C3%B5e%20sobre%20o%20Controle%20Sanit%C3%A1rio,Correlatos%2C%20e%20d%C3%A1%20outras%20Provid%C3%AAscias..)

<sup>6</sup> BRASIL. *Lei Federal n. 6.360 23 de setembro de 1976*. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l6360.htm..](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm..)

com esta finalidade não é avaliada pela autoridade sanitária, assumindo o prescritor (ou consumidor) a responsabilidade por eventuais falhas terapêuticas e efeitos iatrogênicos.<sup>2</sup>

O tempo de análise do dossiê é em geral justificado pelo grande volume de informações a serem cheçadas e interpretadas criticamente, e pela necessidade de exaustivo exame caso a caso das evidências de segurança e da efetividade do produto. Entretanto, quando se trata de doenças graves para as quais não há medicamentos com eficácia e segurança comprovadas, ou plenamente satisfatórias, a demora em aprovar o uso de um novo produto que teve bom desempenho nos ensaios clínicos, significa privar muitos pacientes deste potencial benefício.

Para amenizar a tensão entre o tempo exigido para assegurar a segurança e eficácia da forma mais rigorosa e completa possível, e a necessidade de oferecer pronto acesso ao medicamento àqueles que dele necessitam desesperadamente, algumas alternativas foram criadas pelas agências. Uma destas alternativas é o caminho rápido (*fast track*) instituído pela agência reguladora americana FDA (*Food and Drug Administration*).<sup>7</sup>

Seguem a lógica do caminho rápido, no caso de terapias inovadoras (*i.e.*, que trazem aperfeiçoamento substancial em relação às terapias existentes), a concessão de prioridade para análise (exame em até 6 meses), e a aprovação acelerada, com base em desfechos substitutos (obtidos em prazo mais curto) de eficácia no ensaio clínico.

Outro caminho regulatório que encurta o tempo para aprovar o uso, ainda que temporariamente, é a Autorização de Uso Emergencial (AUE), que é chamado de EUA (do inglês *Emergency Use Authorization*) pela agência americana.<sup>9</sup> Este tipo de

---

<sup>7</sup> FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. *Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review* 01 de abril de 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>.

<sup>9</sup> FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. *Guidance Emergency Use Authorization of Medical Products*. 20 p. jul. 2007. Disponível em: <https://www.fda.gov/oc/ohrt/resources/files/archives/e/Emergency-Use-Authorization.pdf>.

autorização, objeto de análise neste trabalho, permite que a agência reguladora aprove rapidamente o uso de produtos ainda não aprovados para qualquer tipo de uso, ou não aprovados para aquela indicação de uso específica. Porém, a empresa só pode peticionar para este tipo de autorização na eventualidade de ameaça à saúde pública de natureza química, biológica, radiológica ou nuclear, que tenha sido formalmente declarada uma emergência sanitária. A ameaça biológica pode ser um agente infeccioso (*e.g.*, vírus) que se alastra em surtos ou epidemias de proporções regionais, nacionais ou pandêmicas.

São elegíveis para concessão de EUA os produtos destinados a diagnosticar, tratar ou prevenir (*e.g.*, vacinas) doenças ou condições de saúde graves que põem a vida em risco, quando não há alternativas adequadas, aprovadas ou disponíveis.

Em outras palavras, a EUA é autorização temporária concedida pelo FDA para o enfrentamento de uma emergência em saúde pública, ou seja, a EUA difere do caminho rápido com aprovação acelerada do FDA, porque enquanto este último se aplica a doenças já existentes e ameaças conhecidas à saúde, a EUA é destinada precipuamente ao enfrentamento de uma nova ameaça à saúde pública, inesperada, que surge subitamente, e para a qual não há produtos medicinais satisfatórios. Além disso, a EUA é autorização provisória, transitória, enquanto o caminho rápido com aprovação acelerada resulta em autorização definitiva para uso do medicamento.

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), emergência em saúde pública (PHEIC, do inglês "*Public Health Emergency of International Concern*")<sup>10,11</sup> é "um evento extraordinário, que pode constituir um risco sanitário a outros países, pela disseminação internacional da doença e que potencialmente exigirá uma reposta

---

<sup>10</sup> ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. *Questions & Answers 19 de junho de 2019*. International Health Regulations and Emergency Committees. Archived from the original on 15 August 2021. Disponível em: Acesso em: 2 nov 2022.

<sup>11</sup> Wilder-Smith A, Osman S. Public health emergencies of international concern: a historic overview. *J Travel Med.* 27(8):taaa227, dec 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284964/> Acesso em: 23 nov 2022. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa227>.



coordenada ao nível internacional. Ou seja, um acontecimento sério, abrupto, incomum ou inesperado que constitui uma ameaça à saúde pública no mundo.

No Brasil, a ANVISA, ao contrário das agências reguladoras americana e europeia e da OMS, não tinha regra específica para concessão de AUE quando esta necessidade surgiu para enfrentar a pandemia de Covid-19.

O objetivo deste artigo foi identificar e analisar comparativamente as regras das agências reguladoras do Brasil (ANVISA), China, Estados Unidos (FDA) e União Europeia (EMA, do inglês *European Medicines Agency*) para concessão da (AUE, EUA ou equivalente) para enfrentamento de emergências sanitárias. O artigo também aborda a orientação da OMS para o uso emergencial de medicamentos, vacinas, e testes diagnósticos ainda em fase de desenvolvimento, e não aprovados para registro pela autoridade reguladora competente.

Emergências sanitárias são situações recorrentes que se repetirão no futuro. Não é possível prever exatamente que tipos de emergências sanitárias surgirão, mas é importante que o arcabouço regulatório nacional esteja preparado para enfrentá-las, oferecendo um caminho ágil para autorização, ainda que provisória, para uso de novos medicamentos e vacinas. O estudo comparativo das normas apresentado neste artigo é uma contribuição para a atualização e aperfeiçoamento da regulamentação brasileira com vistas ao enfrentamento de futuras emergências de saúde pública.

### **Método**

A primeira etapa desse trabalho foi uma busca sistemática de artigos acadêmicos para verificar se o assunto já havia sido abordado anteriormente por estudiosos. O *Google Scholar*, por ser uma base mais abrangente que as bases específicas de literatura biomédica, foi escolhida para essa busca inicial. Os termos de busca em inglês foram: "*Emergency Use*", FDA, EMA e comp\*. "*Emergency Use*" foi utilizado entre aspas pois é um termo composto e precisávamos que a busca fosse realizada

com a expressão completa, foi acrescentado o operador de truncamento "\*" depois do termo "comp" para recuperar qualquer variação de singular e plural ou diferenças na grafia e terminações das palavras. Utilizamos o "AND" como operador booleano, pois precisávamos que o retorno da busca incluísse obrigatoriamente as duas agências regulatórias e que fosse mencionado o uso emergencial. A pesquisa com os termos mencionados anteriormente identificou mais de 2.000 artigos. Em seguida, inserimos o termo "564", que foi o número da seção da lei do FDA onde foi publicada pela primeira vez a autorização do uso emergencial. Qualquer artigo, cuja intenção fosse comparar normas de uso emergencial entre o FDA e demais agências regulatórias, inevitavelmente teria que mencionar essa lei. Essa nova busca reduziu o número de registros a 127 (Tabela 1).

**Tabela 1** - Artigos publicados sobre autorização de Uso Emergencial recuperados pela busca no Google Scholar.

PERÍODO	QUANTIDADE
Antes de 2008	3
2009 a 2011	7
2012 a 2019	12
2020 a 2022	105
<b>TOTAL</b>	<b>127</b>

A busca e identificação dos documentos relevantes não retroagiu a uma data passada limite, sendo, na prática, essa data a da criação da base de dados consultada. Entretanto, nenhum documento relevante foi identificado com data anterior a 2004, ano do "*Project Bioshield Act*" dos Estados Unidos. A busca e a recuperação da informação foram efetuadas em outubro de 2022. Foi criado, porém, um alerta no *Google Scholar*, de modo que qualquer artigo publicado após outubro

de 2022, incluindo os termos mencionados, foi informado por e-mail aos autores. Esse alerta foi desativado em dezembro do mesmo ano, quando o artigo foi submetido. Oito artigos adicionais com os termos estudados foram identificados pelo alerta.

Assim a busca resultou ao final em 135 artigos publicados sobre Autorização de Uso Emergencial. Os artigos recuperados foram analisados criticamente pelos três autores que concluíram que eles não se voltavam para o objetivo proposto para este estudo, ou seja, não comparavam as normas para autorização de uso emergencial entre o FDA e o EMA. Os 135 artigos recuperados comparavam prazos para aprovação; quando as autorizações tinham sido aprovadas; quais e quantos estudos tinham sido realizados, ou seja, comparavam apenas a supervisão regulatória e a operação das agências.

Com a confirmação da ausência de artigos abordando o tema objeto desta análise, realizamos um novo levantamento no Google para que pudéssemos localizar as páginas oficiais das agências de cada país. As páginas têm estruturas distintas e por isso cada busca foi realizada digitando o termo "norma", "lei" e "uso emergencial", no idioma de origem, português, inglês e em mandarim. Essa busca das normas foi realizada entre o período de janeiro de 2021 e novembro de 2022. Em etapa subsequente, os documentos e normas foram lidos na íntegra, analisados e comparados.

**Quadro 1** – Páginas oficiais de autoridades regulatórias nacionais e internacionais consultadas na pesquisa.

<b>País / Organização</b>	<b>Páginas consultadas</b>
Brasil	<a href="http://www.coronavirus.gov">http://www.coronavirus.gov</a> <a href="https://portal.anvisa.gov.br">https://portal.anvisa.gov.br</a>
Estados Unidos	<a href="https://www.fda.gov">https://www.fda.gov</a> <a href="https://www.covid19.nih.gov">https://www.covid19.nih.gov</a>

China	<a href="http://en.nhc.gov.cn/">http://en.nhc.gov.cn/</a> <a href="http://chictr.org.cn">http://chictr.org.cn</a>
União Europeia	<a href="https://www.ema.europa.eu/en">https://www.ema.europa.eu/en</a>
OMS	<a href="https://www.who.int/">https://www.who.int/</a>

O Quadro 1 mostra o endereço URL (*Uniform Resource Locator*) das páginas oficiais da OMS, e das autoridades regulatórias do Brasil, China, Estados Unidos e União Europeia (EU). Na análise, os autores destacam as principais características da autorização para uso emergencial em cada contexto regulatório, assim como as principais semelhanças e diferenças das normas instituídas pelos diferentes órgãos internacionais de regulação. Além da AUE propriamente dita, os autores analisam as alternativas disponíveis em cada país em termos de outros tipos de agilização de autorização de uso de produtos farmacêuticos. As diferenças entre esses procedimentos de agilização do registro, ou de permissão para acesso expandido, quando for o caso, e a AUE são salientadas na análise.

Em paralelo com a análise, desenvolvemos um banco de dados contendo as normas de uso emergencial e documentos relacionados do Brasil, China, União Europeia e Estados Unidos incluindo as relativas à pandemia da Covid-19. Este banco de dados de livre acesso, criado com o *software Microsoft Access*, está depositado no repositório "Arca dados" da Fundação Oswaldo e o endereço é: <https://doi.org/10.35078/YM0RJJ>.

## Resultado

### I- Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

Sob pressão do setor regulado, a ANVISA alterou o fluxo de análise das petições de registro introduzindo mudanças para agilização e racionalização do processo regulatório de medicamentos e biológicos. Entra elas estão o que foi denominado informalmente por técnicos da agência de "caminho rápido" e a possibilidade de

pedir a priorização da análise das petições de registro. O “caminho rápido” resultaria do enquadramento da petição na categoria “prioritária” com prazo de análise de 120 dias, em vez dos 365 dias previstos como limite para análise de petições de registro enquadrada como “ordinárias”.<sup>11</sup> Para decisão final nos processos de alteração pós-registro, os prazos fixados pela Lei 13.411 foram de 60 dias e 180 dias para as petições prioritárias e ordinárias, respectivamente.

É importante destacar que o que os técnicos da ANVISA denominam “caminho rápido” é uma mera redução do prazo de análise, enquanto o “*fast track*” do FDA é muito mais do que isso. O próprio processo de desenvolvimento do medicamento é acelerado pela promoção de reuniões mais frequentes entre a agência americana e a empresa, incluindo a discussão previa sobre a aceitabilidade de desfechos substitutos nos estudos clínicos. A discussão prévia e concordância entre a autoridade reguladora e o desenvolvedor do medicamento quanto à aceitação de desfechos substitutos de eficácia, assim como de outros detalhes do desenho do ensaio clínico de fase 3, facilita e encurta substancialmente o tempo de análise final do dossiê. Outra possibilidade prevista pelo caminho rápido do FDA é o fato da empresa submeter seções isoladas do dossiê, à medida que são completadas, sem necessidade de concluir todas e reuni-las em dossiê único para submissão e análise. Os critérios para enquadrar como prioritária as petições de registro, alterações pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos foram definidos ao nível infra legal na RDC 204 de 2017.<sup>13</sup> Para ser considerada prioritária, a petição precisa envolver produtos que atendam um ou mais dos seguintes critérios:

I- medicamento utilizado para doença negligenciada, emergente ou reemergente; **emergências em saúde pública**, ou condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível ou quando

---

<sup>13</sup> AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. RDC n° 204 de 27 de dezembro de 2017. Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_204\\_2017\\_.pdf/b2d4ae64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf/b2d4ae64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094). Acesso em: 24 nov 2022.

apresentar uma melhora significativa de segurança, eficácia ou adesão ao tratamento;

II- medicamento novo, .... destinados à população pediátrica;

III- vacinas ou soros hiperimunes a serem incorporados no Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde;

IV- medicamento inovador ou novo, para insumo farmacêutico ativo fabricado no país;

V- as três (3) primeiras petições de medicamentos genéricos inéditos ....;

VI- medicamento integrante da lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) .... objeto de Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP)...

Critérios semelhantes são empregados para enquadrar como prioritárias as petições de alteração pós-registro e de anuência prévia em processo de pesquisa clínica.

Essa, RDC 204, define ainda, a emergência em saúde pública como:

*"...situação que demande o emprego urgente de medidas de prevenção, de controle e de contenção de riscos, de danos e de agravos à saúde pública em situações que podem ser epidemiológicas (surtos e epidemias), de desastres, ou de desassistência à população".*

Apesar da existência de uma "emergência em saúde pública" ser uma das situações que possibilitam enquadrar como prioritária a petição de registro, ou de alteração pós-registro, ou ainda de anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos<sup>10</sup>, esta priorização da análise pela agência não substitui a necessidade da AUE para enfrentamento de emergências sanitárias, e difere substancialmente dela em seu significado e alcance. A concessão de AUE é provisória, é válida por determinado tempo, ou enquanto a declaração de emergência sanitária não for revogada, ou ainda até a aprovação definitiva do registro do medicamento ou biológico (*e.g.*, vacina) para o uso pretendido. A AUE concedida a um produto farmacêutico pode

ser revogada a qualquer momento em virtude da reavaliação de questões relativas à segurança e eficácia e do aparecimento de alternativas melhores.

Outro aspecto que distingue as duas concessões, é que para o registro acelerado, que é uma autorização de uso duradoura, é exigido o dossiê completo com todo o conjunto de estudos e dados relevantes para análise de segurança e eficácia, enquanto, para a concessão da AUE, este conjunto pode estar incompleto, desde que as informações disponíveis sejam suficientes para uma avaliação confiável, ainda que preliminar, da relação do risco *versus* efetividade do produto, assim como da qualidade farmacêutica e consistência da produção. Essa avaliação preliminar deve indicar que o produto é benéfico e útil para enfrentamento da PHEIC declarada pela OMS.

Embora a agência brasileira tivesse introduzido mudanças do fluxo regulatório para agilizar a concessão do registro, e da anuência prévia para ensaios clínicos de alguns tipos de produto, em 2020 a ANVISA foi surpreendida pela pandemia de Covid-19 sem estar preparada para o enfrentamento desta emergência sanitária. A agência não tinha até então a possibilidade de concessão rápida de autorizações de uso transitórias como a AUE, que outros países já dispunham em seu arcabouço regulatório.

Não restou a ANVISA outra alternativa senão a de responder à pandemia, *post factum*, improvisando regras específicas para enfrentá-la com a maior eficiência possível. A primeira questão posta na mesa era viabilizar o início da vacinação em massa no país, quando vários imunizantes já haviam sido desenvolvidos empregando diferentes plataformas (mRNA nano encapsulado, vetor adenoviral, vírus inativado), algumas inovadoras, e estavam sendo usados em outros países. Assim, ainda em dezembro de 2020, a ANVISA publicou um guia disponibilizando aos fabricantes as informações sobre os requisitos mínimos para emissão de

autorização de uso emergencial.<sup>14</sup> Na época, quatro vacinas contra Covid-19 já haviam sido autorizadas pela ANVISA para desenvolvimento de ensaios clínicos de fase 3 no país. O Guia 42/2020 foi a primeira regra brasileira para concessão de AUE, no caso restrito a vacinas para Covid-19. Essa regulamentação chegou a público quase um ano após o Ministério da Saúde do Brasil (MS) ter declarado, em 3 de fevereiro de 2020<sup>15</sup>, a pandemia de Covid-19 uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Nacional (ESPIN) o que ocorreu apenas alguns dias após a OMS declarar a pandemia em 30/01/2020 uma PHEIC. Aproximadamente três meses após a publicação deste guia, a ANVISA publicou, em 10/03/2021, a RDC 475<sup>16</sup> que estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial de medicamentos e vacinas para Covid-19. Embora a aplicação da RDC 475 se estenda também a medicamentos, a ênfase da regulação da AUE continuou sendo as vacinas contra Covid-19. A regulação, embora sumária, é exigente e pouco flexível, não só em relação à segurança, como também a respeito da comprovação de efetividade das vacinas por desfechos primários de eficácia no ensaio de fase 3 randomizado e controlado.

O requisito mínimo para comprovação de eficácia é explícito no texto do artigo 4 da RDC 475: "A AUE se aplica a medicamentos e vacinas contra a Covid-19, com estudos clínicos de fase 3 concluídos ou com os resultados provisórios de um ou

---

<sup>14</sup> AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. *Guia 42/2020 de 07 de dezembro de 2020*. Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/guia-sobre-os-requisitos-minimos-para-submissao-de-solicitacao-de-autorizacao-temporaria-de-uso-emergencial-em-carater-experimental-de-vacinas-covid-19>. Acesso em: 24 nov 2022.

Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/guia-sobre-os-requisitos-minimos-para-submissao-de-solicitacao-de-autorizacao-temporaria-de-uso-emergencial-em-carater-experimental-de-vacinas-covid-19>.

<sup>15</sup> BRASIL. *Portaria GM/MS Nº 188 de 03 de fevereiro de 2020*. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV). Disponível em:

[https://bvsm.s.saude.gov.br/bvsm/saudelegis/gm/2020/prt0188\\_04\\_02\\_2020.html](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvsm/saudelegis/gm/2020/prt0188_04_02_2020.html).

<sup>16</sup> AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. *RDC nº 475 de 10 de março de 2021*. Estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Disponível em:

<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-475-de-10-de-marco-de-2021-307999666>.

<sup>16</sup> AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. *RDC nº 475 de 10 de março de 2021*. Estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Disponível em:

<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-475-de-10-de-marco-de-2021-307999666>.



mais estudos clínicos fase 3". Este nível de exigência para concessão da AUE se aproxima do que seria exigido para o registro definitivo da vacina, atrasando o início a vacinação em massa. Não resta dúvida quanto à necessidade imperiosa de robusta evidência de segurança pré-clínica e clínica para concessão de AUE de vacinas. Entretanto, os estudos de fase 3 para avaliar a eficácia de vacinas são geralmente mais complexos e demorados do que o de medicamentos, e envolvem questões éticas delicadas quanto ao uso de placebo.<sup>17</sup> A aceitação de desfechos substitutos (resposta imunogênica em termos de níveis de anticorpos neutralizantes), que tenham sido adequadamente validados, poderia ser melhor discutida neste contexto. Para a concessão da AUE, os procedimentos e requisitos devem ser flexíveis, a análise deve ser caso a caso, e deve haver razoabilidade na tomada de decisão. O quadro 2 apresenta as principais normas publicadas pela ANVISA após o início da pandemia por Covid-19.

**Quadro 2** – Principais normas da ANVISA sobre o uso emergencial.

<b>NORMA</b>	<b>DATA</b>
Guia 42	02/12/2020
RDC 348	17/12/2020
RDC 465	09/02/2021
RDC 475	10/03/2021
RDC 485	26/03/2021
Guia 49	12/05/2021
RDC 533	23/08/2021
RDC 534	23/08/2021
RDC 568	29/09/2021
RDC 573	03/11/2021
RDC 601	16/02/2022
RDC 606	23/02/2022
RDC 683	12/05/2022
RDC 688	13/05/2022

<sup>17</sup> Oliveira ACAX, Paumgarten FJR. Ethical issues in placebo-controlled trials of COVID-19 vaccines. *Cadernos de Saúde Pública*. 37(6), jun. 2021. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csp/2021.v37n6/e00007221/en/>. Acesso em: 24 nov 2022. [https://doi.org/10.1590/0102-311X00007221\\_](https://doi.org/10.1590/0102-311X00007221_)

Um fato inusitado em relação a AUE e registro de vacinas contra a Covid-19, é que a ANVISA concedeu o registro definitivo da vacina da *Pfizer/BioNTech (Comirnaty<sup>®</sup>)* (“o primeiro registro definitivo de uma vacina contra Covid-19 nas Américas”) em 23 de fevereiro de 2021,<sup>18</sup> embora a referida vacina só viesse a ser efetivamente aprovada no país de origem (FDA), 6 meses depois, em 23 de agosto de 2021.<sup>19</sup> Esta decisão precipitada da ANVISA conflitou com o disposto no artigo 18 da Lei 6360<sup>20,21</sup>: “*O registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos de procedência estrangeira dependerá, além das condições, das exigências e dos procedimentos previstos nesta Lei e seu regulamento, da comprovação de que já é registrado no país de origem*”. Neste caso empresa americana (*Pfizer*) não aceitou as condições e regras da ANVISA para autorização temporária, e se recusou a submeter pedido de AUE, solicitando de imediato o registro definitivo, o que pode ter precipitado a decisão da agência brasileira.

Ainda durante a vigência da declaração de emergência de saúde pública de importância nacional, revogada pela Portaria MS 913, publicada em 22/04/2022,<sup>22</sup> a ANVISA introduziu a análise simplificada, em caráter excepcional e temporário, de

---

<sup>18</sup> BRASIL. Anvisa concede primeiro registro definitivo para vacina contra a Covid-19 nas Américas. *Serviço e Informações do Brasil Disponível*, 23 de fevereiro de 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2021/02/anvisa-concede-primeiro-registro-definitivo-para-vacina-contr-a-covid-19-nas-americas>. Acesso em: 24 nov 2022.

<sup>19</sup> FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA: Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines. Comirnaty and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, Bivalent. 8 de julho de 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccines>. Acesso em: 24 nov 2022.

<sup>20</sup> BRASIL. *Lei Federal Nº 63060 de 23 de setembro de 1976*. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l6360.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm). Acesso em: 24 nov 2022.

<sup>21</sup> BRASIL. *Medida Provisória nº 2.190-34, de 23 de agosto de 2001*. Altera dispositivos das Leis no 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e no 6.437, de 20 de agosto de 1977, que configura infrações à legislação sanitária federal e estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/MPV/2190-34.htm#art9](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/MPV/2190-34.htm#art9).

<sup>22</sup> BRASIL. *Portaria MS nº 913 de 22 de abril de 2022*. Declara o encerramento da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da infecção humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV). Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=430701>.

pedidos de anuência em pesquisa clínica por meio da RDC 601<sup>23</sup>: “*desde que essas petições tenham sido autorizadas por autoridades regulatórias de notável reconhecimento*”. Embora o disposto na RDC 601 visasse dar rapidez à liberação de petições no contexto de enfrentamento de situação de urgência, ela privava a agência de intervir positivamente, ainda durante o processo de desenvolvimento clínico, de modo a facilitar e acelerar a concessão de uma eventual AUE e, também, do registro definitivo do produto. De qualquer modo, o possível alcance da portaria foi minimizado pela revogação da emergência sanitária pelo MS dois meses depois. É evidente neste episódio o descompasso entre o MS e o seu órgão, a ANVISA.

Entretanto, tentativas de coordenação neste sentido foram realizadas. Em 18 de abril de 2022, quatro dias antes da revogação da declaração de ESPIN pelo MS, a ANVISA publicou em sua página uma nota informando que o MS solicitara que a vigência das normas relativas à pandemia fosse estendida por mais 1 (um) ano a partir da data de retirada do estado de emergência.<sup>24</sup> A nota esclarece que essa prorrogação dependeria da aprovação da Diretoria Colegiada e que, se ela fosse aprovada, permitiria que as vacinas e medicamentos autorizados para uso emergencial continuassem a ser utilizados nesta situação por mais um ano.

Em princípio a prorrogação das AUE vigentes, a partir da declaração do fim da emergência sanitária, é questão que deveria ser discutida caso a caso, não apenas para esta, mas também para emergências sanitárias que apareçam no futuro. Por exemplo, no caso de vacinas empregadas para vacinação em massa, e que

---

<sup>23</sup> AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. RDC nº 601 de 09 de fevereiro de 2022. Dispõe sobre a análise simplificada, em caráter excepcional e temporário, de petições de Anuência em Processo de Pesquisa Clínica, Modificações de DDCM, Emenda Substancial ao Protocolo Clínico e Anuência em Processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) referente ao Dossiê do Medicamento Experimental em razão da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=427520>.

<sup>24</sup> AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Vigência do uso emergencial de vacinas e medicamentos. *Nota da Anvisa de 18 de abril de 2022*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/nota-anvisa-vigencia-do-uso-emergencial-de-vacinas-e-medicamentos> Acesso em: 24 nov 2022.

comprovaram ser efetivas e seguras, é recomendável que não haja descontinuidade da autorização de uso.

## II- Estados Unidos: Agência de Medicamentos e Alimentos (FDA)

Nos Estados Unidos, a EUA surge como um desdobramento da legislação introduzida, ou alterada, na primeira década deste século, para melhor preparar o país para enfrentar emergências de saúde pública, militares ou domésticas envolvendo agentes químicos, biológicos, radiológicos e nucleares (CBRN do inglês, *Chemical, Biological, Radiological and Nuclear*), incluindo ameaças emergentes de doenças infecciosas como a pandemia de gripe (influenza). Embora a preocupação englobe ameaças de diferentes tipos e origens, a legislação certamente foi estimulada pelo temor gerado pela demonstração de força do terrorismo em 11 de setembro de 2001. O marco legal inicial neste sentido foi a aprovação da lei "*Project Bioshield Act*" pelo congresso americano em 2004.<sup>25</sup> Uma das alterações que a lei introduziu foi a permissão para estocagem e distribuição de vacinas que, em virtude de preocupações éticas, ainda não haviam sido testadas quanto à segurança e à eficácia em humanos.

Outras leis nesta direção, subsequentemente aprovadas e promulgadas pelo congresso americano, foram a lei de preparação para pandemia e todo tipo de perigos (*Pandemic and All-Hazards Preparedness Act*) de 2006<sup>26</sup> e a renovação da lei que autoriza a preparação para pandemia e todo tipo de perigos (PAHPRA, do

---

<sup>25</sup> ESTADOS UNIDOS. *Public Law 108-276 de 21 de julho de 2004*. To amend the Public Health Service Act to provide protections and countermeasures against chemical, radiological, or nuclear agents that may be used in a terrorist attack against the United States by giving the National Institutes of Health contracting flexibility, infrastructure improvements, and expediting the scientific peer review process, and streamlining the Food and Drug Administration approval process of countermeasures. Disponível em: <https://www.congress.gov/108/plaws/publ276/PLAW-108publ276.pdf>. Acesso em: 24 nov 2022.

<sup>26</sup> ESTADOS UNIDO. *Public Law 109-417 de 19 de dezembro de 2006*. To amend the Public Health Service Act with respect to public health security and all-hazards preparedness and response, and for other purposes. Disponível em: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-109publ417/pdf/PLAW-109publ417.pdf>. Acesso em: 23 nov 2022.

inglês *Pandemic and All-Hazards Preparedness Reauthorization Act*<sup>27</sup> de 2013, ambas voltadas para ameaças relativas aos agentes CBRN.

A PAHPRA fortaleceu a autoridade do FDA para responder a emergências, adotando iniciativas para desenvolver e disponibilizar produtos (ou “contramedidas médicas” incluído medicamentos antivirais, vacinas, produtos biológicos, antídotos, equipamentos de proteção, e produtos diagnósticos) para uso nesses casos. Esta orientação legal finaliza as orientações provisórias anteriores e suas atualizações: “*Emergency Use Authorization of Medical Products*” de julho de 2007, “*Emergency Use Authorization Questions and Answers*” de abril de 2009, e “*Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities*” de abril de 2016. Essas leis e normas (quadro 3) foram elaboradas pelos Estados Unidos para combater emergências de saúde pública.

**Quadro 3** – Principais leis e normas dos Estados Unidos sobre o uso emergencial.

LEI / NORMA	DATA
<i>Project Bioshield Act</i>	21/07/2004
<i>Pandemic and All-Hazards Preparedness Act</i>	19/12/2006
<i>Law FD&amp;C §564</i>	01/07/2007
<i>Guidance Emergency Use Authorization of Medical Products</i>	01/07/2007
<i>Emergency Use Authorization of Medical Products</i>	01/07/2007
<i>Pandemic and All-Hazards Preparedness Reauthorization Act</i>	13/03/2013
<i>Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities</i>	01/04/2016
<i>Guidance for Industry and Other Stakeholders</i>	13/01/2017
<i>PREP (Public Readiness and Emergency Preparedness Act)</i>	17/03/2020

<sup>27</sup> ESTADOS UNIDOS. *Public Law 113-5 de 13 de março de 2013*. To reauthorize certain programs under the Public Health Service Act and the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act with respect to public health security and all-hazards preparedness and response, and for other purposes. Disponível em: <https://www.congress.gov/113/plaws/publ5/PLAW-113publ5.pdf>. Acesso em: 23 nov 2022.

Em resposta à solicitação do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*), e após o Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS, do inglês *Department of Health and Human Services*) ter declarado o surto de gripe suína (H1N1) uma emergência sanitária, o FDA emitiu em 27 de abril de 2009 uma EUA ampliando a aprovação de uso do oseltamivir (*Tamiflu*<sup>®</sup>) para crianças menores de um ano, e permitindo a distribuição do oseltamivir e zanamivir (*Relenza*<sup>®</sup>) para população sem as usuais exigências de rotulagem, e, também autorizando a distribuição e uso de um teste rRT-PCR para diagnóstico da gripe suína.

Em 4 de fevereiro de 2020, o secretário do HHS declarou o vírus SARS-CoV-2 /Covid-19 uma emergência de saúde pública. Ainda no mesmo mês, o FDA emitiu uma EUA para testes diagnósticos desenvolvidos pelo Centro de Controle e Prevenção de doenças (CDC, do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*), para Covid-19 e, ao longo do ano, outras EUA: para o antiviral remdesivir (01/05/2020); para o uso de plasma de convalescentes, de uma emulsão a 2% de propofol (para uso em pacientes sob ventilação mecânica em 12/03/2021); hidroxicloroquina para tratar Covid-19 (EUA aprovada em 28/03/2020 e revogada em 15/06/2020); e do bamlanivimab (anticorpo monoclonal). Em 16 de abril de 2021, o FDA revogou a EUA que permitia o uso do bamlanivimab isoladamente para tratar Covid-19 branda ou moderada em adultos e em alguns pacientes pediátricos. Em 11 de dezembro de 2020, o FDA emitiu uma EUA para uso da vacina da *Pfizer-BioNTech* contra Covid-19, e em 18/12/2020 e 27/02/2021 para as vacinas da Moderna e Janssen, respectivamente.<sup>28</sup>

A elegibilidade de um medicamento para EUA segundo o FDA requer que, com base nas evidências disponíveis seja razoável acreditar que ele possa ser eficaz para

---

<sup>28</sup> TRAN A, Witek TJ Jr. The Emergency Use Authorization of Pharmaceuticals: History and Utility During the COVID-19 *Pandemic*. *Pharmaceut Med*. 35(4):203-213, ago. 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40290-021-00397-6>. Acesso em: 23 nov 2022. <https://doi.org/10.1007/s40290-021-00397-6>.

prevenir, tratar ou diagnosticar doenças graves ou que ameaçam a vida e sejam causadas por um dos agentes CBRN. A EUA concedida para hidroxicloroquina foi uma falha grosseira corrigida quase 3 meses depois; as evidências clínicas de efetividade deste antimalárico contra a Covid-19 sempre foram muito frágeis.<sup>29</sup>, <sup>30</sup> No caso do FDA, a EUA dura um ano, ou enquanto a declaração de emergência sanitária do HHS estiver em vigor, o que for mais curto. Entretanto, a EUA pode ser prontamente revogada quando os requisitos para sua concessão não forem mais atendidos à critério do FDA.

### III- União Europeia: Agência Europeia de Medicamentos (EMA)

Na União Europeia, a autorização comparável à EUA do FDA, é denominada Autorização Condicional de Introdução no Mercado (CMA, do inglês *Conditional Marketing Authorisations*). Apesar do arcabouço regulatório da União Europeia ser mais recente e menor do que o americano no que tange a autorização do uso emergencial, suas principais normas são categóricas e eficazes (Quadro 4).

#### Quadro 4 – Principais normas na União Europeia sobre o uso emergencial

NORMA	DATA
<i>Commission Regulation (CE) 507</i>	29/03/2006
<i>Commission Regulation (CE) 141</i>	22/06/1905
<i>Decision 1082/2013/EU</i>	22/10/2013
<i>Guideline of the conditional marketin authorization</i>	25/02/2016
<i>Guideline on Influenza Vaccines</i>	21/07/2016
<i>EMA plan for emerging health threats</i>	10/12/2018
<i>EMA emerging health threats plan</i>	01/02/2022

<sup>29</sup> PAUMGARTTEN et al. Chloroquine and hydroxychloroquine repositioning in times of COVID-19 pandemics, all that glitters is not gold. *Caderno de Saúde Pública*, Brasil 36(5): e00088520, abr. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/5rnhTtTc5K5Pbm5pDY3453b/?lang=en> Acesso em: 23 nov 2022. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00088520>.

<sup>30</sup> PAUMGARTTEN et al. Chloroquine and hydroxychloroquine repositioning in times of COVID-19 pandemics, all that glitters is not gold. *Caderno de Saúde Pública*, Brasil 36(5): e00088520, abr. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/5rnhTtTc5K5Pbm5pDY3453b/?lang=en> Acesso em: 23 nov 2022. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00088520>.

De acordo com o regulamento 507 de 2006<sup>32</sup> da Comissão Regulatória de medicamentos da Comunidade Europeia (EMA), a CMA para certas categorias de produtos medicinais pode ser concedida a partir de base de dados menos completa do que o comumente exigido, para atender necessidades médicas não atendidas (*i.e.*, para as quais não há método satisfatório para diagnóstico, tratamento ou prevenção) de pacientes e no interesse da saúde pública. Essa autorização de uso condicional é destinada a produtos para tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças ou condições médicas graves, debilitantes e que põe a vida em risco, ou para serem empregados em situações de emergência em resposta a ameaças à saúde pública pela OMS ou pela Comunidade Europeia no âmbito da Decisão 2119/98/EC do Parlamento Europeu e do Conselho de 24/09/1998,<sup>33</sup> que dispõe sobre a rede de vigilância epidemiológica e controle de doenças transmissíveis ou produtos classificados como medicamentos órfão (Artigo 3 do regulamento (EC) 141/2000).<sup>34</sup>

Embora a decisão de conceder CMA possa ser baseada em informações e dados menos completos do que uma autorização não condicional convencional (registro), a ponderação risco-benefício deve ser claramente positiva. Além disso, os benefícios para a saúde pública, decorrentes da disponibilização imediata do medicamento no mercado, devem compensar o risco inerente ao fato de continuarem a ser necessários dados adicionais. A CMA é temporária, não se destinando a permanecer condicional indefinidamente. Pelo contrário, uma vez fornecidos os dados

---

<sup>32</sup> UNIÃO EUROPEIA. *Official Journal of Commission Regulation (EC). No 507/2006 de 29 de março de 2006. On the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Union L 92/6 30-03-2006.* Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:092:0006:0009:EN:PDF>.

<sup>33</sup> UNIÃO EUROPEIA – EUR-LEX. *Decisão n° 2119/98/CE de 24 de setembro de 1998.* Parlamento Europeu e o Conselho que institui uma rede de vigilância epidemiológica e de controle das doenças transmissíveis na Comunidade. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/ALL/?uri=CELEX:31998D2119>. Acesso em: 24 nov 2022.

<sup>34</sup> UNIÃO EUROPEIA – EUR-LEX. *Regulation (EC) n° 141/2000 de 16 de dezembro de 1999.* European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32000R0141>.



conclusivos, deve ser possível substituí-los por uma autorização de introdução no mercado que não seja condicional. A CMA é válida por um ano e pode ser renovada, caso o resultado esteja sendo favorável, mas pode ser cancelada a qualquer momento se a agência reguladora entender que isto é melhor para saúde pública.<sup>35</sup> A CMA pode ser concedida se a EMA constatar que, apesar dos dados clínicos referentes à segurança e eficácia do medicamento serem parciais, todos os seguintes requisitos foram atendidos: 1) há indicações claras de que a relação risco-benefício do medicamento é positiva; 2) é provável que o requerente esteja em condições de vir a fornecer dados clínicos completos; 3) as necessidades médicas ainda não atendidas serão plenamente atendidas; 4) o benefício para a saúde pública da disponibilidade imediata no mercado do medicamento em causa compensa o risco inerente. Além destas, obrigações específicas relativas à farmacovigilância podem ser adicionadas. Um cronograma para o cumprimento das obrigações elencadas deve ser especificado na CMA e tornado público.

#### **IV- China: Agência Nacional de Produtos Médicos (NMPA)**

Nas últimas décadas a China (República Popular da China) revisou e aperfeiçoou o seu arcabouço legal de regulação de medicamentos, produtos farmacêuticos e vacinas, tornando-o mais eficiente. Em 18 de dezembro de 2005, em aparente reação ao surto de SARS-CoV-1, que atingiu o país, a China publicou o "Regulamento de respostas a emergências de saúde pública" (revisado em 2011) que prevê a tramitação acelerada de pedidos de aprovação condicional de uso, de terapia inovadora, de prioridade para revisão do dossiê e autorização de comercialização e de revisão especial. A solicitação para aprovação condicional

---

<sup>35</sup> EUROPEAN MEDICINES AGENCY - EMA. *Guia EMA/CHMP/509951/2006, Rev. 1 de 25 de fevereiro de 2016*. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation No 726/2004. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf). Acesso em: 04 out 2022.

pode ocorrer na etapa anterior a reunião para submissão do dossiê e envolveria a autorização baseada em desfechos substitutos, desfechos clínicos intermediários ou dados iniciais do ensaio clínico.

O Artigo 26 da Lei da Agência de Medicamentos de 2019<sup>36</sup>, prevê que:

*“...medicamentos usados para tratamento de doenças que ameaçam a vida e para as quais não há tratamento eficaz e medicamentos cuja disponibilização é urgentemente necessária para saúde pública, caso os dados de ensaio clínico tenham mostrado a eficácia e resultados clínicos previsíveis, podem ser aprovados condicionalmente, e a informação pertinente deve ser declarada no documento de aprovação do medicamento”.*

O Regulamento de registro de medicamentos de 1º de julho de 2020 explicita mais uma vez a possibilidade de aprovação célere, condicional e outras, pela Agência Nacional de Produtos Médicos (NMPA, do inglês *National Medical Products Administration*) no caso de emergências em saúde pública.<sup>37</sup>

## **V- Organização Mundial de Saúde (OMS)**

Como agência especializada das Nações Unidas voltada para a promoção da saúde global, a OMS elaborou procedimentos para avaliação, e listas de produtos que ainda estavam em desenvolvimento, e não aprovados pelas autoridades reguladoras competentes, que poderiam ser usados excepcionalmente em emergências sanitárias. Diferente das agências reguladoras nacionais (FDA, ANVISA, NMPA) ou supranacionais (EMA), a OMS não autoriza o uso, mas o avaliza e fornece orientação, o que é de grande valor, em particular para as autoridades reguladoras de países

---

<sup>36</sup> COMITÊ PERMANENTE DO CONGRESSO NACIONAL DO POVO DA CHINA. Vaccine Administration Law of the People's Republic of China. De 29 de June de 2019.

<sup>37</sup> YANG J, Yang Y. Regulatory Lessons from China's COVID-19 vaccines development and approval policies. *Acta Materia Medica*. 1(1):96-105, mar. 2022. Disponível em: <https://www.scienceopen.com/hosted-document?doi=10.15212/AMM-2021-0008>. Acesso em: 23 nov 2022. <https://doi.org/10.15212/AMM-2021-0008>.

vulneráveis que não dispõe dos recursos e da competência técnico-científica que as agências de países mais avançados possuem.

A necessidade de orientar neste sentido os estados membros e suas indústrias farmacêuticas, foi posta em destaque pelo surto sem precedentes do vírus Ebola que se espalhou e devastou alguns países da África Ocidental em março de 2014. Embora o vírus fosse conhecido desde 1976, em 2014 não existiam testes diagnósticos rápidos, vacinas e medicamentos antivirais eficazes contra o Ebola. Ainda naquele ano, um painel de especialistas independentes convocado pela OMS alcançou o consenso de que, face às circunstâncias em que ocorria o surto de Ebola, e desde que algumas condições fossem contempladas, seria ético oferecer às populações atingidas intervenções de eficácia e segurança ainda não inteiramente comprovadas, mas que tinham mostrado resultados promissores em testes clínicos e não clínicos. Na época, a OMS convocou os parceiros globais a pesquisarem e desenvolverem produtos para conter o surto do Ebola e, ao mesmo tempo, elaborou regras sobre como identificar produtos ainda em desenvolvimento que, com a aprovação da autoridade reguladora competente, pudessem ser usados para enfrentar a emergência sanitária. Os procedimentos de Avaliação de Uso Emergencial e Listagem (EUAL) de produtos a serem utilizados em emergências sanitárias concebidos pela OMS foram os primeiros deste tipo de abrangência global.

A OMS formulou critérios de elegibilidade de EUAL para vacinas, medicamentos e testes diagnósticos, que em comum requerem a doença a que se destinam tenha sido declarada pelo Diretor Geral da organização a PHEIC. A EUAL requer que não haja outro produto (vacina, medicamento, teste) licenciado para a indicação de uso em questão, ou que haja escassez de produto licenciado para esta indicação específica. Além disso, o produto deve ter sido produzido em condições de

aderência às Boas Práticas de Fabricação (BPF) e de obediência à sistema de gestão de qualidade.<sup>38</sup>

A EUAL não significa a pré-qualificação do produto pela OMS. Trata-se de um procedimento excepcional para tornar o produto medicinal disponível para enfrentamento da emergência sanitária, enquanto ela durar e o produto for necessário para enfrentá-la, e o uso justificado. Tal como nos casos da EUA do FDA e CMA da EMA, a elegibilidade para EUAL, requer que, embora o desenvolvimento produto não tenha sido completado, já exista evidências claras de razão risco-benefício favorável para a indicação de uso pertinente. Por fim, a inclusão do produto na EUAL não significa a dispensa da realização de ensaios clínicos adicionais e apropriados, permanecendo a empresa compromissada a continuar o desenvolvimento do produto até a sua conclusão.

### **Considerações finais**

Esta análise mostra que quando a emergência sanitária global criada pela pandemia de Covid-19 surgiu, a ANVISA, ao contrário dos Estados Unidos (*Emergency Use Authorization*), da União Europeia (*Conditional Marketing Authorisation*), e até mesmo da China, não dispunha de normas específicas para concessão de autorização de uso emergencial de medicamentos e biológicos, entre os quais as vacinas. Normas foram publicadas para lidar com a pandemia de Covid-19, e automaticamente revogadas com o fim desta emergência sanitária. Caso uma nova ESPIN surja, e seja formalmente declarada no Brasil, novos regulamentos terão que ser criados para liberação de uso de novas vacinas e medicamentos úteis para contenção da ameaça sanitária, que pode ser global, como as pandemias, ou local como surtos, epidemias, desastres e intoxicações restritas a determinada região.

---

<sup>38</sup> ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Assessing new medical products in health emergencies: the EUAL procedures. *WHO Drug Information* 2015; 29(3): 305-309. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331062/DI293-305-323-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 30 nov 2022.

A autorização de uso em larga escala de um medicamento ou vacina, potencialmente útil, mas ainda não exaustivamente testado, ainda que temporária e condicional, é uma decisão desafiadora em qualquer cenário regulatório. Dispor no arcabouço regulatório nacional de normas permanentes neste sentido, alinhadas como o que existe em outros países, certamente permitiria uma resposta mais rápida e consistente da agência brasileira a eventuais emergências de saúde pública. A excepcionalidade da AUE com a flexibilização das regras e rotinas que existem para o registro definitivo do produto farmacêutico, em troca da presteza no acesso ao produto que preliminarmente revelou indícios de segurança e efetividade, é certamente uma decisão difícil que exige também grande maturidade e competência do corpo técnico envolvido. Há pouca margem em relação as evidências de segurança, mas a aceitação provisória e criteriosa de desfechos substitutos de eficácia pode ser plenamente justificável em determinadas condições, como por exemplo, a forte resposta imunogênica de imunizantes, quando não há ainda vacinas disponíveis para determinado agente infeccioso. Ao comparar as normas internacionais, e referenciar os principais regulamentos existentes, esta análise comparativa pretende contribuir para a elaboração de normas permanentes no Brasil para enfrentamento de futuras emergências de saúde pública de importância nacional.

### Referências

- MOHS RC, Greig NH. Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimer's and Dementia Journal* 3(4):651-665, nov. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352873717300653>. Acesso em: 30 nov 2022. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.005>.
- OLIVEIRA ACAX, Paumgarten FJR. Ethical issues in placebo-controlled trials of COVID-19 vaccines. *Cademo de Saúde Pública*. 37(6), jun. 2021. Disponível em:

REVISTA DE DIREITO SANITÁRIO  
manuscrito aprovado em 14jul2023 – 205346

<https://www.scielo.org/article/csp/2021.v37n6/e00007221/en/>. Acesso em: 24 nov 2022. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00007221>.

Organização Mundial da Saúde - OMS. Assessing new medical products in health emergencies: the EUAL procedures. *WHO Drug Information* 2015; 29(3): 305-309. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331062/DI293-305-323-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 30 nov 2022.

PAUMGARTTEN *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine repositioning in times of COVID-19 pandemics, all that glitters is not gold. *Caderno de Saúde Pública*, Brasil 36(5): e00088520, abr. 2020. Disponível em:

<https://www.scielo.br/fj/csp/a/5rnhTtTc5K5Pbm5pDY3453b/?lang=en> Acesso em: 23 nov 2022. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00088520>.

PAUMGARTTEN FJR, Oliveira ACAX. Off label, compassionate and irrational use of medicines in Covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues. *Ciência & Saúde Coletiva* 25(9):3413-3419, set. 2020 Disponível em:

<https://www.scielo.br/fj/csc/a/GQwLcBQZmGYp7mK3V6r7tFt/?la>. Acesso em: 30 nov 2022. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.16792020>.

RIZK et al. Expanded Access Programs, compassionate drug use, and Emergency Use Authorizations during the COVID-19 pandemic. *Drug Discovery Today*. 26(2):593-603, fev. 2021. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253920/> Acesso em: 23 nov 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.11.025>.

TRAN A, WITEK T.J. Jr. The Emergency Use Authorization of Pharmaceuticals: History and Utility During the COVID-19 *Pandemic*. *Pharmaceutical Medicine* 35(4):203-213, ago. 2021. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40290-021-00397-6>. Acesso em: 23 nov 2022. <https://doi.org/10.1007/s40290-021-00397-6>.

WILDER-SMITH A, Osman S. Public health emergencies of international concern: a historic overview. *Journal of Travel Medicine* 27(8): taaa227, dec 2020. Disponível

REVISTA DE DIREITO SANITÁRIO  
manuscrito aprovado em 14jul2023 – 205346

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284964/> Acesso em: 23 nov 2022.







<https://doi.org/10.1093/jtm/taaa227>.

YANG J, Yang Y. Regulatory Lessons from China's COVID-19 vaccines development and approval policies. *Acta Materia Medica*. 1(1):96-105, mar. 2022. Disponível em: <https://www.scienceopen.com/hosted-document?doi=10.15212/AMM-2021-0008>. Acesso em: 23 nov 2022. <https://doi.org/10.15212/AMM-2021-0008>.


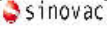







ANEXOS

ANEXO A - Status das vacinas da COVID-19 – OMS em julho de 2021

Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process

	Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EUI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
1.		BNT162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN)	EMA	Nucleoside modified mRNA	✓	✓	✓	Finalized	31/12/2020
							✓	Finalized: – Baxter Oncology GmbH Germany (DP) – Novartis Switzerland – Mibe (Dermapharm) Germany (DP) – Pharmacia & Upjohn, Kalamazoo (DP) – PGS McPherson (DP)  Diluent suppliers: – Pfizer Perth, Australia – Fresenius Kabi, USA	30/06/2021 08/07/2021 16/07/2021 16/07/2021 16/07/2021  18 June 2021 18 June 2021
2.		AZD1222	EMA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Core data finalized	16 April 2021
							Data for Covax sites expected in April 2021 onwards – Westchester US (DP)	Finalized: SK-Catalent Wuxi (DS) Chemo Spain  Other sites: – Ongoing	16 April 2021 30 April 2021 04 June 2021  As submitted – Ongoing
3.		AZD1222	MFDS KOREA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized	15 Feb 2021
4.		Covishield (ChAdOx1_nCoV-19)	DCGI	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized	15 Feb 2021
5.		Ad26.COVS.2.S	EMA	Recombinant, replication-incompetent adenovirus type 26 (Ad26) vectored vaccine encoding the (SARS-CoV-2) Spike (S) protein	✓	✓	✓	Core data finalized (US +NL sites)	12 March 2021
							Additional sites: - Aspen RSA (DP) - Catalent Agnani Italy (DP) - Merck, Durham, UK (DS) - Merck, West Point/PA (DP)	- Finalized - Finalized - Future submission - Future submission	-25 June 2021 - 02 July 2021 - As submitted - As submitted
6.		mRNA-1273	EMA	mNRA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	✓	✓	Finalized	30 April 2021
							Additional sites, awaited: - ModernaX, Norwood (DS) - Catalent Indiana, LLC (DP) - Lonza Biologics, Inc. Portsmouth, USA (DS) - Baxter, Bloomington, USA (DP)	• additional inf awaited • additional inf awaited • additional inf awaited  • additional inf awaited	- As submitted - As submitted - As submitted  - As submitted



Vaccines				Guidance Document 15 July 2021					
	Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
7.	 Sinopharm / BIBP <sup>1</sup>	SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (InCoV)	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	✓	Finalized	07 May 2021
8.	 Sinovac	COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated/ Coronavac™	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	✓	Finalized	01 June 2021
9.	 THE GAMALEYA NATIONAL CENTRE FOR EPIDEMIOLOGY AND MICROBIOLOGY	Sputnik V	Russian NRA	Human Adenovirus Vector-based Covid-19 vaccine	Additional information submitted	Several meetings have been and continue to be held.	"Rolling" submission of clinical and CMC data has started.	Additional data (Non-CLIN, CLIN, CMC) Required. Following up on inspection observations.	Anticipated date will be set once all data is submitted and follow-up of inspection observations completed.
10.	 AstraZeneca	AZD1222	Japan MHLW/PMDA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	Submission from AZ received on 15 June. MHLW submitted review and GMP reports on 16 June 2021 and June 22.	Several meetings held separately with AZ and MHLW/PMDA	✓	Finalized	09 July 2021
11.	 AstraZeneca	AZD1222	Australia TGA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	Submission from AZ received on 11 June	Several meetings held separately with AZ and TGA	✓	Finalized	09 July 2021
12.	Bharat Biotech, India	SARS-CoV-2 Vaccine, inactivated (Vero Cell)/ COVAXIN	DCGI	Whole-Virion Inactivated Vero Cell	✓	✓	Rolling data started 06 July 2021	Ongoing	To be confirmed
13.	 康希诺生物 CanSinoBio	Ad5-nCoV	NMPA	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector)	✓	✓	Rolling data starting August 2021		
14.	 NOVAVAX	NVX-CoV2373/Covovax	EMA	Recombinant nanoparticle prefusion spike protein formulated with Matrix-M™ adjuvant.	✓	✓			
15.	 Sinopharm / WIBP <sup>2</sup>	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓			
16.	 CUREVAC	Zorecimeran (INN) concentrate and solvent for dispersion for injection; Company code: CVnCoV/CV07050101	EMA	mNRA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	Planned for Q4 of 2021			
17.	Sanofi Pasteur	CoV2 preS dTM-AS03 vaccine	EMA	Recombinant, adjuvanted	✓	✓			
18.	Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology	EpiVacCorona	Russian NRA	Peptide antigen	Letter received not EOI. Reply sent on 15/01/2021				
19.	Zhifei Longcom, China	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO Cell)	NMPA	Recombinant protein subunit	Response to 2 <sup>nd</sup> EOI sent 29 Jan 2021. Additional information requested.				

Vaccines					Guidance Document 15 July 2021				
	Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
20.	IMBCAMS, China	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)	NMPA	Inactivated	Not accepted, still under initial development				
21.	Clover Biopharmaceuticals	SCB-2019	EMA	Novel recombinant SARS-CoV-2 Spike (S)-Trimer fusion protein	In discussion on submission strategy and timelines				
22.	BioCubaFarma - Cuba	Soberana 01, Soberana 02, Soberana Plus, Abdala	CECMED	SARS-CoV-2 spike protein conjugated chemically to meningococcal B or tetanus toxoid or Aluminum	Awaiting information on strategy and timelines for submission.				

1. Beijing Institute of Biological Products Co Ltd  
2. Wuhan Institute of Biological Products Co Ltd

\* Dossier Submission dates: more than one date is possible because of the rolling submission approach. Dossier is accepted after screening of received submission.

\*\* Status of assessment: 1. Under screening; 2. Under assessment; 3. Waiting responses from the applicant; 4. Risk-benefit decision; 5. Final decision made.



\*\*\* Anticipated decision date: this is only an estimate because it depends on when all the data is submitted under rolling submission and when all the responses to the assessors' questions are submitted.





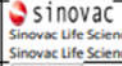




Please send any questions you may have to: [WHOEU@who.int](mailto:WHOEU@who.int)

## ANEXO B - Status das vacinas da COVID-19 – OMS em março de 2022



Vaccines	Guidance Document 02 March 2022
----------	------------------------------------

## Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process

	Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
1.	 BioNTech Manufacturing GmbH	BNT162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN)	EMA	Nucleoside modified mRNA	✓	✓	✓	Finalized:	31/12/2020
USFDA			Additional sites: – Baxter Oncology GmbH Germany (DP) – Novartis Switzerland – Mibe (Dermapharm) Germany (DP) – Delpharm, Saint-Remy FRANCE (DP) – Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Germany (DP) – Siegfried Hameln GmbH, Germany (DP) – Patheon Italia S.p.A, Italy (DP) – Catalent Agnani Diluent suppliers: – Pfizer Perth, Australia – Fresenius Kabi, USA – Pfizer Manufacturing Belgium – Kwang Myung Pharm Co., Ltd. Shelf life extension: 09 months at -70 to -90°C Booster dose approved for adults 18 years of age and older Age extension to children 5 – 11 years of age					30/06/2021 08/07/2021 16/07/2021 17/09/2021 18/06/2021 11/11/2021 07/12/2021 21/01/2022 20/09/2021 20/09/2021 30/11/2021 12/01/2022 06/10/2021 17/12/21 14/12/22 12/02/2022	
2.	 AstraZeneca, AB	AZD1222 Vaxzevria	EMA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized: – Pharmacia & Upjohn, Kalamazoo (DP)PGS – McPherson (DP) – Exelead, Inc. Indianapolis USA	16/07/2021 16/07/2021 30/09/2021
3.			MFDS KOREA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized: – SK-Catalent – Wuxi (DS) – Chemo Spain – Amylin Ohio US (DP)	16/04/2021 30/04/2021 04/06/2021 23/07/2021
4.			Japan MHLW/PMDA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized Additional sites: Nipro Pharma Corporation Ise, Japan	15 Feb 2021 09 July 2021 11 October
5.			Australia TGA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized Additional site: Siam Bioscience Co., Ltd Thailand	09 July 2021 11 October 2021
6.			COFEPRIS (Mexico) ANMAT (Argentina)	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized	23 December 2021



Vaccines				Guidance Document 02 March 2022					
	Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
7.	 Serum Institute of India Pvt. Ltd	Covishield (ChAdOx1_nCoV-19)	DCGI	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized DS and DP Manjari Bk Pune	15 Feb 2021 12 Nov 2021
8.	 Janssen-Cilag International NV	Ad26.COV2.S	EMA	Recombinant, replication-incompetent adenovirus type 26 (Ad26) vectored vaccine encoding the (SARS-CoV-2) Spike (S) protein	✓	✓	✓	Core data finalized (US +NL sites)	12 March 2021
			DCGI	Recombinant, replication-incompetent adenovirus type 26 (Ad26) vectored vaccine encoding the (SARS-CoV-2) Spike (S) protein	✓	✓	Additional sites:  - Merck, Durham, UK (DS)	Finalized - Aspen RSA (DP) - Catalent Agnani Italy (DP) - Grand River Aseptic Manufacturing Inc., USA - MSD (Merck), West Point/PA, USA (DP) - Sanofi Pasteur France (DP)	25 June 2021 02 July 2021 05 Nov 2021 27 Jan 2022
			DCGI	Recombinant, replication-incompetent adenovirus type 26 (Ad26) vectored vaccine encoding the (SARS-CoV-2) Spike (S) protein	✓	✓	✓	Ongoing	To be confirmed
9.	 Moderna Biotech	mRNA-1273	EMA	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	✓	✓	Finalized  Shelf life extension to 09 months -20±5°C	30 April 2021 14 Feb 2022
			USFDA	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	✓	✓	Finalized ModernaTx, Norwood (DS) - Catalent Indiana, LLC (DP) - Lonza Biologics, Inc. Portsmouth, USA (DS) - Baxter, Bloomington, USA (DP)	06 August 2021
			MFDS	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	✓	✓	Finalized	23 December 2021
10.	 Sinopharm / BIBP <sup>1</sup> Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. (BIBP)	SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (InCoV)	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	✓	Finalized 2 and 5 dose presentation (new manufacturing site)	07 May 2021 TBC after ongoing inspection
11.	 Sinovac Sinovac Life Sciences Co., Ltd. Sinovac Life Sciences Co., Ltd.	COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated/ Coronavac™	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	✓	Finalized 2 dose presentation	01 June 2021 30 September 2021
12.	 Bharat Biotech, India	SARS-CoV-2 Vaccine, inactivated (Vero Cell)/ COVAXIN	DCGI	Whole-Virion Inactivated Vero Cell	✓	✓	✓	Finalized	03 November 2021
13.	 Serum Institute of India Pvt. Ltd	NVX-CoV2373/Covovax	DCGI	Recombinant nanoparticle prefusion spike protein formulated with Matrix-M™ adjuvant	✓	✓	Rolling data started 21 September 2021	Finalized	17 December 2021
14.	 NOVAVAX	NVX-CoV2373/Nuvaxovid	EMA	Recombinant nanoparticle prefusion spike protein formulated with Matrix-M™ adjuvant	✓	✓	Rolling data started 19 August 2021	Finalized	20 December 2021
15.	 RUSSIAN DIRECT INVESTMENT FUND	Sputnik V	Russian NRA	Human Adenovirus Vector-based Covid-19 vaccine	Additional information submitted	Several meetings have been and continue to be held.	"Rolling" submission incomplete.	Process restarted, awaiting completion of rolling submission and CAPAs to last inspection	Anticipated date will be set once all data is submitted and follow-up of inspection observations completed.

Vaccines Guidance Document  
02 March 2022





	Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
16.	 Sinopharm / WIBP <sup>3</sup>	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	Rolling data started 23 July 2021	Ongoing	To be confirmed
17.	 康希诺生物 Cansinobio	Ad5-nCoV	NMPA	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector)	✓	✓	Rolling data started 09 August 2021	Ongoing	TBC
18.	 SANOFI	CoV2 preS dTM-AS03 vaccine	EMA	Recombinant, adjuvanted	✓	✓	Rolling data started 30 July 2021	Ongoing	TBC
19.	Clover Biopharmaceuticals	SCB-2019	NMPA	Novel recombinant SARS-CoV-2 Spike (S)-Trimer fusion protein	✓	✓	Rolling data started 20 September	Ongoing	
20.	Zhifei Longcom, China	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO Cell)	NMPA	Recombinant protein subunit	✓	2 Pre-submission meeting held on 1 and 21 Dec 2021			
21.	Shifa Pharmed - Barkat, Iran	Coviran <sup>®</sup> vaccine	Iran Food Drug Administration (IFDA)	Inactivated, produced in Vero cells	✓	Presubmission meeting held on 26 January 2022			
22.	OIGB	Abdala	CECMED	Protein subunit	EOI under review				
23.	Biological E	Corbevax	DCGI India	RBD antigen of SARS CoV-2 (Covid-19)					
24.	SK Bioscience	GBPS10	MFDS (RoKorea)	Recombinant protein subunit	EOI under review				
25.	WestVac Biopharma	Recombinant COVID-19 Vaccine	NMPA China	Recombinant SARS-CoV-2 S-RBD protein	EOI under review				
26.	Nanogen	Nanocovax	Drug Administration of Vietnam	Recombinant Spike protein	EOI under review				
27.	Cinnagen	SpikoGen	Iran Food Drug Administration (IFDA)	Recombinant Protein	EOI under review				
28.	R-PHARM	Vaccine R-COVI	Russian NRA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	EOI under review				
29.	SK Bioscience	Nuvaxovid prefilled syringe	MFDS (RoKorea)	Recombinant nanoparticle prefusion spike protein formulated with Matrix-M <sup>™</sup> adjuvant	EOI under review				
30.	Medicago	COVIFENZ <sup>®</sup>	Health Canada	Plant-based virus-like particle [VLP], recombinant, adjuvanted	Not accepted				
31.	 LIFEVAC	Zorecimeran (INN) concentrate and solvent for dispersion for injection; Company code: CVnCoV/CV07050101	EMA	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	Application withdrawn by manufacturer			
32.	Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology	EpiVacCorona	Russian NRA	Peptide antigen	Letter received not EOI. Reply sent on 15/01/2021				
33.	IMBCAMS, China	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)	NMPA	Inactivated	Not accepted, still under initial development				
34.	BioCubaFarma - Cuba	Soberana 01, Soberana 02 Soberana Plus	CECMED	SARS-CoV-2 spike protein conjugated chemically to meningococcal B or tetanus toxoid or Aluminum	Awaiting information on strategy and timelines for submission.				

### ANEXO C - Status das vacinas da COVID-19 pela OMS em janeiro de 2023


Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process

Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
 BioNTech Manufacturing GmbH	BNT162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN)	EMA	Nucleoside modified mRNA	✓	✓	✓	Finalized:	31/12/2020
							Additional sites:	
							– Baxter Oncology GmbH Germany (DP)	30/06/2021
							– Novartis Switzerland	08/07/2021
							– Mibe (Dermapharm) Germany (DP)	16/07/2021
							– Delpharm, Saint-Remy FRANCE (DP)	17/09/2021
							– Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Germany (DP)	18/06/2021
							– Siegfried Hameln GmbH, Germany (DP)	11/11/2021
							– Patheon Italia S.p.A, Italy (DP)	07/12/2021
		– Catalent Agnani					21/01/2022	
– Exela Pharma Sciences, LLC, NC	16/03/2022							
– Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (DP)	12/09/2022							
Diluent suppliers:								
– Pfizer Perth, Australia	20/09/2021							
– Fresenius Kabi, USA	20/09/2021							
– Pfizer Manufacturing Belgium	30/11/2021							
– Kwang Myung Pharm Co., Ltd.	14/01/2022							
Shelf life extension: 12 months at -70 to -90°C PBS/Tris	18/05/2022							
Shelf life extension: 15 months at -70 to -90°C (PBS/Sucrose)	29/08/2022							
Shelf life extension: 18 months at -70 to -90°C (Tris/Sucrose) for monovalent vaccines and bivalent booster dose	06/01/2023							
Age extension to adolescents 12-15	08/09/2021							
Age extension to children 5 – 11 years of age	12/02/2022							
Booster dose approved for adults 18 years of age and older	17/12/2021							
Bivalent booster Original/Omicron BA.1 for individuals 12 years of age and older	19/10/2022							
Bivalent booster Original/Omicron BA.4-5 for individuals 12 years of age and older	11/11/2022							
Finalized	16/07/2021							
Additional sites:								
– Pharmacia & Upjohn, Kalamazoo (DP)	16/07/2021							
– PGS McPherson (DP)	16/07/2021							
– Exelead, Inc. Indianapolis USA	30/09/2021							
 AstraZeneca, AB	AZD1222 Vaxzevria	EMA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Core data finalized	16/04/2021
							Booster dose approved for adults 18 years of age and older	19/07/2022
							Finalized:	16/04/2021
Additional sites:								
– SK-Catalent	30/04/2021							
– Wuxi (DS)	30/04/2021							

Vaccines Guidance Document  
12 January 2023



	Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
								<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chemo Spain</li> <li>- Amylin Ohio US (DP)</li> <li>- WuXi Biologics, Germany (DP)</li> </ul>	04/06/2021 23/07/2021 08/03/2022
3.			MFDS KOREA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Manufacturing site SK Bioscience, Republic of Korea withdrawn	28/10/2022
4.			Japan MHLW/PMDA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized Additional sites: Nipro Pharma Corporation Ise, Japan	09/07/21 11/10/21
5.			Australia TGA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized Additional site: Siam Bioscience Co., Ltd Thailand	09/07/21 11/10/21
6.			COFEPRIS (Mexico) ANMAT (Argentina)	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized	23/12/21
7.	 Serum Institute of India Pvt. Ltd	Covishield (ChAdOx1_nCoV-19)	DCGI	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Finalized DS and DP Manjari Bk Pune	15/02/2021 12/11/2021
8.	 Janssen-Cilag International NV	Ad26.COV2.S	EMA	Recombinant, replication-incompetent adenovirus type 26 (Ad26) vectored vaccine encoding the (SARS-CoV-2) Spike (S) protein	✓	✓	✓	Core data finalized (US +NL sites)	12/03/2021
								Additional sites: - Aspen RSA (DP) - Catalent Agnani Italy (DP) - Grand River Aseptic Manufacturing Inc., USA - MSD (Merck), West Point/PA, USA (DP) - Sanofi Pasteur France (DP) - Biological E Ltd India (DS)	25/06/2021 02/07/2021 17/09/2021 05/11/2021 27/01/2022 07/07/2022
								Storage conditions extension at 2-8 °C from 4.5 months to 11 months within the 24 months of shelf-life at -25°C to -15°C	16/03/2022
								Booster dose approved for adults 18 years of age and older	25/03/2022
9.	 Moderna Biotech	mRNA-1273/Spikevax	EMA	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	✓	✓	Finalized	30/04/2021
			USFDA	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	✓	✓	Finalized - ModernaTx, Norwood (DS) - Catalent Indiana, LLC (DP) - Lonza Biologics, Inc. Portsmouth, USA (DS) - Baxter, Bloomington, USA (DP)	14/02/2022 06/06/2021
			MFDS	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	✓	✓	Finalized	23/12/2021
10.	 Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. (BIBP)	SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (InCoV)	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	✓	Finalized 2 and 5 dose presentation (new manufacturing site)	07/05/2021 2/12/2021
								Age extension to 60 years and older	30/11/2022

Vaccines Guidance Document  
12 January 2023

	Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
11.	 <b>SINOVAC</b> Sinovac Life Sciences Co., Ltd. Sinovac Life Sciences Co., Ltd.	COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated/Coronavac™	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	✓	Finalized 2 dose presentation  Age extension to 3-17  Shelf life extension to 24 months at 2 °C to 8 °C	01/06/2021 30/09/2021  02/11/2022  03/01/2023
12.	 <b>BHARAT BIOTECH</b> Bharat Biotech, India	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)/COVAXIN	DCGI	Whole-Virion Inactivated Vero Cell	✓	✓	✓	Finalized	03/11/2021 SUPPLY OF VACCINE SUSPENDED
13.	 <b>SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT LTD</b> Serum Institute of India	NVX-CoV2373/Covovax	DCGI	Recombinant nanoparticle prefusion spike protein formulated with Matrix-M™ adjuvant	✓	✓	✓	Finalized  Age extension to 12 – 17 Booster dose for adults 18 years of age and older	17/12/2021  17/11/2022 17/11/2022
14.	 <b>NOVAVAX</b>	NVX-CoV2373/Nuvaxovid	EMA	Recombinant nanoparticle prefusion spike protein formulated with Matrix-M™ adjuvant	✓	✓	✓	Finalized  Additional sites: SK Bioscience Co., Ltd., (DS)  Age extension to 12 – 17 Booster dose for adults 18 years of age and older	20/12/2021  1/09/2022  17/11/2022 17/11/2022
15.	 <b>康希诺生物</b> CanSinoBIO	Ad5-nCoV/Convidecia	NMPA	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector)	✓	✓	✓	Finalized	19/05/2022
16.	 <b>RUSSIAN DIRECT INVESTMENT FUND</b>	Sputnik V	Russian NRA	Human Adenovirus Vector-based Covid-19 vaccine	Additional information submitted	Several meetings have been and continue to be held.	"Rolling" submission incomplete.	Process restarted, awaiting completion of rolling submission and CAPAs to last inspection	Anticipated date will be set once all data is submitted and follow-up of inspection observations completed.
17.	 <b>SANOFI</b>	CoV2 preS dTM-AS03 vaccine	EMA	Recombinant, adjuvanted	✓	✓	Rolling data started 30 July 2021	Ongoing	To be confirmed
18.	Clover Biopharmaceuticals	SCB-2019	NMPA	Novel recombinant SARS-CoV-2 Spike (S)-Trimer fusion protein	✓	✓	Rolling data started 20 September	Ongoing	To be confirmed
19.	Zhifei Longcom, China	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO Cell)	NMPA	Recombinant protein subunit	✓	✓	Rolling data started 28 March 2022	Ongoing	To be confirmed
20.	Shifa Pharmed - Barkat	Coviran® vaccine	Iran Food Drug Administration (IFDA)	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	Rolling data started 3 August 2022	Ongoing	To be confirmed
21.	CIGB	Abdala	CECMED	Protein subunit	✓	✓	Rolling data started 7 June 2022	Ongoing	To be confirmed
22.	SK Bioscience	Nuvaxovid prefilled syringe	MFDS (RoKorea)	Recombinant nanoparticle prefusion spike protein formulated with Matrix-M™ adjuvant	✓	✓	Rolling data pending	Ongoing	To be confirmed
23.	Biological E	Corbevax	DCGI India	RBD antigen of SARS CoV-2 (Covid-19)	✓	✓	Rolling data started 10 <sup>th</sup> of June	Ongoing	To be confirmed



Vaccines Guidance Document  
12 January 2023

	Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
24.	SK Bioscience	GBP510	MFDS (RoKorea)	Recombinant protein subunit	✓	✓	✓	Ongoing	To be confirmed
25.	WestVac Biopharma	Recombinant COVID-19 Vaccine	NMPA China	Recombinant SARS-CoV-2 S-RBD protein	EOI under review				
26.	Nanogen	Nanocovax	Drug Administration of Vietnam	Recombinant Spike protein	EOI under review				
27.	Cinnagen	SpikoGen	Iran Food Drug Administration (IFDA)	Recombinant Protein	EOI under review				
28.	R-PHARM	Vaccine R-COV1	Russian NRA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	EOI under review				
29.	Arcturus Therapeutics	ARCT-154	Drug Administration of Vietnam	RNA Vaccine	EOI under review				
30.	Bio-Manguinhos/Fiocruz	AZD1222	ANVISA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	EOI under review				
31.	Vaxxinity	UB-612	FDA	Protein-peptide vaccine	EOI under review				
32.	Sinocelltech, Ltd	SCTV01C	NMPA	Recombinant Protein	EOI received				
33.	Razi Vaccine & Serum Research Institute	Razi Cov Pars Vaccine	Iran Food Drug Administration (IFDA)	Recombinant Protein	EOI received				
34.	Valneva	VLA2001	EMA	Inactivated	EOI received				
35.	Medigen	MVC-COV1901	TGA	CHO cell derived spike protein (Subunit)	EOI received				
36.	HIPRA	BIMERVAX	EMA	Recombinant Protein	EOI received				
37.	Stelis Biopharma Limited	AKS-452 Vaccine (AmbiVax -CTM)	DCGI India	Protein subunit	EOI received				
38.	PT Biofarma	SARS CoV-2 RBD	Badan Pom Indonesia	Recombinant Protein Vaccine	EOI received				
39.	Shionogi & Co.,Ltd	S-268019	Japan MHLW/PMDA	Modified recombinant spike protein	EOI received				
40.	Medicago	COVIFENZ®	Health Canada	Plant-based virus-like particle [VLP], recombinant, adjuvanted	Application withdrawn by applicant				
41.	 LUREVAC	Zorecimeran (INN) concentrate and solvent for dispersion for injection; Company code: CVnCoV/CV07050101	EMA	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	Application withdrawn by manufacturer			
42.	 Sinopharm / WIBP	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	Rolling data started 23 July 2021	Dossier withdrawn on 7 September 2022	
43.	Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology	EpiVacCorona	Russian NRA	Peptide antigen	Letter received not EOI. Reply sent on 15/01/2021				

Vaccines		Guidance Document 12 January 2023							
	Manufacturer / WHO EUL holder	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Decision date***
44.	IMBCAMS, China	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)	NMPA	Inactivated	Not accepted, still under initial development				
45.	BioCubaFarma - Cuba	Soberana 01, Soberana 02 Soberana Plus	CECMED	SARS-CoV-2 spike protein conjugated chemically to meningococcal B or tetanus toxoid or Aluminum	Awaiting information on strategy and timelines for submission.				

1. Beijing Institute of Biological Products Co Ltd  
2. Wuhan Institute of Biological Products Co Ltd

\* Dossier Submission dates: more than one date is possible because of the rolling submission approach. Dossier is accepted after screening of received submission.

\*\*Status of assessment: 1. Under screening; 2. Under assessment; 3. Waiting responses from the applicant; 4. Risk-benefit decision; 5. Final decision made

\*\*\* Anticipated decision date: this is only an estimate because it depends on when all the data is submitted under rolling submission and when all the responses to the assessors' questions are submitted.

Please send any questions you may have to: [WHOEUL@who.int](mailto:WHOEUL@who.int)