

Revisão regulatória conjunta multipaíses: o processo de autorização da primeira vacina contra a dengue, “Dengvaxia”

Erika Mattos da Veiga
Tamoios/RJ, 11 de fevereiro de 2022

1. A Rede de Reguladores de Vacinas dos Países em Desenvolvimento (DCVRN)

As autorizações nacionais para a Dengvaxia (Sanofi Pasteur), primeira vacina aprovada para a Dengue, aconteceram a partir de 2015, facilitadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com base na ideia de que os países afetados por doenças tropicais negligenciadas deveriam ser as primeiras jurisdições a emitir autorizações de comercialização para produtos voltados para essa categoria de doenças¹:

In December 2015, the first dengue vaccine, CYD-TDV (Dengvaxia), was licensed by three dengue-endemic countries, followed shortly by several others in 2016 throughout Latin America and Asia. This reflects an increasing trend of regulatory submissions for Phase 2 and Phase 3 clinical trials or for marketing authorizations for drugs and vaccines against neglected tropical diseases going first to the countries most affected by disease, rather than North American or European regulatory agencies. Such an

O esforço de facilitação coordenado pela OMS envolveu, segundo Mahoney et al.², a “Pediatric Dengue Vaccine Initiative” (PDVI), apoiada pela Fundação Bill & Melinda Gates, uma iniciativa que visa a acelerar o desenvolvimento e a revisão regulatória de vacinas pediátricas:

The Pediatric Dengue Vaccine Initiative (PDVI) is a product development partnership (PDP) based at the International Vaccine Institute (IVI) in Seoul, Korea, and is supported by the Bill & Melinda Gates Foundation. PDPs are nonprofit entities that seek to accelerate the development, evaluation, and introduction of vaccines, drugs, devices, diagnostics, and other technologies to reduce the burden of disease in developing countries. They operate through partner-

¹ Vannice, K. *et al.*, The value of multi-country joint regulatory reviews: The experience of a WHO joint technical consultation on the CYD-TDV (Dengvaxia) dossier, *Vaccine* 35 (2017) 5731–5733. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17309520?via%3Dihub>

² Mahoney, R. *et al.*, Dengue Vaccines Regulatory Pathways: A Report on Two Meetings with Regulators of Developing Countries. *PLoS Med* 8(2) (2011): e1000418.doi:10.1371/journal.pmed.1000418. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000418>

O PDVI colaborou, na avaliação regulatória do dossiê da Dengvaxia, com a Rede de Reguladores de Vacinas dos Países em Desenvolvimento (DCVRN), uma iniciativa da OMS "(...) envolvendo nove países: Brasil, China, Cuba, República da Coreia do Sul, Índia, Indonésia, Federação Russa, África do Sul e Tailândia. (...)."3

A DCVRN, segundo Mahoney *et al.*⁴, "proporciona fórum para discussão, avanço do conhecimento e exposição a políticas e procedimentos relativos à supervisão de ensaios clínicos e avaliação de dados clínicos para registro de vacinas", e pode contar com o apoio da "Food and Drug Administration" (FDA) dos Estados Unidos e da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) na avaliação de produtos, bem como com a participação de países não-membros, endêmicos para a dengue, como, por exemplo, as Filipinas:

Thailand. It provides a forum for discussion, advancement of knowledge, and exposure to policies and procedures pertaining to oversight of clinical trials and evaluation of clinical data for registration of vaccines. The United States Food and Drug Administration (FDA) and the European Union European Medicines Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) often participate in meetings of the DCVRN. In addition, regulatory staff from several additional dengue-endemic non-DCVRN member countries (Cambodia, Malaysia, Philippines, and Vietnam) have participated in the dengue vaccine sessions at the DCVRN meetings.

2. Participação da EMA na DCVRN

A participação da EMA na DCVRN envolveu a elaboração e apresentação aos países membros da rede e não-DCVRN, durante o processo de revisão conjunta facilitado pela OMS, de **Parecer Científico** sobre a avaliação do dossiê da Dengvaxia. O **Parecer Científico** não é juridicamente vinculante para a DCVRN ou para países não-membros, mas foi levado em consideração no processo que resultaria na aprovação da comercialização da Dengvaxia em diferentes jurisdições. De acordo com Mahoney *et al.*⁵, o "envolvimento do FDA dos EUA e da EMA pode ser útil para assegurar elevado nível da revisão regulatória", e foi possível graças ao artigo 58 do Regulamento (CE) nº

³ Mahoney *et al.*, disponível em:

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000418>

⁴ Mahoney *et al.*, disponível em:

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000418>

⁵ "[I]nvolvement of the US FDA and the EMA can be helpful in assuring a high level of regulatory review (...)."

Mahoney *et al.*, disponível em:

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000418>

726/2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário:

- Manufacturers can submit a dossier to the European Medicines Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) for review (Scientific Opinion). This is possible due to the introduction of Article 58 of EMA's regulation 726/2004 (within which the example of dengue is specifically mentioned). This Opinion could facilitate the review process by NRAs in developing countries. Manufacturers may also obtain scientific advice and protocol assistance from the EMA, which may facilitate later Article 58 review.
- The Developing Countries' Vaccine Regulators Network recommends that consideration be given to agreements for joint reviews of clinical trial applications by similarly affected NRAs and also the review of applications for licensure in order to accelerate the launch and introduction of dengue vaccines. The NRAs would need to have access to the necessary expertise to review the quality and safety aspects of the license application.

O artigo 58 do Regulamento (CE) nº 726/2004⁶ relativo aos pareceres científicos, no contexto da cooperação com a OMS:

"Artigo 58

- 1. A Agência pode emitir um parecer científico, no quadro da cooperação com a Organização Mundial de Saúde, a fim de avaliar certos medicamentos para uso humano destinados a serem exclusivamente introduzidos em mercados fora da Comunidade. Para o efeito, é apresentado um pedido à Agência, em conformidade com o disposto no artigo 6º. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano pode, após ter consultado a Organização Mundial de Saúde, elaborar um parecer científico em conformidade com o disposto nos artigos 6.o a 9.o. Não são aplicáveis as disposições do artigo 10º*
- 2. O referido Comité estabelece regras processuais específicas para a execução do nº 1, bem como para a prestação de aconselhamento científico."*

3. Dengue e vacinas candidatas

Sabia-se de antemão que o desenvolvimento de vacinas contra a dengue era empreendimento complexo, dada a existência de quatro vírus relacionados causadores da doença e o risco de intensificação da síndrome infecciosa – "Antibody-Dependent Enhancement" (ADE), na nomenclatura em inglês -, um tipo de resposta imune adversa grave à vacinação⁷:

⁶ Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726>

⁷ Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000418>

Dengue diseases are caused by four related viruses (DENV 1, DENV 2, DENV 3, and DENV 4). In most countries, one virus tends to dominate during a season, but is replaced by other viruses over several years. Thus, a dengue vaccine must be effective against all four viruses, i.e., tetravalent. In addition, there is the theoretical possibility of an adverse immune response in individuals not protected against all four viruses. An individual protected against one or two of the four viruses may be subject to a severe immune response (antibody-dependent enhancement) if exposed to a virus against which the individual is not protected, although the only human studies to assess this possibility have not observed these events [8,9]. The challenge of tetravalent vaccine development is compounded because of interference among the viruses and by the lack of an animal model for dengue infection and disease [6].

Apesar do risco teórico de resposta imune adversa (ADE) e dos resultados contraditórios dos ensaios clínicos, a Sanofi Pasteur manteve a decisão de registrar o produto. Uma matéria publicada pela NPR⁸ sobre a aprovação de comercialização da Dengvaxia nas Filipinas descreve a repercussão negativa dos resultados de segurança do ensaio clínico, envolvendo o cientista sênior Dr. Scott Halstead – em tradução livre:

"Quando li o artigo do New England Journal, quase caí da cadeira", diz Dr. Scott Halstead, que estuda a dengue há mais de 50 anos com militares norte-americanos. Quando Halstead analisou os dados de segurança da vacina no ensaio clínico, soube imediatamente que havia um problema.

*Para algumas crianças, a vacina parecia não funcionar. Na verdade, diz Halstead, parecia ser prejudicial. Quando essas crianças pegaram dengue depois de serem vacinadas, a vacina pareceu piorar a doença em alguns casos. **Especificamente, para crianças que nunca haviam sido expostas à dengue, a vacina parecia aumentar o risco de uma complicação mortal chamada síndrome de extravasamento plasmático, na qual os vasos sanguíneos começam avazaro fluido amarelo do sangue.***

"Então tudo piora, e talvez seja impossível salvar sua vida", diz Halstead. "Uma criança pode entrar em choque."

⁸ Ribeiro, M.; Corrida para produzir e vender vacina coloca crianças nas Filipinas em risco. NPR, 3 de maio de 2019.

Disponível em: <https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2019/05/03/719037789/botched-vaccine-launch-has-deadly-repercussions>

"O problema é que a doença ocorre muito rapidamente, em questão de poucas horas", acrescenta. "E não há nada do lado de fora do corpo que signifique que a pessoa está vazando líquido por dentro."

A complicação é rara, diz Halstead. Ainda assim, ele estava tão preocupado com as preocupações de segurança que escreveu pelo menos seis editoriais para revistas científicas. Ele chegou a fazer um vídeo para alertar o governo filipino sobre o problema.

"Eu só penso: 'Não, você não pode dar uma vacina a uma pessoa perfeitamente normal e saudável e depois colocá-la em um risco aumentado para o resto de suas vidas de síndrome de vazamento de plasma'", diz Halstead. Você não pode fazer isso." (grifo nosso)

Apesar de todas as preocupações de segurança levantadas pelo Dr. Scott Halstead e do fato de que ele escreveu pelo menos seis editoriais para revistas científicas e até gravou um vídeo para alertar as autoridades filipinas, a Sanofi Pasteur respondeu às críticas sustentando que o perfil de segurança da Dengvaxia era aceitável:

"O fabricante da vacina discordou da interpretação de Halstead dos resultados do estudo. A empresa escreveu uma refutação, afirmando que as agências reguladoras aprovaram a Dengvaxia "com base na proteção comprovada e no perfil de segurança aceitável da vacina".

*A empresa também disse que realizará estudos adicionais para "acessar ainda mais a segurança, eficácia e eficácia" da vacina.*⁹

4. Processo de revisão regulatória conjunta da DCVRN

A facilitação proporcionada pela OMS no âmbito da DCVRN é descrita em termos de resposta ao pedido dos Estados-Membros, cujos representantes concordaram previamente com o conceito de avaliação conjunta do dossiê de registro¹⁰:

this risk subsequently diminished [7,8]. Due to these complexities and on request by countries, WHO in collaboration with the Dengue Vaccine Initiative-International Vaccine Institute (DVI-IVI) hosted a technical consultation with seven NRAs on the dengue vaccine dossier 28–30 July 2015, in Geneva, Switzerland [9].

This consultation also built off of a series of regular meetings organized by DVI starting in 2013, with this same group of seven NRAs from countries where the first registration of CYD-TDV was anticipated, and which had agreed with the concept of participating in a joint evaluation of the registration dossier. These meetings

⁹ Douclef, M. Disponível em:

<https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2019/05/03/719037789/botched-vaccine-launch-has-deadly-repercussions>

¹⁰ Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17309520?via%3DiHub>

Segundo Vannice, K. et al.¹¹, representantes da EMA e dos EUA/FDA, especialistas independentes de outras autoridades reguladoras ou especialistas em dengue e membros da OMS participaram dos debates técnicos da DCVRN, bem como representantes do patrocinador, autorizados a participar de sessões selecionadas, chamadas de sessões abertas:

In addition to the WHO, DVI-IVI, and 2–3 representatives from each participating NRA, eight independent experts from other regulatory authorities or experts in dengue were invited as advisors. Experts were selected by WHO such that the full range of topics covered in the dossier could be addressed, including quality, non-clinical, and clinical. These experts were also provided access to the dossier by the sponsor in advance of the meeting. The sponsor was present during select sessions. The roles and responsibilities of each participant type were outlined and agreed to ahead of the consultation.

The consultation was conducted in open and closed sessions over 3 days: open sessions included the sponsor, whereas the closed sessions were limited to the participating country regulatory authorities, independent technical advisers, DVI-IVI, and WHO Secretariat. The meeting agenda was structured according to each of the four sections of the dossier: Quality, Non-clinical, Clinical and Risk Management Plan. Following a detailed presentation from the company on each of the above areas, the company was excused and regulators from the countries discussed their interpretation and considerations, including with peers and invited experts and prepared a consolidated list of questions and requests for clarifications. WHO transmitted the lists to the sponsor immediately after, and the agenda was structured in order to provide the sponsor sufficient time to prepare a presentation of responses to the questions and requests for clarifications for an open session. Most queries raised during the meeting could be addressed by the sponsor and/or experts, and NRAs were able to further discuss bilaterally if desired. After the meeting the presentations were provided to the participants from the NRAs that received the registration file, for their further review and consideration.

A OMS é classificada por Vannice, K. et al.¹², enquanto organismo neutro que facilita a interação dos agentes reguladores, sem parecer sobre as decisões finais tomadas pelas agências reguladoras nacionais:

As the convening body, WHO (1) ensured that participating countries received the same submission file in advance of the consultation, including the most recently available clinical data [8], (2) coordinated the participation and support of the external independent technical experts to assist in the discussion, and (3) managed the collection and coordination of questions raised by the countries for discussion by technical experts and for response by the sponsor. WHO was a neutral convening body without opinion in the outcome by individual NRAs.

¹¹ Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17309520?via%3Dihub>

¹² Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17309520?via%3Dihub>

Importante ressaltar, no entanto, que classificar a OMS como um órgão neutro que facilita a interação dos atores, sem parecer sobre as decisões finais tomadas pelas agências reguladoras nacionais, reforça o entendimento de que a OMS não tem responsabilidade em qualquer resultado decorrente das iniciativas da DCVRN. Uma configuração que não induza a OMS a agir da forma mais cautelosa possível ao emitir recomendações sobre os produtos impactados e que, por outro lado, impede qualquer interpretação do papel da OMS como indutor ou influente nas decisões regulatórias finais dos países membros da DCVRN e não-DCVRN.

5. Resultados do processo de revisão regulatória conjunta da DCVRN

Com base no terreno comum decorrente dos insumos fornecidos pelas reuniões da DCVRN, a DCVRN e os países não membros da DCVRN - enquanto colaboravam com a PDVI, uma iniciativa apoiada pela Fundação Bill e Melinda Gates - tomaram sua própria decisão regulatória, em nível nacional, sobre a autorização de comercialização da Dengvaxia¹³:

The primary objective of this technical consultation was to assist NRAs with informed decision-making on the registration of the dengue vaccine through discussion on the scientific elements of the dossier, as well as to contribute to capacity building, quality of the review, and efficiency. The aim was for the regulators from various agencies to have a common scientific understanding of the file that would inform their own regulatory processes. With this approach, each regulator was able to independently come to its own decision on registration in accordance with its own scientific review, legislation, and timelines. This consultation preserved the principles of joint reviews, in which regulators perform a preliminary evaluation, discuss and validate their findings with other regulators with support from technical experts, present a consolidated list of questions to the sponsor and receive answers, and finally make their independent decisions afterwards.

Uma suposta demonstração da soberania do processo de revisão conjunta multipaíses adotado pela OMS, segundo Vannice et al.¹⁴, é o fato de que os países membros da DCVRN e não-DCVRN acabam tendo decisões regulatórias finais consideráveis, em nível nacional:

five months of the consultation. As NRAs had independent authority in their decisions in alignment with national laws and regulations, regulatory decisions by the participating NRAs came

¹³ Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17309520?via%3DiHub>

¹⁴ Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17309520?via%3DiHub>

at varying time points, as full or conditional approval, and with variable age indications. For example, the first registrations came in December 2015; as of June 2017, one NRA of the seven has yet to make a decision on the CYD dossier. The indication in the license is typically individuals 9–45 years of age living in endemic areas, but one country licensed the vaccine for those 9–16 years, and another country provided conditional approval.

Embora esse mesmo resultado (decisões regulatórias finais distintas e escopos de autorizações de comercialização) possa ser uma indicação de independência das decisões regulatórias nacionais, também pode ser um sinal de que os perfis de segurança e eficácia da Dengvaxia não eram claros o suficiente para um registro homogêneo em diferentes jurisdições. Ou seja, os dados fornecidos não estavam sujeitos a consenso técnico e regulatório, dadas as incertezas identificadas pelos reguladores nacionais.

6. Vacinação em massa da Dengvaxia nas Filipinas

Como mencionado anteriormente, as Filipinas participaram do processo DCVRN como um país não membro da DCVRN. As Filipinas também foram o primeiro país a autorizar o uso da Dengvaxia, iniciando em abril de 2016 uma campanha de vacinação em massa que atingiu 800.000 crianças.

Essa decisão regulatória logo demonstrou ser um enorme erro de saúde pública, levando a acusações criminais contra muitas autoridades nacionais, embora o projeto do ensaio clínico que apoiou a autorização nacional de comercialização tenha sido, de acordo com o Dr. Scott Halstead, elaborado pela Sanofi Pasteur em colaboração com a OMS. Conforme relatado pela Science¹⁵:

"(...) Halstead diz que os testes que Capeding ajudou a conduzir não foram bem desenhados; se os pesquisadores tivessem analisado separadamente os resultados para crianças que tiveram e não tiveram dengue antes da injeção, eles teriam identificado o risco de ADE, diz ele. Ele observa que os comitês da Sanofi e da OMS projetaram os testes, mas não o Capeding. Ele se recusou a dizer se as acusações criminais são justificadas: "Esta é uma questão ética e científica muito complexa que precisa ser tratada com cuidado".

Ainda de acordo com a Science¹⁶, a ex-chefe do departamento de dengue do Instituto de Pesquisa em Medicina Tropical (RITM), Rose Capeding, pode pegar até 48 anos de prisão, dada a vacinação em massa com Dengvaxia nas Filipinas.

¹⁵ Ribeiro, F.; **O fiasco da vacina contra a dengue leva a acusações criminais para pesquisador nas Filipinas.** Ciência, 24 de abril de 2019. Disponível em: <https://www.science.org/content/article/dengue-vaccine-fiasco-leads-criminal-charges-researcher-philippines>

¹⁶ Arkin, F. Disponível em: <https://www.science.org/content/article/dengue-vaccine-fiasco-leads-criminal-charges-researcher-philippines>

Um proeminente pediatra e pesquisador médico nas Filipinas foi indiciado pela introdução fracassada – e muitos dizem prematura – da Dengvaxia, uma vacina contra a dengue que foi retirada do mercado filipino em 2017 por questões de segurança. Se condenada pelas acusações feitas a ela pelo Departamento Nacional de Justiça (DOJ), Rose Capeding, de 63 anos, ex-chefe do departamento de dengue do Instituto de Pesquisa em Medicina Tropical (RITM), pode pegar até 48 anos de prisão.

Em fevereiro, os promotores concluíram que há causa provável para indiciar Capeding e outras 19 pessoas por "imprudência imprudente resultando em homicídio", porque "facilitaram, com pressa indevida", a aprovação da Dengvaxia e sua implantação entre estudantes filipinos.

Também são acusados a ex-chefe da Capeding, a ex-chefe da RITM Socorro Lupisan; a ex-secretária do Departamento de Saúde (DOH) Janette Garin; outros funcionários do DOH e da Administração de Alimentos e Medicamentos das Filipinas (FDA); e atuais e ex-funcionários da Sanofi Pasteur, empresa francesa produtora dos tiros. O primeiro de oito processos criminais – que podem ser consolidados – está agora pendente em cinco tribunais da ilha de Luzon, no norte do país, onde decorreu a campanha de vacinação.

A publicação acrescenta ainda que a vacinação em massa de crianças no país foi baseada em pesquisas lideradas por Rose Capeding e financiadas pela Sanofi Pasteur:

"(...) A FDA filipina deu sinal verde à vacina em dezembro de 2015, com base em uma pesquisa financiada pela Sanofi Pasteur na qual Capeding desempenhou um papel importante. Por exemplo, ela foi a primeira autora de um artigo de 2014 na revista The Lancet detalhando um estudo com mais de 10 mil crianças em cinco países asiáticos que mostrou que a Dengvaxia funcionava e tinha um bom perfil de segurança. Em abril de 2016, o governo filipino lançou um programa de imunização de US\$ 67 milhões em escolas públicas para a Dengvaxia.¹⁷

A ciência¹⁸, conforme descrito pela NPR, também menciona as preocupações levantadas pelo Dr. Scott Halstead em relação ao risco de crianças sem contato prévio com o vírus da dengue desenvolverem resposta imune grave relacionada ao EAM:

"Isso alarmou alguns cientistas, porque o vírus da dengue é peculiar: uma primeira infecção raramente é fatal, mas uma segunda com um tipo de vírus diferente pode levar a uma doença muito mais grave, por causa do que é chamado de reforço dependente de anticorpos (ADE), em que a resposta imune ao primeiro vírus amplifica o efeito do segundo tipo. Scott Halstead, especialista aposentado em dengue da Uniformed Services University of the Health Sciences em Bethesda, Maryland, argumentou que as vacinas contra a dengue podem ter o mesmo efeito e alertou que a Dengvaxia não deve ser dada a crianças nunca

¹⁷ Arkin, F. Disponível em: <https://www.science.org/content/article/dengue-vaccine-fiasco-leads-criminal-charges-researcher-philippines>

¹⁸ Arkin, F. Disponível em: <https://www.science.org/content/article/dengue-vaccine-fiasco-leads-criminal-charges-researcher-philippines>

infectadas com dengue. Mas um painel de vacinas da Organização Mundial da Saúde (OMS) concluiu em 2016 que a Dengvaxia era segura para crianças com 9 anos ou mais

As preocupações de Halstead se mostraram válidas. Em novembro de 2017, a Sanofi Pasteur anunciou que a vacina poderia de fato agravar os casos de dengue em crianças nunca infectadas anteriormente, e nas Filipinas interrompeu a campanha imediatamente. (A OMS agora recomenda que a vacina seja usada apenas após um teste para ter certeza de que as crianças tiveram pelo menos uma escova com dengue.)

A notícia enfureceu e assustou os pais de cerca de 830 mil alunos que já haviam recebido uma ou mais doses da Dengvaxia. Dada a alta prevalência de dengue nas Filipinas, muito provavelmente já teve a doença pelo menos uma vez e, portanto, não está em risco de EAM – mas alguns não tiveram. Em setembro de 2018, o subsecretário do DOH, Enrique Domingo, disse a repórteres que 130 crianças vacinadas haviam morrido; Destes, 19 tinham dengue, o que significa que a ADE possivelmente desempenhou um papel. O caso desencadeou uma "histeria em massa", diz Edsel Salvaña, médico infectologista da Universidade das Filipinas. "Os pais achavam que os filhos iam morrer."

Apesar de todas as preocupações levantadas pelo Dr. Scott Halstead, em julho de 2016, a OMS foi em frente e recomendou a vacina para todas as crianças de 9 a 16 anos¹⁹. A recomendação veio três meses depois que as Filipinas lançaram sua campanha de vacinação em massa em abril de 2016²⁰.

Mas um ano e meio depois da recomendação da OMS, a campanha de vacinação em massa nas Filipinas foi interrompida, tendo em vista, em novembro de 2017, o anúncio da Sanofi Pasteur em seu site afirmando que a empresa tinha novas informações sobre a segurança da Dengvaxia, justamente relacionadas ao risco de desenvolvimento de ADE:

"Os temores de Halstead se confirmaram. A Sanofi encontrou evidências de que a vacina aumenta o risco de hospitalização e síndrome de extravasamento citoplasmático em crianças que não tiveram exposição prévia à dengue, independentemente da idade.

"Para indivíduos que não foram previamente infectados pelo vírus da dengue, a vacinação não deve ser recomendada", escreveu a empresa.

O pânico atingiu as Filipinas. Em reportagens, os pais disseram que a vacina contribuiu para a morte de 10 crianças. Protestos eclodiram. O Congresso das

¹⁹ Vacina contra a dengue: documento de posição da OMS – julho de 2016.

Disponível em: <https://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1>

²⁰ Oliveira, M.; Disponível em:

<https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2019/05/03/719037789/botched-vaccine-launch-has-deadly-repercussions>

Filipinas iniciou investigações sobre a compra da vacina e a campanha de imunização. E as autoridades de saúde filipinas começaram a realizar autópsias em crianças que morreram após receber a vacina. "No total, as mortes de cerca de 600 crianças que receberam Dengvaxia estão sob investigação do Ministério Público", disse o South China Morning Post. reportado no mês passado. Os investigadores ainda não divulgaram seus resultados." ²¹

Como consequência, em setembro de 2018, a OMS mudou sua recomendação²². A organização agora afirma que a vacina só é segura para crianças que tiveram uma infecção prévia por dengue:

"Quando a Sanofi reconheceu esse problema com a vacina, cerca de 800 mil crianças filipinas haviam sido vacinadas. O estudo da Sanofi estimou que mais de 100 mil deles nunca foram infectados pela dengue e não deveriam ter recebido a vacina. Recomendação revisada da OMS." ²³

7. Recomendações da OMS sobre a Dengvaxia

Dado o alerta feito pelo Dr. Scott Halstead e o fato de que a OMS reconheceu, em julho de 2016, que a "[U]se de CYD-TDV em populações nas quais a soroprevalência é baixa na faixa etária considerada para vacinação não é recomendada devido à baixa eficácia **e potenciais riscos de longo prazo de dengue grave em indivíduos soronegativos vacinados**", a OMS, desde o início, não deveria ter recomendado a introdução da Dengvaxia apenas se a minimização do risco entre indivíduos soronegativos pudesse ser assegurada, como afirmado em sua segunda recomendação emitida em setembro de 2018?

Tendo em mente que a Dengvaxia visou a vacinação em massa em países em desenvolvimento, ainda seria viável implementar, em 2016, campanhas de vacinação em massa se a abordagem preventiva necessária de triagem pré-vacinal da população para infecção passada por dengue fosse adotada? De acordo com a recomendação da OMS de 2018, a política a ser implementada é complexa, uma vez que "os testes de rastreamento precisariam ser altamente específicos para evitar a vacinação de pessoas verdadeiramente soronegativas e ter alta sensibilidade para garantir que uma alta proporção de pessoas soropositivas seja vacinada".

²¹ Oliveira, M.; Disponível em:

<https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2019/05/03/719037789/botched-vaccine-launch-has-deadly-repercussions>

²² Vacinas contra a dengue: documento de posição da OMS – setembro de 2018. Disponível em:

<https://www.who.int/publications/i/item/WER9335-457-476>

²³ Douclef, M. Disponível em:

<https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2019/05/03/719037789/botched-vaccine-launch-has-deadly-repercussions>

Abaixo, as questões centrais de ambas as recomendações da OMS:

1. 2016²⁴:

WHO position

Countries should consider introduction of the dengue vaccine CYD-TDV only in geographic settings (national or subnational) where epidemiological data indicate a high burden of disease.

In defining populations to be targeted for vaccination, prior infection with dengue virus of any serotype, as measured by seroprevalence, should be approximately 70% or greater in the age group targeted for vaccination in order to maximize public health impact and cost-effectiveness. Vaccination of populations with seroprevalence between 50% and 70% is acceptable but the impact of the vaccination programme may be lower. The vaccine is not recommended when seroprevalence is below 50% in the age group targeted for vaccination.

RELEVÉ EPIDÉMIOLÓGIQUE HEBDOMADAIRE, N° 30, 29 JUILLET 2016

The seroprevalence criteria for vaccine introduction are based on the differential performance of CYD-TDV in seronegative compared to seropositive persons. Seroprevalence of 50% and above reflects the settings in which the Phase 3 clinical trials were conducted. The overall seroprevalence in trial participants aged 9–16 years in the Phase 3 studies was approximately 80%. Use of CYD-TDV in populations in which seroprevalence is low in the age group considered for vaccination is not recommended because of low efficacy and potential longer-term risks of severe dengue in vaccinated seronegative individuals. While age-stratified serosurveys are currently the best method for selecting populations suitable for vaccination, subnational, age-stratified surveillance data may be used to help guide vaccine decision-making. Preferably a combination of seroprevalence, surveillance data, and programmatic factors should define the target population.

2. 2018²⁵:

²⁴ Vacina contra a dengue: documento de posição da OMS – julho de 2016. Disponível em: <https://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1>

²⁵ Vacinas contra a dengue: documento de posição da OMS – setembro de 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WER9335-457-476>

WHO position

The live attenuated dengue vaccine CYD-TDV has been shown in clinical trials to be efficacious and safe in persons who have had a dengue virus infection in the past (seropositive individuals), but carries an increased risk of severe dengue in those who experience their first natural dengue infection after vaccination (seronegative individuals). Countries should consider introduction of the dengue vaccine CYD-TDV only if the minimization of risk among seronegative individuals can be assured.⁶²

For countries considering vaccination as part of their dengue control programme, pre-vaccination screening is the recommended strategy.⁶³ With this strategy, only persons with evidence of a past dengue infection would be vaccinated (based on an antibody test, or on a documented laboratory confirmed dengue infection in the past). If pre-vaccination screening is not feasible, vaccination without individual screening could be considered in areas with recent documentation of seroprevalence rates of at least 80% by age 9 years.

Screening tests would need to be highly specific to avoid vaccinating truly seronegative persons and to have high sensitivity to ensure that a high proportion of seropositive persons are vaccinated. Conventional serological testing for dengue virus IgG (e.g. dengue IgG ELISA) is available in most dengue endemic countries, and could be used to identify persons who have had a past dengue infection. However, such laboratory-based assays do not provide results at the point of care. Point-of-care tests, i.e. RDTs, would facilitate the implementation of the pre-vaccination screening strategy, but to date none have been validated or licensed specifically for the detection of past dengue infection. Use of currently available IgG-containing RDTs – despite their lower sensitivity for detection of past dengue infection compared with conventional dengue IgG ELISA – could be considered in high transmission settings until better RDTs for determining serostatus become available.

No screening test is likely to be 100% specific due to potential cross-reactivity with other flaviviruses. In settings with high dengue seroprevalence, a test with lower specificity might be acceptable as the proportion of seronegative individuals incorrectly vaccinated would be low. A pre-vaccination screening strategy may also be considered in low-to-moderate transmission settings. In settings with low seroprevalence a test with high specificity is needed. Given the limitations regarding specificity, some seronegative individuals may be vaccinated because of a false positive test result. Furthermore, as vaccine-induced protection against dengue in seropositive individuals is high but not complete, breakthrough disease will occur in some seropositive vaccinees. These limitations will need to be communicated to populations offered vaccination.

Decisions about implementing a pre-vaccination screening strategy with the currently available tests will require careful assessment at the country level, including consideration of the sensitivity and specificity of available tests and of local priorities, dengue epidemiology, country-specific dengue hospitalization rates, and affordability of both CYD-TDV and screening tests.

8. Questões relacionadas com o procedimento de regulamentação comum plurinacional da Dengvaxia

É interessante notar que a recomendação da OMS sobre o uso da Dengvaxia para todas as crianças de 9 a 16 anos veio apenas três meses depois que as Filipinas lançaram sua campanha de vacinação em massa em abril de 2016, o que significa que a primeira autoridade de saúde a efetivamente assumir a responsabilidade sobre a autorização de comercialização de uma vacina sabidamente complexa e potencialmente perigosa foi a pequena autoridade reguladora de saúde de um país em desenvolvimento que não é membro da DCVRN²⁶.

Além disso, questionada sobre o erro de recomendar uma vacina para crianças saudáveis que estavam sob o risco de desenvolver uma condição potencialmente fatal,

²⁶ "A DCVRN foi criada em setembro de 2004 em uma reunião em Bangkok, Tailândia. Os nove países representados na reunião de 2002 em Genebra tornaram-se membros da rede por cumprirem os critérios de ter pelo menos um fabricante com uma vacina pré-qualificada para fornecimento através de agências da ONU, para uso em programas nacionais de imunização e sua NRA cumprindo as seis funções regulatórias críticas exigidas pela OMS, ou ter um plano de trabalho endossado pelo governo para conseguir isso. (...)" Nishioka, S. et al., **Ajudando uns aos outros a regular ensaios clínicos: uma rede de reguladores de vacinas de países em desenvolvimento**. Clin. Investir. (2013) 3(2), 113–117. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8325038/>

a OMS alegou que sua recomendação era uma "recomendação condicional", apontando o risco teoricamente envolvido de hospitalização ou doença grave da dengue²⁷:

"Sim, fizemos. Era o que chamamos de 'recomendação condicional' com ênfase em minimizar potenciais riscos", diz Dr. Joachim Hombach, que liderou a revisão da vacina pela OMS. "Vimos os problemas. Também apontamos claramente as lacunas de dados."

A OMS recomendou que a Sanofi faça mais experimentos para entender melhor as questões de segurança da vacina. Em sua avaliação, a OMS apontou que a vacina "pode ser ineficaz ou teoricamente pode até aumentar o risco futuro de [ser] hospitalizada ou doença grave por dengue" em pessoas que nunca foram expostas à dengue - o que é cerca de 10% a 20% das crianças filipinas.

Em outras palavras, a OMS, como um mero órgão neutro que facilita a interação dos atores reguladores, sem parecer sobre as decisões finais tomadas pelas agências reguladoras nacionais, publicou uma recomendação condicional que não deixava claro que os países não deveriam vacinar crianças que não tiveram contato prévio com o vírus da dengue, dado o potencial (em suas palavras, teoricamente) risco de desenvolvimento de EAM. E, o mais importante, a OMS não está legalmente vinculada a nenhuma de suas atividades relacionadas ao procedimento regulatório conjunto multipaíses da DCVRN.

Por causa da decisão da OMS de não deixar claro que a triagem pré-vacinação da população para infecção passada por dengue deveria ser implementada, de acordo com a Science, 100.000 crianças nas Filipinas que nunca haviam sido infectadas com dengue e nunca deveriam ter recebido a vacina foram vacinadas.

Resumindo, a OMS e a Sanofi Pasteur expuseram 800.000 crianças a um risco "teórico" bem conhecido que poderia ser identificado por meio de ensaios clínicos bem desenhados e, ainda mais importante, totalmente evitado pela adoção de triagem pré-vacinal para infecção passada por dengue.

Uma situação que levanta questões cruciais adicionais. Os ensaios clínicos patrocinados pela Sanofi Pasteur foram mal desenhados exatamente para encobrir o conhecido risco "teórico"? A Dengvaxia seria comercialmente viável se seu uso fosse desde o início condicionado, pela OMS ou pela Sanofi Pasteur, à triagem pré-vacinal da população para infecção passada por dengue?

A Sanofi Pasteur, por sua vez, nega sua responsabilidade alegando que a empresa seguiu todas as orientações da OMS durante o desenvolvimento da vacina e manteve a comunicação honesta durante todo o processo, ressaltando, além disso, que o produto foi aprovado por diversas agências reguladoras.

²⁷ Oliveira, M.; Disponível em:

<https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2019/05/03/719037789/botched-vaccine-launch-has-deadly-repercussions>

Em outras palavras, a Sanofi Pasteur infere a segurança razoável da Dengvaxia a partir do fato de que o produto recebeu aprovação de comercialização dos órgãos reguladores envolvidos nas reuniões da DCVRN facilitadas pela OMS (em conexão com o PDVI, uma iniciativa apoiada pela Fundação Bill e Melinda Gates), e tecnicamente apoiadas por especialistas e agências reguladoras (de referência, de acordo com a própria linguagem da OMS) que não têm responsabilidade legal decorrente dos resultados finais (mortes de crianças saudáveis em outras jurisdições) dos seus próprios "pareceres científicos":

"O Dr. Su-Peung Ng, chefe médico global da Sanofi Pasteur, diz que a empresa seguiu todas as diretrizes da Organização Mundial da Saúde ao desenvolver a vacina e se comunicou honestamente durante todo o processo." Sempre fomos muito transparentes no compartilhamento dos resultados de nossas pesquisas", diz Ng. "E eu só quero enfatizar que temos total confiança em nossa vacina, pois ela foi aprovada por agências reguladoras em mais de 20 países."

Em outras palavras, a OMS deve facilitar decisões regulatórias em países em desenvolvimento baseadas em meras opiniões de especialistas e órgãos reguladores que não enfrentarão nenhuma consequência legal no caso de seus "pareceres científicos" estarem errados e terem consequências mortais? É um modelo que a OMS deve continuar a promover quando se trata de produtos de saúde potencialmente perigosos?

Além disso, uma vez que as diretrizes da OMS mencionadas pela Sanofi Pasteur como um indicativo de que a empresa seguiu as melhores práticas regulatórias possíveis durante o desenvolvimento de seu produto são infiltradas por influências de multinacionais farmacêuticas, através da ICH²⁸ (antiga "Conferência Internacional de Harmonização", atualmente "Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano"²⁹), e os Estados-Membros da OMS nunca deram à OMS o mandato necessário, por meio da Assembleia Mundial da Saúde (AMS), para adotar diretrizes ou padrões regulatórios da ICH, as diretrizes da OMS são de fato um critério válido para avaliar as ações e a gestão de riscos da Sanofi Pasteur no caso da Dengvaxia?

²⁸ "O trabalho da Organização Mundial da Saúde (OMS) de estabelecer normas e padrões para a produção de medicamentos parece ser falho por um conflito de interesses fundamental. No centro de seu trabalho de definição de padrões está uma entidade, a Conferência Internacional de Harmonização (ICH), na qual a maioria dos países membros da OMS não tem direito a voto e que é dominada por grupos da indústria farmacêutica. Esse flagrante conflito de interesses parece contrariar a política da OMS sobre engajamento com entidades privadas, que afirma que o desenvolvimento de normas, padrões, políticas e estratégias que está no centro do trabalho da OMS seria protegido da influência de qualquer forma de interesse adquirido. Para começar, a Federação Internacional de Fabricantes e Associações Farmacêuticas (IFPMA), estreitamente envolvida com a ICH desde a sua criação, hospeda o secretariado da ICH em Genebra. Assim, os dois compartilham o mesmo endereço --15, chemin Louis-Dunant, PO Box 195, 1211 Genebra-20. O IFPMA participa do comitê diretivo do ICH como membro sem direito a voto."

Nagarajan, R.; **Conflito de interesses no estabelecimento de normas para produtos farmacêuticos na OMS.** The Times of India, 17 de maio de 2014. Disponível em: <https://timesofindia.indiatimes.com/city/delhi/Conflict-of-interest-in-setting-norms-for-pharmaceuticals-in-WHO/articleshow/35261958.cms>

²⁹ <https://www.ich.org/>

Dado o fato de que mais tarde, em setembro de 2018, a OMS mudou sua própria recomendação e que o conhecido risco "teórico" de ADE foi mencionado pela Organização em sua recomendação em 2016, é muito claro que a OMS suprimiu o direito dos pais filipinos de ter acesso a informações sobre os riscos reais envolvidos na campanha de vacinação a que seus filhos foram expostos:

"Dadas as preocupações de Halstead e as incógnitas iniciais sobre a segurança da vacina, os pais filipinos deveriam ter sido avisados sobre um risco potencial", diz Dra. Isabel Rodriguezna Universidade da Califórnia, São Francisco.

"O que mais me incomoda nessa história é a comunicação de risco", diz Rodriguez, que estuda dengue na América do Sul. "Havia muita incerteza desde o início [sobre a segurança da vacina]. Isso precisava ser comunicado explicitamente. Você precisa ser honesto sobre quais evidências existem por aí."

30

Também é importante notar que os EUA/FDA e EMA concederam autorização de comercialização para a Dengvaxia após a interrupção da vacinação em massa de crianças nas Filipinas. Levando esse fato em consideração, a vacinação de 800.000 crianças nas Filipinas funcionou como um grande experimento que reuniu informações adicionais sobre o perfil de segurança da Dengvaxia para as mesmas agências reguladoras que forneceram pareceres científicos que apoiaram o uso do produto nas próprias Filipinas e em outros países em desenvolvimento endêmicos para a dengue:

*"Aqui nos EUA, a aprovação da vacina – a ser usada em Porto Rico, nos EUA e nas Ilhas Virgens Britânicas e Guam – vem com uma restrição importante: os médicos devem ter prova de uma infecção prévia por dengue para garantir que a vacina não represente riscos para a criança. Essa é uma salvaguarda que as famílias filipinas nunca tiveram."*³¹

A EMA, responsável pelo "parecer científico" analisado pela DCVRN e países não membros da DCVRN - com facilitação da OMS (incentivo?), em conexão com o PDVI, iniciativa apoiada pela Fundação Bill e Melinda Gates -, concedeu autorização de comercialização para a Dengvaxia em dezembro de 2018³². Nos EUA, a autorização de comercialização foi emitida em maio de 2019³³.

Finalmente, é importante mencionar que, apesar dos problemas e da paradoxal conjectura regulatória decorrente da falta de responsabilidade envolvendo os "pareceres científicos" que apoiam as decisões regulatórias dos países membros da

³⁰ Douclef, M. Disponível em:

<https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2019/05/03/719037789/botched-vaccine-launch-has-deadly-repercussions>

³¹ Douclef, M. Disponível em:

<https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2019/05/03/719037789/botched-vaccine-launch-has-deadly-repercussions>

³² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dengvaxia>

³³ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/first-fda-approved-vaccine-prevention-dengue-disease-endemic-regions>

DCVRN e dos países não membros da DCVRN, a OMS foi além na aprovação de diretrizes sobre mecanismos de confiança internacional.

Em 2021, o Cinquenta e Quinto Relatório³⁴ do "Comitê de Especialistas da OMS sobre Especificações para Preparações Farmacêuticas (ECSP)" adotou, por meio de seu 10º Anexo, a primeira diretriz da OMS sobre mecanismos de confiança internacional: as "Boas práticas de confiança na regulação de produtos médicos: princípios e considerações de alto nível". O documento oficial, nunca escrutinado pelos Estados-Membros, define "confiança" como:

"O ato pelo qual a autoridade reguladora de uma jurisdição leva em conta e dá peso significativo às avaliações realizadas por outra autoridade reguladora ou instituição confiável, ou a qualquer outra informação autorizada, para chegar à sua própria decisão. A autoridade de confiança permanece independente, responsável e responsável pelas decisões tomadas, mesmo quando depende das decisões, avaliações e informações de terceiros." (grifo nosso)

A diretriz, como a frase enfatizou na definição acima mencionada, deixa claro que a autoridade de confiança (FDA filipina, no caso Dengvaxia) permanece responsável e responsável por decisões tomadas com base na avaliação de outra autoridade (parecer científico da EMA, no caso Dengvaxia), enquanto nenhuma recomendação ou debate sobre a responsabilidade legal da autoridade reguladora que realiza e endossa a avaliação levada em consideração (principalmente por países em desenvolvimento que não possuem plena capacidade de avaliar a informação técnica e suas consequências no mundo real), é apresentada ou discutida pela OMS. Não há uma única declaração sobre possíveis responsabilidades legais envolvendo "agências de referência", nem em casos de má-fé, fraude ou revisão regulatória descuidada, especialmente quando se trata de produtos voltados exclusivamente para mercados de países terceiros (produtos voltados para doenças tropicais negligenciadas, como a dengue, por exemplo).

Também é importante enfatizar que o ECSP é o próprio Comitê utilizado pela OMS para incorporar documentos e padrões da ICH em suas próprias diretrizes e padrões com o objetivo de impactar todos os Estados-Membros da OMS e o comércio internacional de produtos médicos, embora esses mesmos Estados-Membros nunca tenham fornecido o

³⁴ <https://www.who.int/publications/i/item/55th-report-of-the-who-expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations>

mandato necessário para tais adoções, por meio da Assembleia Mundial da Saúde³⁵. De acordo com a ONG "Third World Network" (TWN):³⁶

"Há preocupações de que a aliança da Organização Mundial da Saúde (OMS) com um órgão liderado pela indústria facilite a captura regulatória da regulação de medicamentos por empresas multinacionais farmacêuticas (MNCs).

(...)

A própria participação da OMS nas atividades da HIC legítima de fato as diretrizes desenvolvidas pela associação industrial multinacional farmacêutica e pelos reguladores dos países desenvolvidos em conjunto, com o objetivo primário de atender aos interesses das multinacionais farmacêuticas.

(...)

Além desse impulso para a adoção formal das diretrizes do ICH, a OMS facilitou a entrada clandestina das diretrizes do ICH nas várias diretrizes da OMS adotadas por meio do Comitê de Especialistas em Especificações para Substâncias Farmacêuticas (Comitê de Especialistas) da OMS.

(...) a questão importante é como as agências reguladoras e a OMS estabelecem normas em um órgão onde a indústria tem poder de veto por meio de votação? Graças à aliança com a OMS, muitas diretrizes do ICH encontraram um lugar no Relatório do Comitê de Especialistas em Especificações para Substâncias Farmacêuticas da OMS.

Em outras palavras, as normas e padrões estabelecidos pelo ICH sem a participação de uma maioria substancial dos Estados-Membros foram importados para o processo do Comitê de Especialistas da OMS e adotados como normas e padrões para a regulação de medicamentos."

Em suma, ao adotar uma diretriz sobre "Boas práticas de confiança na regulação de produtos médicos: princípios e considerações de alto nível", por meio do 10º Anexo do Cinquenta e Quinto Relatório do ECSP, apesar de todo o impacto jurídico e estratégico de tal tema, a OMS está mais uma vez usando o ECSP para adotar políticas de alto impacto econômico e regulatório sem a devida transparência e debate aprofundado com seus Estados-Membros. Uma conduta prejudicial persistente que coloca em risco os interesses globais e locais de saúde pública, bem como as necessidades específicas dos países em desenvolvimento, especialmente quando a perspectiva regulatória

³⁵ "A OMS continuou com o processo do ICH por mais de 24 anos sem o escrutínio atento dos Estados-membros, porque as questões de normas e padrões são consideradas como assuntos técnicos; portanto, a Assembleia Mundial da Saúde nunca delibera sobre o mérito dos Relatórios de Comitês de Especialistas, que contêm normas e padrões para a regulação de medicamentos.

O Relatório do Grupo de Trabalho de Peritos é apresentado ao Conselho Executivo da WHA para tomar nota do Relatório, juntamente com muitos outros relatórios de peritos. Normalmente, a Diretoria Executiva toma nota de laudos periciais sem qualquer discussão.

O ICH adota diretrizes com considerações políticas e econômicas e projeta com sucesso essas diretrizes como baseadas na ciência e exportadas para Comitês de Especialistas da OMS. A aliança da OMS com o ICH facilita esse reempacotamento."

Gopakumar, K.; OMS: **Aliança com a indústria levanta preocupações sobre regulamentação de medicamentos**. Third World Network, SUNS #7807, 20 de maio de 2014.

Disponível em: <https://www.twn.my/title2/health.info/2014/hi140502.htm>

³⁶ Gopakumar, K.;

Disponível em: <https://www.twn.my/title2/health.info/2014/hi140502.htm>

apresentada pelas corporações multinacionais farmacêuticas³⁷ vê o contexto da covid-19 como uma oportunidade para acelerar ainda mais as revisões de autorização de comercialização de produtos médicos, bem como fornecer mais flexibilidades, apesar das preocupações jurídicas e éticas relacionadas ao declínio progressivo do adoção de abordagens de precaução, ao ambiente regulatório que controla os ensaios clínicos, aos requisitos de segurança pré-clínica e à geração de evidências clínicas aceitáveis.

³⁷ Stewart, J. et al., **Covid-19: um catalisador para acelerar a transformação regulatória global**. Farmacologia Clínica e Terapêutica, v. 109, n. 6, 2021.
Disponível em: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2046>