

## Utilização de oxigénio com concentração de 93 % na prática clínica, produzido localmente através do recurso a dispositivo médico

Nota prévia relativa à designação correta de unidades concentradoras locais para a produção de oxigénio 93% e oxigénio 98%.

A maioria das publicações/documentos internacionais atualmente disponíveis usa o termo **Concentrador de Oxigénio** para significar **Concentradores Portáteis de Oxigénio** específicos para utilização pelos doentes (2-4 l/min) ou **Concentradores para Cuidados Domiciliários/Leito** (5-10 l/min). Assim, para diferenciar, a sigla "PSA" é usada para abranger unidades locais para concentração/geração de oxigénio medicinal (oxigénio produzido por filtração molecular/adsorção do ar ambiente). O desenvolvimento adicional nas últimas décadas significa que a PSA é agora apenas uma das várias tecnologias disponíveis (PSA / VSA / VPSA / Etapa única / Multietapa / Modular / Multimodular etc....). Assim, a adoção da designação **Unidades de Geração de Oxigénio** com a sigla "UGO" (em inglês, OGP - *Oxygen Generation Plants*) ajudará a evitar qualquer mal-entendido entre os diferentes tipos/tecnologias de concentradores/geradores de oxigénio atualmente disponíveis no mercado.

## 1. Introdução

O oxigénio ( $O_2$ ) é um gás incolor, inodoro, reativo e é o componente vital do ar, constitui pouco menos de 21% da nossa atmosfera e é o elemento mais abundante na crosta terrestre, principalmente sob a forma de óxidos, silicatos e carbonatos.

A descoberta do  $O_2$  está intimamente ligada ao desenvolvimento da química moderna. Foi descoberto independentemente pelo químico sueco Carl W. Scheele, em 1771 em Uppsala na Suécia, e pelo químico inglês Joseph Priestley, em 1774, em Leeds, Inglaterra.

A capacidade de armazenar  $O_2$  em cilindros de gás e o desenvolvimento de tecnologia de gás comprimido e regulação de pressão no final do século XIX possibilitou o uso de  $O_2$  para fins médicos.

O  $O_2$  faz parte da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde, sendo um fármaco sem agente alternativo <sup>(1)</sup>. Tem múltiplas indicações, sendo essencial no tratamento e manutenção dos cuidados de saúde de milhões de pessoas, quer em meio hospitalar quer no domicílio.

Utilizado em todos os Serviços do hospital, o seu uso reveste-se de importância fundamental nas Unidades de Cuidados Intensivos e Blocos Operatórios.

A administração de  $O_2$  é crucial no tratamento integrado de doentes com as mais variadas patologias do foro respiratório, cardiovascular e outros. Por exemplo, a nível mundial existem cerca de 400 milhões de doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), que num determinado curso da doença irão necessitar de terapêutica com  $O_2$ . A mortalidade anual resultante da DPOC grave atinge os 3 milhões de doentes/ano, tornando a DPOC a terceira maior causa de morte em todo o mundo <sup>(2)</sup>.

A pandemia COVID-19 veio por à prova os sistemas de produção, aprovisionamento e distribuição de  $O_2$ . O fornecimento global de  $O_2$  já enfrentava limitações antes da pandemia, mas a COVID-19 exacerbou o problema, transformando o que era uma grave escassez em uma emergência mundial <sup>(3)</sup>. Os graves problemas de produção e

abastecimento de O<sub>2</sub> sentidos em muitos países do mundo, com situações limite vivenciadas no Brasil, na Índia, em diversos países da América do Sul e na Europa, relançaram a discussão sobre a utilização de O<sub>2</sub> com concentração de 93% na prática clínica, produzido localmente através do recurso a dispositivo médico de geração/concentração.

Ciente que é uma matéria delicada e que não reúne consenso, este Grupo de Trabalho elaborou o presente relatório alicerçando-se na pesquisa e análise da melhor evidência científica existente, na legislação nacional e internacional, e em pareceres solicitados a diversas Ordens Profissionais, Associações e Sociedades Científicas Portuguesas (em anexo).

## 2. Enquadramento histórico

Em Portugal, a regulamentação dos gases medicinais como medicamentos teve início em 2006, ano em que foi transposta para a legislação nacional a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia, de 6 de novembro de 2001, através da publicação do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, o “Estatuto do Medicamento”, que incluiu, pela primeira vez, a definição de gases medicinais (alínea z) do nº1 do art. 3º): “«Gases medicinais», os gases ou a mistura de gases, liquefeitos ou não, destinados a entrar em contacto direto com o organismo humano e que desenvolvam uma atividade apropriada a um medicamento, designadamente pela sua utilização em terapias de inalação, anestesia, diagnóstico *in vivo* ou para conservar ou transportar órgãos, tecidos ou células destinados a transplantes, sempre que estejam em contacto com estes;”.

Este Decreto-Lei veio consagrar no nº 1 do artigo 149º, que todos os gases medicinais que preenchessem a noção de medicamento e que fossem preparados industrialmente ou em cujo fabrico interviesse um processo industrial, ficariam abrangidos pelas disposições legais do citado Decreto-lei, bem como pela legislação respeitante às Boas

Práticas de Fabrico de Medicamentos. Assim, os gases medicinais passaram a ser sujeitos à obrigação de submissão de um pedido de autorização de introdução no mercado, concedida pelo Infarmed, à semelhança dos restantes medicamentos. No nº2 do mesmo artigo é feita referência à necessidade de cumprimento das exigências técnicas de qualidade constantes da farmacopeia portuguesa ou, na sua falta, da farmacopeia europeia ou de uma farmacopeia de outro Estado membro. Foi ainda previsto, no nº 4 do art. 149º que a regulamentação desta categoria de medicamentos deveria ser posteriormente definida pelo Infarmed. Este requisito foi cumprido a 21 de fevereiro de 2008, com a publicação da Deliberação n.º 056/CD/2008 ([https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/052-A\\_Delib\\_56\\_2008.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/052-A_Delib_56_2008.pdf)), que aprovou o regulamento dos gases medicinais previsto no Decreto-Lei 176/2006, definindo as normas respeitantes ao fabrico, acondicionamento primário ou secundário, rotulagem, folheto informativo, direção técnica, transporte, distribuição, comercialização, fornecimento e a entrega domiciliária dos gases medicinais.

Na prestação de cuidados de saúde hospitalares quer em Portugal, quer de uma forma global na Europa, os tratamentos com recurso a oxigénio tendem a utilizar o Oxigénio Medicinal, o qual representa uma concentração em Oxigénio igual ou superior a 99,5%, cumprindo com a Monografia 0417 da Farmacopeia Europeia. Quando esta monografia foi inicialmente redigida, há mais de 50 anos, foram considerados vários métodos de fabrico viáveis que poderiam ser utilizados para produzir oxigénio para uso medicinal com um teor nominal superior a 99,0%. Quando a monografia foi posteriormente revista, em 1997, verificou-se que a destilação criogénica do ar ambiente era o método mais comumente utilizado para produzir este tipo de oxigénio para utilização em instalações de saúde. Para refletir as capacidades de produção das instalações de destilação criogénica, o teor mínimo nominal desta monografia também foi aumentado para 99,5% V/V de oxigénio.

Em 2010 a Farmacopeia Europeia publicou uma outra monografia relativa também a oxigénio medicinal, Oxigénio (93%) (monografia nº 2455), para cobrir o oxigénio produzido em instalações de saúde utilizando uma instalação de adsorção de fase única (*Pressure Swing Adsorption* - PSA). Essas centrais utilizavam zeólitos/peneiras moleculares para separar o oxigénio do ar ambiente, produzindo oxigénio com teor nominal entre 90,0% e 96,0%, sendo o restante constituído principalmente por árgon e azoto. Como essas centrais já estavam em utilização, o pedido de outra monografia sobre o oxigénio foi motivado principalmente pela necessidade de cobrir o oxigénio que produziam. A monografia foi, portanto, elaborada para fornecer um padrão farmacopeico que permitiria às instalações de saúde controlar a qualidade do oxigénio produzido no local.

Em 2014, o Infarmed emitiu uma Circular Informativa, a CI 068/CD/8.1.6, datada de 21/03/2014, onde refere que “o oxigénio a 93% é enquadrável como medicamento manipulado, produzido no local sob responsabilidade de um farmacêutico, de acordo com a legislação aplicável a este tipo de medicamentos;” e, igualmente, que “a produção de oxigénio a 93% deve ser assegurada pela utilização de um dispositivo médico que cumpra todos os requisitos de segurança e desempenho\*. Desta forma, o fabricante do dispositivo médico tem de garantir e demonstrar que o Oxigénio 93% produzido obedece ao disposto na monografia da Farmacopeia Europeia.”

Além de cumprir os requisitos da monografia 2455 da Farmacopeia Europeia relativa ao Oxigénio 93%, produzido por *Pressure Swing Adsorption* (PSA), estas centrais devem também obedecer aos requisitos constantes da publicação da ISO 7396-1:2016 (*Medical gas pipeline systems — Part 1: Pipeline systems for compressed medical gases and vacuum*) que inclui os requisitos a observar para sistemas de gases medicinais de Oxigénio 93%.

---

\* Estabelecidos na Directiva 93/42/CEE, ostentando a respetiva marcação CE seguida do código do Organismo Notificado.

Atualmente em Portugal, o Oxigénio 93% não é considerado pela Entidade responsável, um medicamento produzido industrialmente, pelo que não se encontra abrangido pela aplicação do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. É antes considerado um medicamento manipulado, pelo que a aquisição e instalação de concentradores de oxigénio obedece à legislação relativa a dispositivos médicos conforme disposto pela Diretiva dos Dispositivos Médicos 93/42/CEE, transposta para a Lei nacional pelo Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, na sua redação atual.

A implementação deste sistema não é usual a nível hospitalar em Portugal, sendo apenas identificada a sua utilização num pequeno grupo de hospitais do setor privado, sendo utilizado de forma mais frequente em terapias domiciliárias ou em redes de distribuição de gases para hospitais militares de campanha, contudo existe registo da sua utilização em 48 hospitais Canadianos e num número significativo de hospitais na Roménia, há vários anos.

### 3. Nível atual do conhecimento científico

#### a. Anestesiologia / Utilização de Oxigénio 93% no Bloco Operatório

O oxigénio é uma terapêutica médica essencial, que salva vidas há mais de 100 anos, tendo sido incluído pela Organização Mundial de Saúde (OMS) na lista dos fármacos essenciais. O oxigénio medicinal tem múltiplas indicações, sendo um fármaco sem agente alternativo. A OMS realçou a sua importância no tratamento de crianças gravemente doentes, em doentes urgentes, na anestesia e cirurgia, ou em outras situações variadas que necessitem da correção da hipóxia arterial, prevenindo a hipóxia tecidual <sup>(4)</sup>.

A monografia do Oxigénio 93%, em conjunto com a ISO 10083 (*Oxygen concentrator supply systems for use with medical gas pipeline systems*) ISO 7396-1:2016, permite aos hospitais Europeus a instalação de **Unidades de Geração de Oxigénio (UGO)** e a injeção do Oxigénio 93% produzido no seu sistema de gasodutos, em vez do oxigénio medicinal

fabricado <sup>(5)</sup>. Esse processo é utilizado há cerca de 40 anos em mais de 50 hospitais canadenses <sup>(6)</sup>, há 12 anos na Roménia, com o sistema instalado num número significativo de hospitais <sup>(7)</sup>, e em Portugal, em alguns hospitais privados.

As UGO são dispositivos médicos que utilizam “peneiras moleculares” de minerais zeólitos para separar o oxigénio do azoto do ar atmosférico <sup>(8)</sup>.

Dados publicados demonstram que a “peneira molecular” de zeólito é um filtro muito eficaz para a maioria dos poluentes atmosféricos. Possíveis contaminantes ou fontes testadas incluem gases de escape de veículos motorizados, caudais de compressores de motores de avião a jato, óxido de etileno, dióxido de enxofre, numerosos hidrocarbonetos e agentes habitualmente usados em guerra química, entre outros <sup>(6)</sup>.

A afinidade do zeólito para o argón e para o oxigénio é similar. Uma vez que o ar contém 0,93% de argón na sua constituição e o processo de purificação do oxigénio do ar quintuplica a sua concentração, esse “oxigénio”, inevitavelmente, contém 4 a 5% de argón <sup>(5,8)</sup>.

O argón é um gás inerte. Estudos feitos em laboratório demonstraram propriedades anestésicas a uma pressão parcial (PP) de cerca de 15 atmosferas em algumas espécies <sup>(9)</sup>, incluindo na espécie humana, a uma pressão entre 15,2 e 16,9 atmosferas <sup>(6)</sup>. No entanto, a inalação prolongada de uma mistura de 80% de argón e 20% de oxigénio, à pressão atmosférica no rato, parece não produzir qualquer alteração <sup>(8,10)</sup> e a exposição de mergulhadores experientes a uma mistura semelhante não produziu nenhum efeito detetável <sup>(8)</sup>. O principal problema decorrente da acumulação do argón é a interferência com a PP do oxigénio ou dos gases anestésicos, podendo diminuir a sua concentração <sup>(8)</sup>, implicando uso de fluxo de gases frescos em sistemas circulares não inferiores a 1 L/min. A viscosidade do argón é semelhante à do oxigénio, mas a sua densidade é superior. No entanto, a presença de argón na mistura gasosa, numa percentagem inferior a 7%, não altera as características do fluxo <sup>(6)</sup>.

Como mencionado antes, existe uma prática do uso hospitalar do Oxigénio 93%, produzido através dos dispositivos médicos UGO, com mais de 40 anos no Canadá <sup>(11)</sup> e, mais recentemente, na Europa. Em 2004, a *Food and Drug Administration* (FDA) decidiu que as UGO como fonte primária de oxigénio seriam classificadas como equivalentes ao Oxigénio 93% como descrito na Farmacopeia e, portanto, sujeitas às mesmas regulamentações e estatutos <sup>(11)</sup>.

A utilização do Oxigénio 93% nos aparelhos de anestesia previamente concebidos para funcionarem com Oxigénio 99,5% levou, em 2010, a um estudo de referência testando dois aparelhos de anestesia: Aysis Care Station T (GE), e Narcomed 2B (Drager) <sup>(11)</sup>. O objetivo do estudo foi observar quaisquer diferenças entre as configurações de oxigénio inspirado do ventilador, ou da máquina anestésica, e os níveis reais de oxigénio do circuito ao utilizar duas fontes diferentes de oxigénio (O<sub>2</sub> 99,5 vs O<sub>2</sub> 93).

Os resultados estão expressos na tabela 1, sendo esta um resumo das diferenças médias observadas.

Tabela 1. Diferenças médias observadas entre as configurações de oxigénio inspirado vs valores reais					
Ventilador	O <sub>2</sub> 99,5*	SD	O <sub>2</sub> 93*	SD	<i>Student's t test</i>
Drager 2B	-1.6	0.9	-1.6	1.1	P = 0.450
Aysis Carestation	-0.3	0.4	-0.5	0.4	P = 0.237

SD = Desvio standard. \* Diferença entre os valores medidos pelos sensores e os valores reais

(Tabela traduzida e adaptada do estudo mencionado)



O estudo concluiu que não se observou nenhum efeito adverso do ventilador utilizando O<sub>2</sub> 93% ou O<sub>2</sub> 99,5%. Além disso, não houve diferenças clinicamente significativas entre as configurações da máquina e a concentração real de oxigénio medida ao usar uma UGO como fonte primária de oxigénio <sup>(11)</sup>.

As “Guidelines Canadianas para a prática da Anestesiologia (2023)” <sup>(12)</sup> referem o uso de Oxigénio 93% proveniente das UGO, que correspondem aos requisitos da Sociedade Canadana de Anestesiologia, como substituto aceitável para o fornecimento de oxigénio medicinal fabricado (99,5%).

Recomendam o conhecimento por parte do Anestesiologista do O<sub>2</sub> 93% proveniente das UGO, a monitorização da concentração do oxigénio no circuito anestésico e a calibração dos analisadores de oxigénio para 100% e ar ambiente, ou equivalente <sup>(12)</sup>.

Fazem nota da possibilidade da acumulação de árgon e da diluição do protóxido de azoto e de oxigénio no circuito com o uso de fluxos de gases frescos inferior a 1 L/min em sistemas circulares. Os aparelhos de anestesia estão equipados com mecanismos de segurança para prevenir a administração de misturas hipóxicas durante a anestesia não sofrendo alteração quando utilizados com a mistura gasosa incluindo O<sub>2</sub> 93% proveniente das UGO <sup>(6)</sup>.

No que diz respeito à capacidade de ligação da hemoglobina ao oxigénio, o O<sub>2</sub> 93% e o O<sub>2</sub> 99,5% são equivalentes. A pequena quantidade adicional de oxigénio fisicamente dissolvido que acompanha o aumento da Fração Inspiratória de 0,9 para 1,0 num pulmão saudável é de menor importância e praticamente irrelevante.

Assim sendo, do ponto de vista clínico, nenhum aspeto importante impede a utilização do O<sub>2</sub> 93%, desde que sejam utilizados todos os dispositivos de monitorização obrigatórios e sejam asseguradas pela instituição todas as condições para a prática segura da anestesiologia <sup>(13)</sup>.

## b. Medicina Intensiva

A administração suplementar de O<sub>2</sub> é uma das intervenções universais em Cuidados Intensivos, nomeadamente nos casos de insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca, trauma e sépsis.

O O<sub>2</sub> é um medicamento essencial no tratamento dos doentes com hipoxemia grave mas, tal como acontece com outros fármacos utilizados em Cuidados Intensivos, a sua utilização em excesso pode condicionar lesões.

A hiperoxemia é frequentemente encontrada em doentes graves, submetidos a ventilação mecânica, podendo atingir valores de até 50% nesta população. A hiperoxemia não tem efeito benéfico e, em alguns casos, não é segura e pode condicionar lesões resultantes da produção de radicais livres no sistema nervoso central, fígado e pulmão. Está associada a vasoconstrição, e diminuição do débito cardíaco, podendo condicionar graves alterações histopatológicas, alterações pulmonares tais como atelectasias, deficiente depuração mucociliar, traqueobronquite, aumento da permeabilidade capilar e aumento dos neutrófilos alveolares <sup>(14)</sup>.

A evidência atual sugere que devem ser evitados valores de PaO<sub>2</sub> > 300mmHg na maioria dos doentes internados em Cuidados Intensivos. Permanece incerto se existe um “ponto ideal” de PaO<sub>2</sub>, que pode variar para determinadas condições clínicas. Parece assim prudente ter como objetivo valores de PaO<sub>2</sub> dentro do intervalo normal, ou seja, titulando cuidadosamente a PaO<sub>2</sub> para evitar tanto a hipoxemia como a hiperoxemia, particularmente porque não está disponível nenhum biomarcador clinicamente útil da toxicidade do O<sub>2</sub>, e os dados sobre os efeitos da hiperóxia nos marcadores de estresse oxidativo são ambíguos <sup>(15, 16)</sup>.

Do ponto de vista fisiológico na grande maioria das situações clínicas, a utilização de O<sub>2</sub> 93% e 99,5% são equivalentes, não havendo assim nenhuma contra-indicação absoluta ao uso de O<sub>2</sub> 93% .

No que concerne à capacidade de fixação de O<sub>2</sub> pela hemoglobina, o O<sub>2</sub> 93% e o O<sub>2</sub> 99,5% são equivalentes. A pequena percentagem de O<sub>2</sub> dissolvido, que acompanha o aumento do FiO<sub>2</sub> de 0,9 para 1 no pulmão saudável é irrelevante. A utilização de O<sub>2</sub> 99,5% apenas poderá ter benefícios teóricos em algumas situações clínicas críticas graves como nos casos de intoxicação por monóxido de carbono ou em situações limite de insuficiência cardiorrespiratória <sup>(5)</sup>.

Do ponto de vista técnico e consultadas empresas do sector, a utilização de O<sub>2</sub> 93% em ventiladores utilizados em anestesia <sup>(11,17)</sup>, em cuidados intensivos, em dispositivos e sistemas de alto fluxo e em ventilação não invasiva é possível. No entanto deve, particularmente nos ventiladores utilizados em cuidados intensivos, ser obrigatória a devida adaptação pelos fabricantes, bem como a sua homologação pelas entidades competentes, salvaguardando os princípios de qualidade, segurança e eficácia <sup>(18)</sup>. É fulcral e obrigatório garantir a disponibilização de O<sub>2</sub> 99,5% em todas as situações em que não seja possível garantir os objetivos de oxigenação com a utilização de O<sub>2</sub> 93% <sup>(19)</sup>.

#### 4. Experiência

Nas pesquisas efetuadas foi identificada muito pouca evidência sobre a utilização em hospital de UGO para a produção de O<sub>2</sub> 93%

##### a. Nacional

Para identificar o grau de utilização desta fonte de oxigénio ao nível dos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS), foi enviado, por correio eletrónico, um inquérito a todos os hospitais, dirigido ao Monitor da Prescrição Médica de cada hospital solicitando informação sobre a utilização de O<sub>2</sub> 93% produzido por UGO. Foram obtidas 27 respostas das 49 unidades hospitalares questionadas (55% de taxa de resposta), indicando que não utilizavam este tipo de oxigénio nas suas unidades.

No setor privado foram identificadas duas unidades hospitalares da Cuf a utilizar O<sub>2</sub> 93% produzido por UGO. Atualmente a Cuf tem 4 apresentações de abastecimento de oxigénio nas várias unidades para dar resposta às necessidades dos doentes:

- Tanques para as unidades consideradas de grande dimensão e complexidade - Hospitais Cuf Descobertas, Tejo e Porto;
- Conjuntos de garrafas de 50L e depósitos pequenos para unidades de menor dimensão – HCCascais, HCVisou, HCCoimbra e Clínicas;
- Geradores de Oxigénio 93% no HCuf Santarém e HCuf Torres Vedras, anteriormente abastecido por conjuntos de garrafas de 50L.
- Garrafas de 5L e 3,4L para carros de emergência, equipamentos e transporte de doentes.

Em 2020, foi aprovada a instalação de UGO no HCuf Santarém e HCuf Torres Vedras, para testar a validade do conceito quer em termos técnicos quer financeiros, após consulta e parecer técnico do Infarmed. Do ponto de vista técnico-científico e clínico, o sistema foi validado previamente pela Direção de Farmácia do hospital e pelos Internistas e Anestesiologistas das respetivas unidades.

#### **b. Europeia**

Na Europa, a Roménia é o único país que utiliza esta tecnologia num número significativo de hospitais, desde 2000. De acordo com um estudo <sup>(7)</sup> realizado sobre o mercado de oxigénio nos hospitais da Roménia foi possível identificar que 34% dos hospitais inquiridos (N=121) confirmou a utilização de O<sub>2</sub> 93%. Tendo por base a partição do mercado romeno pelos fornecedores de oxigénio, verifica-se que, em termos percentuais, o sistema de geradores O<sub>2</sub> 93% é responsável pelo fornecimento de 23% do oxigénio no sistema de saúde romeno.

Para além da utilização de UGO para a produção de O<sub>2</sub> 93% na Roménia, foram identificadas algumas experiências de uso mais pontual na Itália <sup>(20)</sup>, na Alemanha <sup>(21)</sup> e na Inglaterra <sup>(19)</sup>.

Na Europa existem várias empresas que desenvolveram este tipo de geradores e que hoje são líderes tecnológicos com expressão global. São o caso da dinamarquesa OXYMAT / A/S presente em várias áreas de oxigenação em mais 130 países ou a francesa NOVAIR. A OGSi, Oxygen Generating Systems Inc ou a Alrsep são líderes tecnológicos no

continente americano com várias tecnologias PSA em desenvolvimento até 99,9% de pureza de oxigénio.

### c. Internacional

A introdução de geração de oxigénio por PSA para fins medicinais tem um historial de cerca de 36 anos, com a implantação das primeiras unidades no Canada, motivado pelo rápido aumento dos custos de oxigénio líquido, em 1987. Em 2000, com 48 hospitais com centrais de geração próprias, foi efetuado um estudo <sup>(17)</sup> sobre o impacto que esta tecnologia teve na prática da medicina e no tratamento dos pacientes, explorando tendências no custo e utilização do oxigénio nas unidades de saúde.

Da análise financeira a 43 hospitais, constatou-se que o preço unitário do oxigénio diminuiu cerca de 62% e verificou-se um aumento do consumo anual de  $11,5 \pm 2\%$  durante o tempo do estudo (3 anos). Não foi identificado qualquer incidente relacionado com o uso de geradores de oxigénio nos utentes do hospital. A conclusão mais importante deste estudo foi a de que a utilização de um gerador como primeira fonte de oxigénio representa uma opção segura, fiável e financeiramente atrativa para um hospital.

A experiência canadiana, a confiança nos sistemas e contínuo desenvolvimento dos geradores, levou à uma difusão acelerada desta tecnologia, hoje presente em mais de 100 unidades hospitalares, liderando a implementação desta tecnologia.

As dificuldades logísticas e de transporte, a falta de garantia de abastecimentos contínuos, e os elevados custos do produto, levaram à disseminação a nível global deste tipo de tecnologia com enormes impactos no acesso ao oxigénio de qualidade em pacientes em unidades hospitalares na América Latina, em Africa e na Ásia.

As UGO, são uma tecnologia robusta, permitindo a utilização segura em ambientes adversos de guerra, campos de refugiados, ou hospitais de campanha. Tal como demonstram alguns artigos que referenciam a utilização desta fonte de oxigénio em países em desenvolvimento e com recursos limitados <sup>(22,23)</sup>.

## 5. Aspetos técnicos e económicos: qualidade, segurança e eficácia

Pretende-se com esta análise, abordar a capacidade técnica atual para a produção e distribuição de oxigénio com teor de 93% para uso medicinal, a partir de centrais concentradores com tecnologia UGO e a sua aplicação à realidade das infraestruturas hospitalares nacionais.

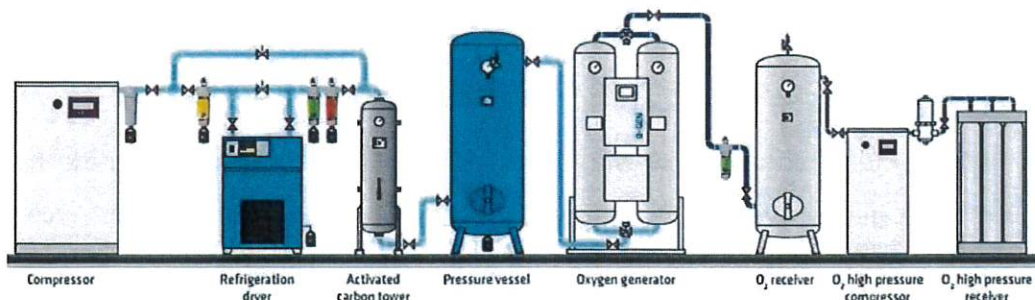
O que é um sistema PSA – O<sub>2</sub> 93%

PSA - PRESSURE SWING ABSORTION é a abreviação de adsorção por oscilação de pressão.

Consistem em dois vasos pressurizados com zeólitos que garantem produção contínua na separação de oxigénio de outros gases.

O ar comprimido seco é injetado através de uma válvula para o primeiro vaso, onde a pressão é aumentada para atingir 4 a 8 bar(g). O gás indesejado (N<sub>2</sub>) é adsorvido pelo zeólito durante o aumento da pressão, e o oxigénio passará para o tanque de acumulação.

Enquanto a pressão aumenta num vaso, o outro vaso regenera-se através de uma diminuição na pressão. Este processo garante um fluxo contínuo. Antes da fase subsequente de adsorção ou dessorção, a pressão entre os vasos de adsorção será equalizada. Quando a pressão diminui no primeiro recipiente e o zeólito fica saturado, o produto residual é extraído através do sistema de exaustão. Agora a pressão no segundo recipiente aumentará até que a pressão entre os dois recipientes seja novamente equalizada.



*Características de um Sistema*

### Capacidade das centrais

A unidade de geração de oxigénio para uso medicinal deve compreender 2 fontes de abastecimento autónomas e uma de reserva, todas com capacidade para alimentar a rede autonomamente.

A fonte principal de abastecimento deve ser composta por um ou vários geradores de oxigénio de acordo com os requisitos de  $m^3/h$  da instalação hospitalar, bem como tipologia do sistema do fabricante.

O nº de geradores varia de acordo com o fabricante e da capacidade unitária de cada módulo, sendo que no mercado já existem soluções até  $450m^3/h$  por módulo.

Para o cálculo/dimensionamento das centrais devem ser tidos em conta os seguintes fatores:

- consumo mensal e anual em  $m^3$
- consumo diário em  $m^3$
- pico de consumo em  $m^3/hora$

Esta grande capacidade de acoplamento de várias geradoras, bem como o escalonamento dos mesmos, permite a montagem de centrais à medida de qualquer requisito das instalações hospitalares.

Existem soluções instaladas desde centros de ambulatório e cuidados de saúde primários até hospitais de fim de linha com várias centenas de camas.

Os sistemas de compressão permitem fornecimento em 4 bar ou 9 bar conforme seja ligada a rede secundária ou rede primária de distribuição permitindo a utilização nas redes existentes.

### Segurança e redundância

No caso de a central ser constituída por três fontes UGO, primária, secundária e a reserva, tal como em todos os sistemas mecânicos, estas funcionam em permanente rotação, garantindo uma prontidão no caso de falha de um dos módulos.

Cada módulo deverá cobrir por si e por excesso o débito de  $m^3/h$  necessários a alimentação da unidade hospitalar, o que resulta que a instalação na sua globalidade deverá possuir 3 vezes a capacidade do seu consumo.

Dado tratar-se de um equipamento elétrico, estes devem ser alimentados por grupos de emergência redundantes entre si, sendo que cada um deve responder à potência total necessária.

No caso hospitalar, a central UGO poderá ser ligada ao sistema de emergência do hospital, logo que esteja garantido a referida redundância.

A alimentação elétrica normal, deverá contemplar uma bi-alimentação a partir de postos de transformação (PTs) diferentes e por caminhos de cabos diferenciados.

A 3ª fonte, chamada de reserva, poderá ser constituída por um sistema de oxigénio líquido, em central criogénica, no caso de exigência de grande capacidade, ou sistema de bateria de rangers B50 ligada à rede principal.

Os sistemas de distribuição de gases medicinais, incluindo as UGO encontram-se enquadrados pela Norma ISO 7396 -1 2016 *Medical Gas Pipeline System* bem como pela *Medical Device Directive* (MDD) e marcação CE, *Pressure Equipment Directive* (PED).



### Análise económica

A elaboração de uma análise económica de investimento de uma solução UGO O<sub>2</sub> 93% deverá ter em conta os seguintes elementos:

- Consumo anual em m<sup>3</sup> e consumo máximo diário para o cálculo dos geradores mais sistemas de redundância
- Custos com a manutenção mensal do sistema em filtragem, horas manutenção e peças
- Custo com energia elétrica
- Custo aquisição da central de geradores
- Dimensão e característica da rede, no caso de rede total O<sub>2</sub> 93% ou rede parcial (93% +99%)

A título de exercício elaboramos uma simulação, a partir de dados de diferentes fabricantes para uma UGO num hospital de fim de linha, com 1100 camas e todas as especialidades clínicas de nível 1, 2 e 3.

*Simulação análise económica hospital 1100 camas*

Consumo KW por Nm <sup>3</sup> (OXYMAT)	Custo energia KWh	Custo energia /m <sup>3</sup>	Consumo anual m <sup>3</sup>	<b>Custo energia anual</b>
0,55KW/Nm <sup>3</sup>	0,22 €/Kwh	0,12 €	940766	<b>113 832,69 €</b>
Manutenção mensal	custo mês 8 000 €			<b>Custo anual manutenção 96 000 €</b>
Total custos operativos anuais				<b>209 832,69 €</b>
Custo m <sup>3</sup> de O <sub>2</sub> 93%				<b>0,22 €</b>
Custo oxigénio líquido O <sub>2</sub> /m <sup>3</sup> 0,62 €		Consumo anual m <sup>3</sup> 940766		<b>Custo total anual 583 274,92 €</b>
Ganhos Anuais €				<b>373 442,23 €</b>
Investimento da central				<b>1 200 000 €</b>
Tempo recuperação investimento anos				<b>3,21</b>

A simulação partiu de uma tecnologia com elevado índice de performance energética (0,55kW/m<sup>3</sup>), da OXYMAT com valores conservadores ao nível do custo do kW, bem como dos valores de manutenção anuais.

O valor do investimento foi extrapolado a partir de dados de diversos fabricantes sendo uma estimativa teórica para as necessidade e capacidade instalada:

Dados base:

- Performance energética 0,55kW/m<sup>3</sup>
- Hospital com 1100 camas
- Consumo anual de 940766 m<sup>3</sup> de oxigénio
- Valor referencia energia 0,22€/kWh

Resumo Económico

- O custo líquido do m<sup>3</sup> oxigénio 93% pode ser até 65% mais económico que o oxigénio líquido
- A amortização do investimento nas centrais pode variar entre 2 e 4 anos conforme a instalação e os consumos associados
- Num hospital com 1100 camas os ganhos operacionais extras investimentos rondariam os 370 000 € anuais.

Tendo por base a simulação acima apresentada e considerando o consumo de oxigénio 99,5% reportado pelos hospitais do SNS no período de 2022, apresenta-se abaixo uma estimativa do potencial de poupança anual considerando a hipótese de uma substituição total do oxigénio 99,5% armazenado em tanques pelo oxigénio a 93%. Desta simulação excluimos o oxigénio 99,5% armazenado em garrafa, sendo que a capacidade das garrafas varia entre 0,47L e 50L.

#### *Consumo de Oxigénio a 99,5% pelos Hospitais SNS em 2022*

Tipo de armazenamento	QUANTIDADE_TOTAL (m <sup>3</sup> )	VALOR_TOTAL	Preço/m <sup>3</sup>
Tanque	11 879 696	7 105 178 €	0,60 €
Garrafa (0,47L e 50L)	168 968	1 451 696 €	8,59 €
<b>Total</b>	<b>12 048 664</b>	<b>8 556 874 €</b>	

Fonte: CHNM

A despesa com oxigénio 99,5% no nosso país, reportada em 2022, foi de 8,5 milhões de euros, sendo que 7,1 milhões de euros correspondem a oxigénio armazenado em tanques. O preço médio deste oxigénio por m<sup>3</sup> é de 0,60€, variando entre 0,87€ e 0,31€ entre os vários hospitais. Se considerarmos apenas esta parcela de despesa, e o custo por m<sup>3</sup> acima simulado para a produção de O<sub>2</sub> a 93%, poderemos estimar um potencial de poupança anual na ordem dos 4,4 milhões de euros.

Há, no entanto, que considerar o investimento inicial necessário e o tempo de recuperação do mesmo e a necessidade de manter em aberto a opção para a utilização de O<sub>2</sub> 99,5% para as situações que careçam do mesmo.

## 6. Questões regulamentares

Os medicamentos constituem um tipo de produto de elevado valor acrescentado, com impacto humano, social e económico, e que é regulado por razões de Saúde Pública. O sistema regulador europeu de medicamentos, é atualmente constituído por uma rede de cerca de cinquenta autoridades regulamentares dos trinta países do Espaço Económico Europeu (vinte e sete Estados Membros da União Europeia, Islândia, Liechtenstein e Noruega), pela Comissão Europeia e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), tendo como missão principal assegurar aos doentes da União Europeia acesso a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade <sup>(24)</sup>.

A qualidade é um atributo essencial dos medicamentos, ou seja, trata-se de um conceito objetivo que está relacionado com o cumprimento de especificações, sendo inerente quer aos produtos utilizados na preparação de medicamentos (substâncias ativas, excipientes e acondicionamento primário) quer aos próprios medicamentos (produtos acabados). Atualmente, as farmacopeias são livros oficiais que estabelecem as normas da qualidade para os medicamentos e para os produtos que são utilizados no seu fabrico. Ou seja, uma farmacopeia é um código farmacêutico da qualidade quer para as autoridades de Saúde Pública quer para os fabricantes de medicamentos, de substâncias ativas e de excipientes <sup>(25)</sup>.

Tal como já referido anteriormente, no ponto 2, existem atualmente duas monografias relativas a oxigénio medicinal publicadas na Farmacopeia Europeia, a monografia nº 417 (oxigénio 99,5%) e a monografia nº 2455 (oxigénio 93%). Mas, desde a introdução desta monografia (oxigénio 93%) em 2010, foram feitos avanços na conceção de instalações de adsorção utilizadas para produzir oxigénio. Um desses desenvolvimentos foi a introdução de um processo de adsorção de duas etapas, sendo essa segunda etapa projetada essencialmente para reduzir o de árgon. Estas instalações são capazes de produzir oxigénio com teor nominal de 98% (variando entre 96 e 99,5%). O teor de oxigénio pode variar dependendo do rendimento da instalação, com o restante gás contendo quantidades menores de árgon e azoto em comparação com aquele produzido por instalações de adsorção de etapa única. Assim, estes desenvolvimentos

levaram à decisão de elaborar uma nova monografia para O<sub>2</sub> 98% (monografia nº 3098), que permitirá às instalações de saúde controlar a qualidade do oxigénio produzido no local através de um processo de adsorção em duas fases para remover o azoto e o árgon do ar. A monografia do oxigénio 98% foi adotada pela Comissão da Farmacopeia Europeia na sua 176.ª sessão, que se realizou em 20 e 21 de junho de 2023. Esta monografia será, assim, publicada no Suplemento 11.5 da Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.) (em janeiro de 2024), e terá como data de implementação, 1 de julho de 2024. As características principais das 3 monografias relativas ao oxigénio medicinal estão resumidas na Tabela 2.

**Tabela 2- Características dos vários tipos de oxigénio definidas nas monografias da Farmacopeia Europeia (Ph.Eur.)**

Oxigénio 99,5% (Monografia nº 417)	Oxigénio 93% (Monografia nº 2455)	Oxigénio 98% (Monografia nº 3098)
Produzido por uma unidade de separação de ar, onde a separação do oxigénio do azoto e árgon é conseguida através de uma destilação fracionada criogénica contínua	Produzido por concentração do ar e adsorção de impurezas com recurso a zeólitos.	Produzido por adsorção de duas etapas, aplicando pressões diferenciais aos vasos de adsorção, utilizando diferentes zeólitos/peneiras moleculares para reduzir os níveis de azoto e árgon.
limites: ≥ 99,5%	limites: 90 a 96%	Limites: ≥ 96,0%
CO <sub>2</sub> – ≤ 300 ppm	CO <sub>2</sub> – ≤ 300 ppm	CO <sub>2</sub> – ≤ 300 ppm
CO – ≤ 5 ppm	CO – ≤ 5 ppm	CO – ≤ 5 ppm
	NO+NO <sub>2</sub> – ≤ 2 ppm	NO+NO <sub>2</sub> – ≤ 2 ppm
	SO <sub>2</sub> – ≤ 1 ppm	SO <sub>2</sub> – ≤ 1 ppm
	Óleo – ≤ 0,1 mg/m <sup>3</sup>	Óleo – ≤ 0,1 mg/m <sup>3</sup>
Água – ≤ 67 ppm	Água – ≤ 67 ppm	Água – ≤ 67 ppm
	Remanescente: azoto e árgon	Remanescente: azoto e árgon

A aquisição e instalação de concentradores de oxigénio deve também garantir o cumprimento da legislação relativa a dispositivos médicos conforme disposto pela Diretiva dos Dispositivos Médicos 93/42/CEE, transposta para a Lei nacional pelo Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, na sua redação atual. Refira-se que em abril de 2017, o Parlamento Europeu e o Conselho adotaram o Regulamento (UE) 2017/745 para reforçar o quadro regulamentar dos dispositivos médicos. Com a entrada em vigor do novo Regulamento dos Dispositivos Médicos (UE) 2017/745 (RDM), entram em aplicação novas regras com vista a uma melhoria da vigilância, fiscalização do mercado e da rastreabilidade, bem como para garantir que estes produtos reflitam o estado-da-arte científico e tecnológico mais recente. Esta legislação também proporciona mais transparência e segurança jurídica aos fabricantes e pretende fortalecer a competitividade internacional e a inovação no setor. Ao contrário das diretivas, os regulamentos não precisam de ser transpostos para o direito nacional pelo que o RDM irá, portanto, limitar as discrepâncias de interpretação no mercado da UE. A data de aplicação do RDM ocorreu em 26 de maio de 2021, após adiamento de um ano em consequência da pandemia por COVID 19 e prevê um período de transição até 26 de maio de 2024. Assim, deve ser garantido que as UGO a instalar estão registadas adequadamente a nível da Autoridade Competente Nacional (INFARMED, I.P.) e que o fabricante ou distribuidor das mesmas efetuou os respetivos registos da sua atividade (de fabrico e distribuição) junto do INFARMED, I.P., e se necessário junto de outras Autoridades Competentes Europeias, e que o mesmo cumpre com as Boas Práticas respetivas para cada uma das atividades elencadas.

## 7. Conclusões

Existem poucos produtos tão regulados como os medicamentos, tendo os governos necessidade de equilibrar diversos fatores e objetivos para a sua utilização racional que, em vários pontos, são contrastantes. A administração pública tem de garantir a concretização dos objetivos basilares de qualquer política de saúde, respetivamente, proteger a saúde pública, garantir o acesso dos doentes a medicamentos seguros e eficazes, melhorar a qualidade dos cuidados de saúde, e ainda assegurar que as despesas com estes objetivos não se tornem excessivas, de modo a não comprometer estes e outros objetivos governamentais. Equidade e eficiência (ou seja, utilizar da melhor forma os recursos limitados para melhorar a saúde da população) e reunir de forma integrada e adaptada às necessidades dos doentes são, por isso, os principais objetivos da regulação do medicamento na componente pré-AIM e de acesso à saúde, uma vez no mercado <sup>(25)</sup>.

Relativamente aos custos, inclusivamente ambientais, da utilização dos vários tipos de oxigénio medicinal, Bałys *et al.* <sup>(27)</sup> publicaram um artigo em que realizam uma Avaliação Comparativa do Ciclo de Vida (ACV) para avaliar o impacto ambiental e económico de três cenários (cilindros de oxigénio, oxigénio líquido em tanques e produção de oxigénio no local) do fornecimento local de oxigénio aos hospitais na Polónia. As maiores reduções de acidificação terrestre (-1,38 kg SO<sub>2</sub> eq) podem ser alcançadas quando se aplica o cenário de produção de oxigénio no local. É também visível que o cenário de utilização de oxigénio em cilindros tem o impacto mais prejudicial ao meio ambiente.

Da análise de toda a literatura publicada, e tendo em consideração os pareceres recebidos das Ordens Profissionais e Sociedades Científicas (em anexo), o Grupo de Trabalho considera que:

- a) Do ponto de vista clínico, nenhum aspeto importante impede a utilização do O<sub>2</sub> 93%, desde que sejam utilizados todos os dispositivos de monitorização obrigatórios e sejam asseguradas pela instituição todas as condições para a prática clínica segura.
- b) O fornecimento de O<sub>2</sub> a 93% a Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) deve respeitar uma lógica de progressiva implementação, ultrapassadas e salvaguardadas todas as questões técnicas inerentes, bem como a disponibilização imediata, e sempre que necessário, de O<sub>2</sub> 99,5%. Tratando-se de uma área de sensibilidade extrema, a adoção de um sistema de UGO em UCI deve respeitar rigorosamente os princípios de qualidade, segurança e eficácia, e ser utilizado apenas e quando, estiver alicerçado num elevado nível de evidência e experiência.
- c) A tecnologia e os principais fabricantes atualmente cumprem todas as normas e requisitos internacionais aplicáveis quer na área dos equipamentos quer na área do medicamento.
- d) A produção de O<sub>2</sub> 93% através de geradores é um processo maduro, com uma vasta experiência hospitalar, com bons resultados ao nível da performance segurança clínica.
- e) A tecnologia consegue responder a diferentes requisitos de consumo, sendo facilmente adaptável no abastecimento de redes existentes de gás medicinal ao nível primário (9bar) e secundário (4bar).
- f) Não possuindo redes separativas, as redes primárias abastecem toda a unidade hospitalar, pelo que não é possível distribuir oxigénio com diferentes níveis de saturação a unidades com requisitos clínicos diferenciados.
- g) Os UGO O<sub>2</sub> 93% são uma ótima solução para redes gás medicinal separadas ou dedicadas em áreas de ambulatório no interior de um campus hospitalar, ou



hospitais de ambulatório e cuidados de saúde primários onde clinicamente seja aceite O<sub>2</sub> 93%.

- h) A introdução de uma nova tecnologia de produção de oxigénio deverá ser sempre progressiva, preferencialmente testada em estruturas hospitalares de ambulatório, de forma a promover um período de adaptação e confiança clínica e tecnológica.
- i) Encontram-se em franco desenvolvimento tecnológico geradores de O<sub>2</sub> 98%, com processos de certificação iniciados, o que implicará seguramente uma alternativa importante no abastecimento dos hospitais.
- j) Apesar do investimento inicial necessário há potencial de redução de custos.

## 10. Bibliografia:

- 1 – World Health Organization. **WHO Model List of Essential Medicines - 23rd list, 2023.**
- 2 - Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, *et al.* **Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis.** *East Mediterr Health J.* 2019 Mar 19;25(1):47-57.
- 3 - Madeline R *et al.* **Oxygen Inequity in the COVID-19 Pandemic and Beyond.** *Global Health: Science and Practice* February 2023, 11(1):e2200360; <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-22-00360>.
- 4 – World Health Organization. **WHO Model List of Essential Medicines, 16th ed.;** WHO: Geneva, Switzerland, 2009
- 5 – Prien T, Meineke I, Zuchner K, Rathgeber J. **Oxygen 93 – a new option for German hospitals.** *British Journal of Anaesthesia*, Volume 113, Issue 5, November 2014, Pages 886–887
- 6 - Robert MF. **Oxygen Concentrators and the practice of anaesthesia.** *Canadian Journal of Anaesthesia* 1992; 39 – R80-4
- 7 – Davidescu AA, Apostu SA, Stanciu-Mandroleanu C. **Shedding Light on the Main Characteristics and Perspectives of Romanian Medicinal Oxygen Market.** *Healthcare* 2021, 9, 155. <https://doi.org/10.3390/healthcare9020155>
- 8 – Parker CJP, Snowdon SL. **Predicted and measured oxygen concentrations in the circle system using low fresh gas flows with oxygen supplied by an oxygen concentrator.** *British Journal of Anaesthesia* 1988; 61:397-402
- 9 – Ikels KG, Adams JD. **Molecular sieve oxygen generating system: the argon question – a brief review.** *Aviation, Space and Environmental Medicine* 1979; 50:939-942
- 10 - Aldrete JA, Virtue RW. **Prolonged inhalation of inert gases by rats.** *Anesthesia and Analgesia* 1967; 46:562-565.
- 11 – Walker L, Bee M, Friesen RM. **Effects of oxygen concentrators on ventilator oxygen delivery.** *Canadian Journal of Anaesthesia* 2010; 57:708-709

- 12 – Dobson G, Chau A, Denomme J, Fuda G, McDonnell C, Milne AD, Milkovich R, Sparrow K, Wang Y, Young C. **Guidelines to the practice of Anesthesia: Revised Edition 2023.** *Canadian Journal of Anesthesia* <https://doi.org/10.1007/s12630-022-02368-0>
- 13 – Section and Board of Anaesthesiology, European Union of Medical Specialists. **Guidelines for safety and quality in anaesthesia practice in the European Union.** *European Journal of Anaesthesiology* 2007; 24:479-482
- 14 – Barbateskovic M *et al.* **Fração de oxigênio inspirado ou alvos de oxigenação arterial maiores versus menores para adultos internados na unidade de terapia intensiva: uma Revisão Cochrane.** *JBMEDE* 2021;1(1): e21009
- 15 – Aguiar LS *et al.* **Occurrence of hyperoxia in an adult intensive care unit of a university hospital in northeastern Brazil.** *Rev Med UFC* 2019 jul-set; 59 (3): 6-10
- 16 - Singer M *et al.* **Dangers of hyperoxia.** *Critical Care* (2021) 25:440
- 17 - Friesen RM *et al.* **Oxygen concentrators: a primary oxygen supply source.** *Can J Anesth* 1999 / 46:12 / pp 1185-1190
- 18 - Pan American Health Organization, 2022. **Recommendations for the adoption and procurement of pressure swing adsorption oxygen generator plants.** [www.paho.org/emergencies](http://www.paho.org/emergencies) April 2022
- 19- **Oxygen concentrator helps meet surge in demand.** *Health Estate Journal* October 2020: 39-42
- 20 - Ceravolo G *et al.* **3PC-030 93% oxygen: 2 years' evaluation of an innovative technology,** *European Journal of Hospital Pharmacy* 2018; 25: A37. [https://ejhp.bmj.com/content/25/Suppl\\_1/A37.2](https://ejhp.bmj.com/content/25/Suppl_1/A37.2)
- 21 – Posselt D. **Oxygen 93 - a new option also for German hospitals.** *Wehrmedizin und Wehrpharmazie* 2015/2. <https://wehrmed.de/fuehrung-organisation/sauerstoff-93-eine-neue-option-auch-fuer-deutsche-krankenhaeuser.html>
- 22 - Peel D *et al.* **Evaluation of oxygen concentrators for use in countries with limited resources.** *Anaesthesia*, 2013, 68: 706-712. <https://doi.org/10.1111/anae.12260>

- 23 - McAllister S *et al.* Cost analysis and critical success factors of the use of oxygen concentrators versus cylinders in sub-divisional hospitals in Fiji. *BMC Health Services Research* (2021) 21:636. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06687-8>
- 24 - EMA 2016 - O sistema regulador europeu de medicamentos. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines_pt.pdf)
- 25 - Conceição J. A Farmacopeia Europeia: um livro oficial com cinquenta anos. *Acta Farmacêutica Portuguesa* 2019, vol. 8, n.1: 17-38.
- 26 - Delgado F. 2020 - Regulamentação Europeia do Medicamento: Modelos de *Governance* das Autoridades Nacionais Competentes. Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia
- 27 - Balys *et al.* LCA and economic study on the local oxygen supply in Central Europe during the COVID-19 pandemic. *Science of The Total Environment* 2021, 786, 147401.

## O Grupo de Trabalho

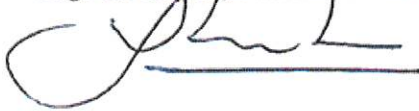
António José Pais Martins  
Assinado por: António José Pereira Pais Martins  
Num. de Identificação: B104475691  
Data: 2023.10.16 22:01:04 Hora de Verão de GMT



Lia Raquel Afonso Fernandes

Assinado por: LIA RAQUEL AFONSO FERNANDES  
Num. de Identificação: 12021692  
Data: 2023.10.16 23:42:01 - 0100

Jorge Manuel Lapa Ribeiro Sousa



Ana Paula Morais Rodrigues



Isaura Sofia Pinto Vieira  
Assinado por: Isaura Sofia Pinto Vieira  
Num. de Identificação: 10363452  
Data: 2023.10.17 17:52:34+01'00'



Maria Teresa Aires Pereira



Susana Cistina Moreira Coimbra Garcia Vargas