

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia



## Interações medicamentosas em Imunoterapia

Interações do Adalimumab mediadas pelo Citocromo 450

Silvia Maria Dias Fanica

Monografia orientada pelo Professor Doutor João Gonçalves,  
Professor Catedrático

Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia



## Interações medicamentosas em Imunoterapia

Interações do Adalimumab mediadas pelo Citocromo 450

Silvia Maria Dias Fanica

Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado  
à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia

Monografia orientada pelo Professor Doutor João Gonçalves,  
Professor Catedrático

2024

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

## Resumo

As interações medicamentosas são um aspeto crítico na gestão de tratamentos médicos, e a sua prevenção depende de uma comunicação aberta com os profissionais de saúde, da leitura atenta dos folhetos informativos dos medicamentos e de um conhecimento adequado dos potenciais riscos associados a determinadas combinações de medicamentos.

A gestão da medicação é o padrão de cuidados que assegura que os medicamentos de cada doente são os adequados, efetivos e seguros para a sua condição médica, tendo em conta as suas comorbilidades. Após a obtenção de um historial completo da medicação, os farmacêuticos clínicos podem ter a função de acompanhar os doentes a quem são prescritos vários medicamentos, ou seja, doentes polimedicados, como uma população específica de interesse para as interações medicamentosas.

A polifarmácia é um problema de saúde pública importante e crescente a nível mundial, com consequências negativas incluindo a redução da qualidade de vida e o aumento do risco de acontecimentos adversos, mortalidade e a utilização de cuidados de saúde pelos doentes, assim como um aumento de erros de medicação.

Os medicamentos biológicos têm transformado o tratamento de diversas doenças, proporcionando opções terapêuticas inovadoras para condições como doenças autoimunes, cancro e doenças genéticas. Embora sejam complexos de fabricar e possam ser dispendiosos, o desenvolvimento de biossimilares e a evolução contínua da biotecnologia estão a ajudar a tornar esses tratamentos mais acessíveis.

As reações adversas e as interações medicamentosas relacionadas com este novo grupo de medicamentos ainda são pouco conhecidas. Atualmente surgem quase diariamente novas moléculas na área da imunoterapia para o tratamento das mais diversas patologias, neste sentido torna-se necessário o conhecimento da interação destas novas moléculas com os medicamentos ditos tradicionais.

Sabendo que o citocromo P450 é responsável por cerca de 90% da metabolização dos medicamentos no organismo, torna-se cada vez mais necessário ter conhecimento das possíveis interações entre medicamentos tradicionais versus medicamentos biológicos, quer seja de forma direta ou indireta.

O Adalimumab foi um dos primeiros medicamentos biológicos a surgir no mercado e a ser utilizado nas mais diversas patologias, o conhecimento do seu mecanismo de ação poderá permitir antever a ocorrência de algumas interações, tornando esta informação importante para utilização no âmbito da reconciliação terapêutica.

**Palavras-chave:** Medicamentos biológicos, medicamentos tradicionais, citocromo P450, interações medicamentosas.

## Abstract

Drug interactions are a critical aspect in the management of medical treatments, and their prevention depends on open communication with healthcare professionals, careful reading of medication leaflets and adequate knowledge of the potential risks associated with certain drug combinations.

Medication management is the standard of care that ensures that each patient's medications are appropriate, effective and safe for their medical condition, considering their comorbidities. After obtaining a complete medication history, clinical pharmacists can target patients prescribed multiple medications, i.e., polymedicated patients, as a specific population of interest for drug interactions.

Polypharmacy is an important and growing public health problem worldwide, with negative consequences including reduced quality of life and increased risk of adverse events, mortality and patients' use of healthcare, as well as an increase in medication errors.

Biological medicines have transformed the treatment of various diseases, providing innovative therapeutic options for conditions such as autoimmune diseases, cancer and genetic diseases. Although they are complex to manufacture and can be expensive, the development of biosimilars and the continued evolution of biotechnology are helping to make these treatments more accessible.

Adverse reactions and drug interactions related to this new group of drugs are still little known. Currently, new immunotherapy molecules appear almost daily for the treatment of the most diverse pathologies, in this sense it is necessary to know the interaction of these new molecules with so-called traditional medicines.

Knowing that cytochrome P450 is responsible for around 90% of drug metabolism in the body, it is increasingly necessary to be aware of possible interactions between traditional medicines and biological medicines.

Adalimumab was one of the first biological medicines to appear on the market and to be used in the most diverse pathologies. Knowledge of its mechanism of action allows us to anticipate the occurrence of some interactions, making this information important for use in the context of therapeutic reconciliation.

**Keywords:** Biological medicines, traditional medicines, cytochrome P450, drug interactions, adalimumab.

## Acrónimos

ADA – *anti-drug antibody* - anticorpos anti-fármaco

AINEs – anti-inflamatórios não esteroides

AR – Artrite reumatoide

BDIs -*Biological drugs interactions* - Interações de medicamentos biológicos

CD64 ou FcγRI - é um recetor de alta afinidade para a fração Fc das imunoglobulinas G

Células CAR-T – Células T com recetor de antígeno quimérico

C<sub>max</sub> – Concentração sérica máxima

CYP450 - citocromo P450

DDIs – *Drug-Drug interactions* – Interações fármaco-fármaco

ADN - ácido desoxirribonucleico

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EPO – Eritropoietina

FcRn - *Neonatal fragment crystallizable receptor* - Receptor Neonatal do Fragmento  
Cristalizável

FcγR - *Fc gamma receptor* - Recetores Fc Gama

FDA – *Food and drug administration*

HER2 – Fator de crescimento epidérmico humano tipo 2

HIV – Vírus da imunodeficiência Humana

I<sup>2</sup> - Estatisticamente significativo

IC – Intervalo de confiança

IFN – Interferão

IL-1β – Interleucina 1β

IL-6 – Interleucina 6

IM – Interações medicamentosas

IMAO – Inibidores da monoamina oxidase

ISRS – Inibidores seletivos da recaptção da serotonina

mAbs - anticorpos monoclonais

MHCII - histocompatibilidade de classe II

MLs – Metabolizadores lentos

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro

MRs – Metabolizadores rápidos

MTX – Metotrexato

OATP - polipeptídeo transportador de aniões orgânicos

OMS – Organização Mundial da Saúde

PD - Farmacodinâmica

PK - Farmacocinética

RAM's – Reações adversas a medicamentos

sMDs - medicamentos de moléculas pequenas

Tmax – Tempo para atingir a concentração máxima

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral Alfa

TPs - proteínas terapêuticas

UCI – Unidade de cuidados intensivos

VSR – Vírus sincicial respiratório

## Índice

<b>Resumo</b> .....	2
<b>Abstract</b> .....	5
<b>Acrónimos</b> .....	6
<b>Introdução</b> .....	10
<b>Objetivos</b> .....	11
<b>Materiais e métodos</b> .....	11
<b>Prevalência</b> .....	12
<b>O que são medicamentos sintéticos</b> .....	13
<b>Medicamentos sintéticos tradicionais</b> .....	13
<b>Medicamentos biológicos</b> .....	13
<b>Características dos Medicamentos Biológicos</b> .....	14
Exemplos de Medicamentos Biológicos .....	15
<b>Biossimilares</b> .....	16
<b>Citocromo P450</b> .....	17
<b>Farmacogenética do citocromo P450</b> .....	18
<b>Interações medicamentosas</b> .....	19
<b>Tipos de Interações Medicamentosas</b> .....	20
Interações Farmacocinéticas.....	20
Interações Farmacodinâmicas .....	20
Interações com Alimentos e Suplementos .....	21
Interações com Doenças.....	21
<b>Mecanismos das interações medicamentosas</b> .....	21
<b>Medicamentos biológicos versus medicamentos tradicionais</b> .....	23
<b>Farmacocinética</b> .....	24
Interações entre medicamentos biológicos e medicamentos tradicionais .....	24
<b>Interações diretas</b> .....	24
<b>Interações indiretas</b> .....	25
<b>Efeitos dos medicamentos nos recetores biológicos</b> .....	27
<b>Impacto no metabolismo do Citocromo (CYP)</b> .....	27
<b>Os medicamentos biológicos como vítimas de interações entre medicamentos biológicos e medicamentos</b> .....	27
<b>Imunogenicidade dos medicamentos biológicos</b> .....	28
Efeito na expressão de FcR.....	28
Efeito na expressão dos recetores biológicos .....	29
<b>Adalimumab</b> .....	29

Mecanismo de ação .....	30
Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção .....	30
Interações .....	31
<b>Benefícios e Limitações da Imunoterapia .....</b>	<b>32</b>
<b>Conclusões .....</b>	<b>33</b>
<b>Perspetivas Futuras da Utilização da Imunoterapia .....</b>	<b>34</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>35</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>38</b>
Anexo 1 .....	38
Anexo 2 .....	39

## Introdução

A incidência de reações adversas causadas por interações medicamentosas é desconhecida e varia de estudo para estudo, dependendo do seu desenho, da população estudada e do tipo de pacientes (pacientes em ambulatório versus pacientes em internamento). Contribuem para esse desconhecimento, o facto de não se saber ao certo, o número de pacientes aos quais foram e são prescritas as combinações de medicamentos com potencial para a ocorrência de interações.<sup>1</sup>

A implementação de uma consulta farmacêutica pode trazer diversos benefícios tanto para os pacientes quanto para os profissionais de saúde. Podemos considerar algumas razões para a implementação destas mesmas consultas:

- **Orientação ao Paciente:** A Consulta Farmacêutica poderá fornecer informações sobre medicamentos, posologia, interações medicamentosas e efeitos adversos de forma a minimizar a não adesão ao tratamento.
- **Educação / Prevenção de Problemas de Saúde:** Identificar potenciais problemas de saúde antes que se agravem é uma função importante do farmacêutico, tais como reações adversas a medicamentos (RAMs), interações medicamentosas e outras. No que diz respeito à prevenção, podemos incluir a prevenção de doenças, vacinação, hábitos alimentares saudáveis e estilo de vida.
- **Melhoria da Adesão ao Tratamento:** A compreensão adequada das instruções de medicação pode melhorar significativamente a adesão ao tratamento. Os farmacêuticos podem esclarecer dúvidas e garantir que os pacientes estão a tomar os medicamentos de acordo com o prescrito.
- **Economia de Custos:** Ao prevenir problemas de saúde, monitorizar terapias e melhorar a adesão ao tratamento, as consultas farmacêuticas podem contribuir para a redução de custos associados a complicações de saúde evitáveis.

Atualmente não é possível distinguir quem irá ou não experienciar uma interação medicamentosa adversa. Possivelmente, pacientes com múltiplas doenças, com disfunção renal ou hepática e aqueles que fazem uso de vários medicamentos, são os mais suscetíveis. A população idosa enquadra-se frequentemente nesta descrição.<sup>1</sup>

As interações entre medicamentos podem resultar numa interação grave e levar a sérios efeitos adversos assim como reduzir ou aumentar o efeito terapêutico de alguns medicamentos.<sup>2</sup>

As meta-análises efetuadas, afirmam que em 7% dos casos as interações medicamentosas graves foram a causa do internamento ou do prolongamento do internamento. Conclusões semelhantes foram alcançadas num estudo austríaco Bertsche T, et al., com 543 idosos recém-admitidos (idade média: 82 anos), os quais consumiam em média entre  $7,5 \pm 3,8$  medicamentos no momento da admissão. Os autores consideraram que 36% dos medicamentos seriam desnecessários e 30% seriam inadequados para os idosos.<sup>2-4</sup>

Os efeitos adversos dos medicamentos constituem um problema durante o tratamento hospitalar, sendo muitas vezes evitáveis. Um dos efeitos mais frequentes são dosagens incorretas ou desajustadas, especialmente em pacientes com função renal ou hepática reduzida. Um estudo britânico com 3.695 paciente demonstrou que a cerca de 15% dos pacientes sofreram efeitos adversos aos medicamentos durante a sua estadia no hospital, e que em cerca de um quarto houve necessidade de prolongar o internamento hospitalar.<sup>2,5</sup>

A magnitude do problema das interações dos medicamentos aumenta significativamente em certas populações paralelamente ao aumento do número de medicamentos usados. As interações, que podem ser de menor significado clínico em alguns pacientes com formas menos severas da doença, podem causar significativo agravamento da condição clínica de pacientes com formas mais severas da doença. De acordo com Brown<sup>6</sup>, existem algumas condições que colocam os pacientes em alto risco para interações medicamentosas.<sup>1</sup>

- Alto risco que está associado com o estado de severidade da doença: anemia aplástica, asma, arritmia cardíaca, diabetes, epilepsia, doença hepática, hipotireoidismo ou terapia intensiva.

- Alto risco que está associado com o potencial de interações medicamentosas de terapia relacionada: doenças autoimunes, doenças cardiovasculares, doenças gastrointestinais, infeções, desordens psiquiátricas, doenças respiratórias e convulsões.<sup>1,6</sup>

## Objetivos

O principal objetivo deste trabalho é demonstrar a existência de interações entre medicamentos biológicos e medicamentos tradicionais, mediadas por enzimas, mais especificamente pelo citocromo P450 e o que podemos fazer de forma a minimizar essas mesmas interações.

Torna-se necessário abordar ao longo desta monografia alguns pontos chaves como sejam as diferenças entre estes dois tipos de medicamentos e as diferentes abordagens terapêuticas, assim como alguns dos seus mecanismos de ação, de forma a minimizar a ocorrência destas interações e efeitos adversos.

Será verificada a probabilidade da ocorrência de interações entre o medicamento biológico Adalimumab e medicamentos de síntese e se as mesmas podem ser mediadas indiretamente pelo citocromo P450.

## Materiais e métodos

A informação que faz parte desta monografia, foi obtida após consulta de diferentes fontes bibliográficas. A principal fonte de informação consultada foram artigos científicos disponíveis nas bases de dados PubMed, Medscape, nomeadamente artigos de revisão, assim como a consulta de sites online: MSD Manuals, Infarmed, OMS, EMA, Drugs.

Para a pesquisa em geral foram utilizados termos como: Imunoterapy, citocromo P450, anticorpos monoclonais, Adalimumab, interações fármaco-fármaco.

## Discussão e resultados

### Prevalência

Uma análise da prevalência do uso de medicamentos e do risco subsequente de interações fármaco-fármaco (DDIs), e o risco subsequente de DDIs entre idosos constatou que o uso simultâneo de cinco ou mais medicamentos prescritos aumentou de 30,6% em 2005-2006 para 35,8% em 2010-2011, e o uso de suplementos alimentares aumentou de 51,8% para 63,7% durante o mesmo período. Uma análise mais aprofundada revelou que 15,1% dos idosos na coorte de 2010-2011 usavam combinações de medicamentos que poderiam resultar em DDI, em comparação com 8,4% em 2005-2006. Assim, os farmacêuticos clínicos devem estar cientes da investigação recente sobre novos mecanismos de DDI, estratégias de gestão de interações medicamentosas e dos recursos disponíveis para as identificar.<sup>7</sup>

Uma revisão sistemática (*Gonzaga de Andrade Santos, 2020*) de 10 estudos observacionais que avaliaram DDIs confirmadas e clinicamente manifestadas, encontrou uma ampla gama de valores de prevalência relatados, variando de 1,2% numa coorte de pacientes de medicina interna a 64% numa coorte de pacientes na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI).<sup>7,8</sup>

A prevalência de doentes com pelo menos uma potencial DDI na população não pertencente à UCI foi de 33% (IC 95%, 17,3-51,3). Na população da UCI, a prevalência foi de 67% (IC 95%, 52,7-79,1). Os dados combinados mostraram uma elevada heterogeneidade ( $I^2$  superior a 97%) em ambas as populações.<sup>7</sup>

Embora os farmacêuticos clínicos e os médicos estejam familiarizados com os mecanismos subjacentes das interações medicamentosas, nos últimos anos ficaram mais claros alguns mecanismos farmacocinéticos adicionais e o interesse aumentou em torno do papel da farmacogenética e do seu significado clínico nas interações. Por exemplo, a FDA abordou pela primeira vez as interações envolvendo um polipeptídeo transportador de aniões orgânicos (OATP) num relatório de medicamentos de 2012 sob orientação de interação (DDI) para a indústria e, desde então, o número de substratos e inibidores de OATP conhecidos e identificados aumentou. Os polimorfismos genéticos também têm sido cada vez mais estudados de forma a elucidar o seu impacto sobre DDIs e interações-fármaco-fármaco-gene.<sup>7</sup>

As interações medicamentosas podem também resultar numa redução ou perda de eficácia de um dos medicamentos envolvidos, o que normalmente ocorre quando o metabolismo de um medicamento é induzido ou quando há efeitos antagónicos dos dois medicamentos que interagem.<sup>9,10</sup>

O insucesso terapêutico resultante de DDIs efetivas não foi tão bem caracterizado; alguns estudos<sup>11</sup> referem que a percentagem de DDIs adversas que conduzem à falha de eficácia varia de 8,6% a 11,6%.<sup>7</sup>

## O que são medicamentos sintéticos

Os medicamentos tradicionais sintéticos são fabricados utilizando reações químicas que podem ser facilmente reproduzidas e bem controladas. Frequentemente são moléculas pequenas e estáveis. A sua estrutura pode ser completa e facilmente descoberta utilizando-se uma série de métodos analíticos.<sup>12,13</sup>

### Medicamentos sintéticos tradicionais

A sua estrutura é pequena e simples, fácil de caracterizar. É homogénea, ou seja, todas as estruturas são idênticas, bem definidas e têm propriedades químicas previsíveis; fáceis de reproduzir de forma exata.

São produzidos por meio de um processo de síntese química simples, passo a passo e o medicamento pode ser produzido em dias.

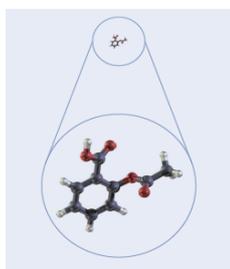


Fig. 1 - tamanho médio da aspirina: 21 átomos (Adaptado de 8)

**São necessários controles de qualidade, mas somente no desempenho do produto final.** Geralmente são estáveis durante períodos prolongados existindo uma baixa probabilidade de causarem reação imune no corpo devido ao pequeno tamanho molecular. A maioria é administrado por via oral com formulações orais (comprimidos, cápsulas, soluções). Estas moléculas são na sua grande maioria, prescritas pelo clínico geral ou médico de cuidados primários; e podem ser autoadministrados pelo paciente na sua residência, sem recorrer a ajuda de terceiros ou a cuidados adicionais.<sup>14</sup>

### Medicamentos biológicos

Os medicamentos biológicos são medicamentos produzidos a partir de organismos vivos ou de células modificadas geneticamente, ao contrário dos medicamentos tradicionais, que são geralmente compostos por moléculas sintéticas de baixo peso molecular. Esses medicamentos são geralmente moléculas grandes e complexas, como anticorpos, hormonas, enzimas ou citocinas, e são amplamente utilizados no tratamento de uma variedade de doenças, incluindo doenças autoimunes e doenças oncológicas.<sup>15</sup>

# Características dos Medicamentos Biológicos

## 1. Produção a partir de Organismos Vivos

Os medicamentos biológicos são produzidos usando biotecnologia avançada. As células de organismos vivos, como bactérias, leveduras ou células de mamíferos, são modificadas geneticamente para expressar as proteínas terapêuticas. Estas proteínas são depois purificadas e formuladas como medicamentos.

## 2. Tamanho e Complexidade Molecular

Ao contrário dos medicamentos tradicionais, que são compostos por moléculas pequenas e de estrutura simples, os medicamentos biológicos são compostos por moléculas grandes e complexas, como proteínas ou anticorpos monoclonais. A complexidade dessas moléculas torna o seu processo de fabrico muito mais complicado e sensível.

## 3. Alvo Específico

Uma das principais vantagens dos medicamentos biológicos é a sua capacidade de **alvo altamente específico**. Estes medicamentos podem ser concebidos para interagir com componentes específicos do sistema imunitário ou com proteínas associadas a doenças, permitindo um tratamento mais direcionado. Exemplo: anticorpos monoclonais podem ligar-se a proteínas específicas na superfície de células cancerígenas, promovendo a sua destruição.

## 4. Uso Terapêutico

Medicamentos biológicos têm sido revolucionários no tratamento de doenças para as quais não existiam terapias eficazes ou nas quais as opções anteriores eram limitadas ou causavam muitos efeitos adversos. São amplamente utilizados em áreas como:

- **Doenças autoimunes** (artrite reumatoide, psoríase, doença de Crohn).
- **Cancro** (através de anticorpos monoclonais ou terapêuticas celulares).
- **Doenças metabólicas e genéticas** (tratamentos com insulina, terapias de reposição enzimática).

## Exemplos de Medicamentos Biológicos

### 1. Anticorpos Monoclonais

São proteínas produzidas por um único clone de células B, que reconhecem e se ligam a um alvo específico, como uma proteína na superfície de células tumorais ou de mediadores inflamatórios. Exemplos incluem:

- **Infliximab** e **adalimumab**: Usados para tratar doenças autoimunes como a artrite reumatoide e a doença de Crohn, ao bloquear o fator de necrose tumoral alfa (**TNF- $\alpha$** ), uma citocina inflamatória.<sup>16</sup>

Protein Structure		Protein Chemical Formula	$C_{6428}H_{9912}N_{1694}O_{1987}S_{46}$
		Protein Average Weight	144190.3 Da

Fig 2 – Estrutura Infliximab (Adaptado de 14)

- **Trastuzumab**: Um anticorpo monoclonal usado no tratamento do cancro da mama que sobre expressa o recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2).

### 2. Hormonas Biológicas

- **Insulina**: Usada no tratamento da diabetes, a insulina biológica é produzida a partir de células geneticamente modificadas e imita a ação da insulina humana.

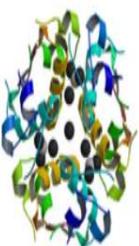
Protein Structure		Protein Chemical Formula	$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$
		Protein Average Weight	5808.0 Da

Fig.3 – Estrutura insulina recombinante (Adaptado de 14)

- **Eritropoetina (EPO):** Estimula a produção de glóbulos vermelhos e é usada no tratamento de anemias associadas a insuficiência renal crónica ou a quimioterapia.

### 3. Terapias Genéticas e Celulares

Estas abordagens utilizam técnicas avançadas de manipulação genética para corrigir mutações genéticas subjacentes a certas doenças. Por exemplo:

- **Terapias de células T com recetor de antígeno quimérico Células CAR-T):** Uma forma de imunoterapia onde os linfócitos T do paciente são geneticamente modificados para reconhecer e destruir células cancerígenas.

### 4. Vacinas

As vacinas modernas, como as de mRNA (por exemplo, as vacinas contra a COVID-19 ou vírus sincicial respiratório (VSR), também são consideradas biológicas, pois envolvem a utilização de componentes genéticos ou biológicos que estimulam o sistema imunitário a produzir uma resposta protetora contra infeções.

## Biossimilares

Os biossimilares são medicamentos biológicos muito semelhantes a medicamentos biológicos originais (também conhecidos como medicamentos de referência) que já estão aprovados e em uso. Estes medicamentos são desenvolvidos quando a patente de um medicamento biológico original expira, permitindo a entrada de novos fabricantes no mercado. Embora não sejam réplicas exatas devido à complexidade da sua composição e produção, os biossimilares devem provar que são equivalentes em termos de segurança, eficácia e qualidade ao medicamento original para serem aprovados pelas agências reguladoras, como a EMA (Agência Europeia de Medicamentos) na Europa e a FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos. Estes medicamentos podem oferecer opções mais económicas para o tratamento de doenças crónicas, como a artrite reumatoide e o cancro, sem comprometer a qualidade terapêutica.<sup>17</sup>

### Riscos e Desafios dos Biossimilares

- **Imunogenicidade:** Como os medicamentos biológicos são proteínas grandes, há o risco de o sistema imunitário os reconhecer como substâncias estranhas e montar uma resposta imune, o que pode reduzir a sua eficácia ou causar efeitos adversos.

- **Armazenamento e Administração:** Os medicamentos biológicos são sensíveis e devem ser armazenados e manuseados com cuidado. Geralmente, são administrados por via intravenosa, subcutânea ou intramuscular, ao contrário dos medicamentos tradicionais, que muitas vezes são tomados por via oral.
- **Produção Complexa:** Como os medicamentos biológicos são produzidos em células vivas, pequenas variações na estrutura molecular podem ocorrer. Por isso, apesar das diferenças mínimas, a eficácia e segurança dos medicamentos biossimilares comparativamente com os medicamentos biológicos são rigorosamente avaliadas para garantir a sua equivalência terapêutica.

## Citocromo P450

O destino de uma droga no organismo está dependente de diversos fatores, como: taxa de absorção, proporção de ligação a proteínas séricas, distribuição nos órgãos, transferência através de membranas plasmáticas, interação com receptores e organitos celulares, biotransformação e excreção. Em cada um destes processos ocorrem reações específicas catalisadas por enzimas, cuja produção é determinada geneticamente.<sup>18-20</sup>

Existem diferentes enzimas que podem atuar no processo de biotransformação de medicamentos. Quando se faz a homogeneização do tecido hepático e, em seguida, a sua separação fracionada, podem-se obter três frações de interesse farmacológico: a fração mitocôndrica, a fração microssômica e a fração solúvel. O sistema citocromo P450 faz parte da fração microssômica e é responsável pelas reações de oxidação de inúmeros medicamentos, desempenhando um papel fundamental na biotransformação.<sup>18</sup>

As enzimas do citocromo P450 (CYP450) são essenciais para a produção de colesterol, esteroides, prostaciclina, e tromboxano A<sub>2</sub>. Existem mais de 50 enzimas CYP450, mas a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 e CYP3A5 metabolizam cerca de 90% dos medicamentos. Essas enzimas são predominantemente expressas no fígado, mas essa expressão também pode ocorrer no intestino delgado (reduzindo a biodisponibilidade do medicamento), pulmões, placenta e rins.<sup>21</sup>

Foi desenvolvido um sistema de nomenclatura para o citocromo P450, sendo que as suas isoenzimas são reunidas em subgrupos tendo em vista as semelhanças nas sequências de aminoácidos. O prefixo CYP é usado para designar o sistema citocromo P450. As isoenzimas são classificadas dentro de famílias e subfamílias. Um numeral arábico depois do prefixo CYP indica a família (por exemplo, CYP2). Depois do numeral arábico, há uma letra que representa uma subfamília (por exemplo, CYP2D). O último dígito do sistema de nomenclatura do citocromo P450 é um numeral arábico que designa a isoenzima específica (por exemplo, CYP2D6).<sup>18</sup>

São conhecidas várias famílias do citocromo P450 humano, no entanto apenas as famílias CYP1, CYP2 e CYP3 são importantes na biotransformação de medicamentos. Dentro dessas famílias, as isoenzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A3/4 são reconhecidas como as mais importantes para o metabolismo de medicamentos.<sup>18</sup>

## Farmacogenética do citocromo P450

Uma em cada 15 pessoas podem ter uma resposta exagerada às doses padrão de betabloqueadores (por exemplo, metoprolol), ou nenhuma resposta ao analgésico tramadol. Isto ocorre porque o metabolismo do medicamento via CYP450 exibe variabilidade genética (polimorfismo) que influencia a resposta de um paciente a um determinado medicamento.<sup>21</sup>

Desta forma, alterações genótípicas podem causar reações que vão desde a ausência de resposta terapêutica até a toxicidade, e a genética é a base para que se possa analisar as extremas variações observadas na prática clínica do tratamento farmacológico.<sup>18</sup>

Um gene específico codifica cada enzima CYP450. Cada pessoa herda geneticamente um alelo de cada progenitor. Os alelos são designados como “wild type” ou “variante”, com o wild type a ocorrer com maior frequência na população em geral. Um metabolizador normal recebe duas cópias de alelos wild type. O polimorfismo ocorre quando um alelo variante substitui um ou ambos os genes wild type. Alelos variantes geralmente codificam uma enzima CYP450 que tem atividade reduzida ou nenhuma atividade. Pessoas com duas cópias de alelos variantes são metabolizadores lentos (MLs), que possuem características autossômicas recessivas, enquanto aqueles com um alelo wild type e uma variante tem a atividade enzimática reduzida. Finalmente, algumas pessoas herdam múltiplas cópias de alelos wild type, o que resulta num excesso de atividade enzimática os metabolizadores rápidos (MRs), que têm atividade enzimática normal ou aumentada e que possuem características autossômicas dominantes.<sup>18,21</sup>

Este último promove uma capacidade metabólica muito aumentada, necessitando de doses medicamentosas excessivamente maiores do que as usuais para o atingir o efeito terapêutico desejado.<sup>18</sup>

Algumas pessoas são MLs, logo existe o maior risco de reações adversas e intoxicação quando fizerem uso de fármacos metabolizadas por estas isoenzimas. Os indivíduos MRs com atividade enzimática aumentada e os metabolizadores ultrarrápidos, por sua vez, apresentam risco de ausência de resposta terapêutica quando administradas doses usuais de fármacos metabolizadas por isoenzimas sujeitas a polimorfismo, necessitando de doses excessivamente maiores que as usuais para a obtenção do efeito terapêutico desejado.<sup>18</sup>

O polimorfismo da enzima CYP450 é responsável pelas possíveis variações observadas nas respostas aos medicamentos entre pacientes de diferentes origens étnicas.<sup>21</sup>

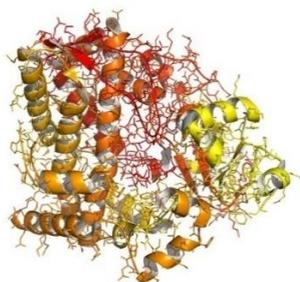


Fig. 4 - Cytochrome p450 liver enzyme (CYP3A4, human), chemical structure. (Adaptado de 14)

Em síntese, as variações na resposta a medicamentos manifestadas por toxicidade, efeitos adversos e ausência de resposta terapêutica podem estar relacionadas com a inibição ou a indução dessas isoenzimas por fármacos, ou ainda podem ser oriundas do polimorfismo envolvendo os genes que codificam tais enzimas. Assim, quando se observa uma resposta terapêutica anormal a uma droga, ou à associação de fármacos, o processo de biotransformação pode ser a chave para desvendar possíveis problemas.<sup>18</sup>

## Interações medicamentosas

Muitas DDIs ocorrem através de mecanismos comuns relacionados com a farmacocinética e farmacodinâmica de interação dos medicamentos.<sup>7</sup>

A discussão de vários destes mecanismos serve para ajudar a caracterizar a incidência variável e a relevância das DDIs. Os mecanismos de inibição e indução enzimática estão bem documentados, sendo a oxidação de fase I pelas isoenzimas CYP os mais caracterizados e bem compreendidos. Estas interações podem ainda ser classificadas pelo seu grau de inibição ou indução.<sup>7</sup>

O impacto clínico da inibição e indução enzimática depende do índice terapêutico do substrato afetado. Por exemplo, um medicamento com um índice terapêutico alargado que interage com um inibidor/indutor enzimático pode não resultar numa interação clinicamente significativa, mesmo que as concentrações séricas dos medicamentos sejam decididamente alteradas. Estas interações também podem ocorrer com pró-medicamentos que requerem o metabolismo do CYP para o seu metabolito ativo; estes conduzem a um resultado oposto ao da inibição clássica, levando ao aumento das concentrações de uma enzima CYP ativadora que conduz a uma diminuição das concentrações do medicamento ativo. Outro desafio que se está a tornar mais proeminente com a polifarmácia é o potencial para interações multi-medicamentos, em que vários medicamentos coadministrados são substratos/indutores/inibidores da mesma enzima CYP, ou mais do que uma via de metabolismo CYP para um medicamento é afetada pela presença de vários inibidores.<sup>7</sup>

Outros mecanismos, como as interações de ligação às proteínas, não resultam frequentemente em interações clinicamente relevantes, a menos que sejam mediadas por outros fatores. Estas interações, em geral, só afetam os medicamentos em que a maior parte do medicamento permanece no plasma, ou aqueles com um baixo volume de distribuição. (Anexo 1)

O impacto da deslocação de medicamentos altamente ligados a proteínas pode ser silenciado através de um aumento compensatório no metabolismo e depuração do medicamento ativo não ligado. Especificamente, a interação é pouco provável que seja clinicamente importante se o medicamento afetado tiver uma baixa taxa de extração (ou seja, a minoria do medicamento é eliminada através de um único mecanismo de eliminação). Muitos medicamentos com elevada ligação proteica também têm rácios de extração baixos (por exemplo, varfarina, fenitoína), pelo que a exposição ao medicamento resultante das DDIs não é muito elevada.<sup>7</sup>

Além disso, o impacto clínico das interações de ligação às proteínas está relacionado com a distribuição do medicamento, em que os medicamentos com um volume de distribuição aparente mais baixo são mais suscetíveis de serem afetados.

As proteínas transportadoras de medicamentos representam outro mecanismo de DDI que pode afetar a absorção, distribuição e eliminação dos medicamentos.<sup>22,23</sup>

As proteínas transportadoras de medicamentos afetam a farmacocinética dos medicamentos no organismo através de ações de captação e efluxo. A ação resultante da inibição da glicoproteína-P depende do local da interação. Por exemplo, a inibição da glicoproteína-P nos enterócitos leva a um aumento da biodisponibilidade oral, enquanto a inibição da glicoproteína-P no fígado ou nos rins pode resultar numa redução da eliminação do medicamento.<sup>7</sup>

O que complica ainda mais a compreensão das DDIs é a sobreposição de medicamentos que afetam tanto as proteínas transportadoras de medicamentos como o sistema CYP. Em particular, muitos medicamentos são um substrato/inibidor/indutor da glicoproteína P juntamente com o CYP3A4.<sup>7</sup>

## Tipos de Interações Medicamentosas

### Interações Farmacocinéticas

Estas afetam a absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação de um medicamento no corpo, podendo alterar os níveis plasmáticos e, assim a sua eficácia ou toxicidade.

- **Absorção:** Certos medicamentos podem interferir na absorção de outros. Por exemplo, antiácidos podem reduzir a absorção de alguns antibióticos, como as tetraciclinas.
- **Metabolismo:** Muitas interações acontecem no fígado, onde medicamentos podem ser metabolizados por enzimas como o citocromo P450 (CYP450). Um medicamento pode inibir ou induzir estas enzimas, alterando o metabolismo de outro medicamento. Exemplo: a **eritromicina** inibe o CYP3A4, o que pode aumentar os níveis de outros medicamentos que são metabolizados por essa via.
- **Eliminação:** Medicamentos que alteram a função renal podem aumentar ou diminuir a eliminação de outros medicamentos. Exemplo: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem reduzir a eliminação de metotrexato, aumentando o risco de toxicidade.

### Interações Farmacodinâmicas

Estas ocorrem quando dois ou mais medicamentos afetam o mesmo alvo fisiológico ou processo biológico, levando a uma alteração na resposta terapêutica.

- **Efeito sinérgico:** Dois medicamentos com efeitos semelhantes podem potencializar os efeitos um do outro. Exemplo: álcool e medicamentos sedativos podem aumentar a depressão do sistema nervoso central, resultando em sonolência ou até coma.

- **Efeito antagonista:** Um medicamento pode anular o efeito de outro. Exemplo: anti-inflamatórios podem reduzir a eficácia de medicamentos para pressão arterial (anti-hipertensivos).

## Interações com Alimentos e Suplementos

- **Alimentos:** Alguns alimentos podem interagir com medicamentos, alterando a sua absorção ou metabolismo.  
Exemplo: o **sumo de toranja** (grapefruit) inibe o CYP3A4 no fígado, o que pode aumentar a concentração de certos medicamentos no sangue, como estatinas.
- **Suplementos:** Ervas medicinais e suplementos também podem interagir com medicamentos prescritos.  
Exemplo: a **erva de São João (Hypericum perforatum)** pode reduzir a eficácia de medicamentos como contraceptivos orais ou antidepressivos, ao induzir o metabolismo hepático.

## Interações com Doenças

Certas condições de saúde podem afetar a maneira como um medicamento é metabolizado ou distribuído no corpo. Por exemplo, em doentes com insuficiência hepática ou renal, o metabolismo e a eliminação de medicamentos podem estar comprometidos, o que aumenta o risco de toxicidade.

## Exemplos Comuns de Interações Medicamentosas

- **Anticoagulantes (varfarina):** Quando combinados com certos antibióticos ou anti-inflamatórios, pode haver um risco aumentado de hemorragia.
- **Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS):** Combinados com outros medicamentos que aumentam a serotonina, como antidepressivos tricíclicos, podem causar a **síndrome serotoninérgica**, uma condição potencialmente grave.
- **Digoxina:** O nível de digoxina no sangue pode ser aumentado por medicamentos como a amiodarona, o que pode causar toxicidade cardíaca.

## Mecanismos das interações medicamentosas

Interações medicamentosas referem-se a situações em que a ação de um medicamento é alterada pela presença de outro medicamento, alimento, suplemento ou até mesmo condições ambientais. Estas interações podem ser benéficas (aumentando a eficácia de um tratamento) ou prejudiciais (resultando em efeitos adversos ou diminuindo a eficácia do medicamento). A compreensão dessas interações é crucial para garantir a segurança e a eficácia dos tratamentos.<sup>17,24</sup>

As interações clinicamente significativas são frequentemente previsíveis e, na sua maioria indesejáveis, mas por vezes podemos utilizar essas interações como benefício clínico. Podem surgir efeitos adversos ou mesmo falha terapêutica. Como exemplo, de benefício clínico temos a coadministração de lopinavir e ritonavir a pacientes com infecção pelo HIV altera a biotransformação do lopinavir, aumentando a sua concentração sérica e a sua eficácia.<sup>17,24</sup>

Na duplicação terapêutica, tomam-se ao mesmo tempo 2 medicamentos com propriedades semelhantes e que possuem efeitos aditivos. Por exemplo, a ingestão de uma benzodiazepina para a ansiedade e outra benzodiazepina para a insónia ao deitar-se pode ter efeito cumulativo, levando à intoxicação.

Se as interações medicamentosas forem classificadas de acordo com o mecanismo de ação do medicamento podemos ter informações importantes sobre como prever, detetar e evitar essas mesmas interações. Podemos assim ter vários tipos de interações.<sup>25</sup>

- Interações farmacológicas
- Interações farmacocinéticas
  - Absorção
  - Distribuição (ligação a proteínas, ligação a tecidos)
  - Metabolismo (hepático, não hepático)
  - Excreção (renal, não renal)
- Interações farmacodinâmicas (diretas, indiretas)

Além de interações fármaco-fármaco, podemos ainda ter:<sup>26</sup>

- Interações medicamentos – alimentos, que temos como alguns exemplos:
  - A administração de bifosfonatos e alimentos, diminui a absorção deste medicamento
  - A pressão arterial aumenta quando são administrados juntamente com a tiramina (encontra-se por Ex. queijo) inibidores da monoamina oxidase (IMAO). IMAO são uma classe de medicamentos que bloqueiam a atividade da enzima monoamina oxidase (MAO). Esta enzima é responsável por quebrar neurotransmissores como a serotonina, a dopamina e a norepinefrina no cérebro.
- Interações medicamento-doença, como exemplo:
  - A resistência bacteriana induzida por medicamentos antimicrobianos.

Nas interações farmacodinâmicas, um medicamento modifica a resposta dos tecidos a outro medicamento, por ter o mesmo efeito (agonista) ou efeito bloqueador (antagonista). Habitualmente, esses efeitos ocorrem no nível do recetor, mas podem ocorrer ao nível intracelular.

Nas interações farmacocinéticas, geralmente, um medicamento modifica a absorção, a distribuição, a ligação às proteínas, a biotransformação ou a excreção de outro medicamento. Assim, ocorre a modificação da quantidade e a persistência do medicamento disponível nos locais dos recetores. As interações farmacocinéticas alteram a magnitude e a duração do efeito, porém não o tipo do efeito. Esse tipo de

interação é, com frequência, previsível com base no conhecimento dos medicamentos individualmente ou detetado pela monitorização das concentrações dos medicamentos ou dos sinais clínicos.

## Medicamentos biológicos versus medicamentos tradicionais

As proteínas terapêuticas (TPs) estão a tornar-se cada vez mais importantes como agentes terapêuticos. Uma consequência da expansão das suas indicações clínicas é a coadministração com medicamentos de moléculas pequenas (SMDs), o que pode levar a resultados imprevisíveis. De acordo com as orientações regulamentares existentes, o desenvolvimento de um SMD inclui a avaliação de potenciais interações medicamentosas (DDIs). Para as proteínas terapêuticas, apenas alguns estudos de interação medicamentosa foram publicados, entre algumas das dificuldades referidas estão os modelos existentes serem clinicamente limitados, apresentarem um tempo de semi-vida longa e vias de eliminação complexas <sup>27</sup>

A combinação de proteínas terapêuticas com fármacos de pequenas moléculas (SMDs) ocorrem em doentes polimedicados pois geralmente têm mais de uma comorbidade ou por vezes consegue-se uma maior eficácia, quando DMs e TPs são coadministrados para tratar a mesma doença. Contudo, quando os pacientes são polimedicados, podem ocorrer interações inesperadas com SMDs, as quais podem levar a reações inesperadas de interações de medicamentos biológicos (BDIs), com alterações na eficácia e segurança de ambas os medicamentos. Logo, assim como as interações medicamentosas (DDIs), os BDIs também devem ser avaliados. No entanto a complexidade dessas macromoléculas, juntamente com a sua longa semi-vida, estrutura baseada em proteínas, e mecanismo de ação, dificulta em muito a avaliação de BDIs.<sup>27</sup>

Algumas diferenças entre os medicamentos biológicos e os medicamentos tradicionais:

- **Processo de Produção:** Os medicamentos biológicos são produzidos a partir de processos biotecnológicos complexos, envolvendo organismos vivos, enquanto os medicamentos tradicionais são geralmente sintetizados quimicamente.
- **Estrutura Molecular:** Os biológicos são moléculas grandes e complexas, muitas vezes proteínas, enquanto os medicamentos tradicionais são moléculas pequenas e de estrutura relativamente simples.
- **Alvos Específicos:** Medicamentos biológicos são altamente específicos e direcionados, enquanto os medicamentos tradicionais podem ter alvos menos específicos, o que pode resultar em mais efeitos secundários.
- **Custo e Acessibilidade:** Devido à complexidade do seu processo de fabrico, os medicamentos biológicos tendem a ser mais caros do que os tradicionais. No entanto, com o desenvolvimento de **biossimilares** (versões mais económicas de medicamentos biológicos, que são semelhantes, mas não idênticos ao medicamento biológico original), espera-se uma redução nos custos.

## Farmacocinética

No que diz respeito à caracterização da farmacocinética (PK), as proteínas terapêuticas (TPs) têm características específicas que normalmente não são compartilhadas com as sMDs, como a ligação às proteínas de membrana FcRn e FcγR e a distribuição em dois compartimentos. Devido à degradação enzimática gastrointestinal, as TPs não podem ser administradas por via oral. Por conseguinte, a via intravenosa (IV) e a via subcutânea (SC) representam as melhores vias para a sua administração. O metabolismo das TPs também é diferente e não envolve a depuração enzimática, como o sistema CYP450, mas sim a eliminação por outros mecanismos. Devido à sua natureza polipeptídica, acredita-se que partilhem as mesmas vias catabólicas que as proteínas endógenas, quer por uma via não específica ou por uma via mediada pelo alvo. Outra grande diferença reside nas respostas imunogênicas contra o medicamento, ou anticorpos anti-fármaco (ADA). No caso dos sMD, a imunogenicidade raramente é uma preocupação. No entanto, no caso das TPs, estes podem ser apresentados ao sistema imunitário pelo complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHCII) e reconhecidas como entidades exógenas, mesmo quando os doentes recebem proteínas totalmente humanas.<sup>27</sup>

No caso da caracterização da farmacodinâmica (PD), surgiu um grande desafio, uma vez que os mecanismos exatos das TPs aprovadas não são completamente compreendidos ao nível da jusante da transdução de sinal. Além disso, o comportamento pleiotrópico de muitas TPs não foi completamente descrito. Quando um estudo é efetuado *in vitro* ou *in vivo*, é difícil obter uma avaliação completa de todos os mecanismos envolvidos na atividade das TPs.<sup>27</sup>

## Interações entre medicamentos biológicos e medicamentos tradicionais

As interações de medicamentos biológicos referem-se aos efeitos que podem ocorrer quando medicamentos biológicos são administrados com outros fármacos. Medicamentos biológicos, como anticorpos monoclonais e proteínas de fusão, são moléculas grandes e complexas que têm um alvo específico no organismo, geralmente no sistema imunológico ou em processos celulares específicos. Devido às suas características únicas, as interações medicamentosas com biológicos podem diferir das interações de medicamentos tradicionais. Podemos ter 2 tipos de interações, as interações diretas de medicamentos biológicos (BDIs diretas) e as interações indiretas de medicamentos biológicos (BDIs indiretas).<sup>17,24</sup>

### Interações diretas

As interações diretas de medicamentos biológicos ocorrem quando um biológico afeta diretamente a ação de outro medicamento administrado em conjunto, o que pode alterar a eficácia ou segurança dos tratamentos. Devido à natureza específica e complexa dos biológicos, essas interações diretas diferem das encontradas com medicamentos convencionais, mas ainda assim podem causar efeitos significativos, especialmente em tratamentos combinados para doenças complexas.<sup>17,24</sup>

## Exemplos de Interações Diretas com Medicamentos Biológicos

- **Competição por Recetores ou Alvos Comuns**

Os medicamentos biológicos atuam quase sempre em alvos específicos, como citocinas (TNF-alfa, IL-6) ou recetores celulares. Quando dois medicamentos são administrados e ambos interagem com o mesmo recetor ou via de sinalização, podem ocorrer interferências diretas. Isso pode diminuir a eficácia de um ou ambos os medicamentos ou aumentar o risco de efeitos adversos.

- **Potencialização de Efeitos Imunossupressores**

Muitos medicamentos biológicos têm ação imunossupressora. Quando dois medicamentos com propriedades imunossupressoras são usados juntos, como um inibidor de TNF-alfa com um inibidor de IL-6, pode ocorrer uma supressão excessiva do sistema imunitário, aumentando o risco de infeções graves e outros efeitos adversos relacionados à imunossupressão.

- **Formação de Complexos Imunes**

Em alguns casos, a combinação de medicamentos pode levar à formação de complexos imunes indesejáveis. Isso pode desencadear reações autoimunes ou reações infusionais (reações adversas durante a administração intravenosa), o que pode ser grave e difícil de controlar.

- **Interferência na Farmacocinética**

Alguns biológicos podem interferir diretamente na distribuição, metabolismo ou eliminação de outros medicamentos administrados simultaneamente. Por exemplo, um biológico que afete o sistema de citocinas pode alterar a expressão de enzimas hepáticas que metabolizam outros biológicos, influenciando os níveis sanguíneos e a duração do efeito do segundo medicamento.<sup>24,28</sup>

## Interações indiretas

As interações indiretas de medicamentos biológicos ocorrem quando um medicamento biológico modifica o ambiente do organismo de maneira que afeta a ação ou metabolismo de outros medicamentos, sem interagir diretamente com o próprio fármaco. Essas interações são comuns com biológicos que afetam o sistema imunológico e processos inflamatórios, pois podem alterar a resposta do organismo a outros medicamentos.<sup>24,28</sup>

## Exemplos de Interações Indiretas com Medicamentos Biológicos

- **Modulação do Sistema Imunológico**

Medicamentos biológicos que suprimem a atividade imunológica, como os inibidores de TNF-alfa, IL-6, e inibidores de células T, podem **reduzir a eficácia de vacinas** e aumentar o risco de infeções ao tomar

outros medicamentos que também diminuem a imunidade. Isso é especialmente relevante em pacientes que precisam de antibióticos, antivirais ou vacinas; a imunossupressão induzida pelos biológicos pode comprometer a resposta do sistema imunológico a esses tratamentos.

- **Alteração na Atividade das Enzimas Hepáticas (CYP P450)**

Alguns medicamentos biológicos, especialmente os que afetam citocinas como IL-6, podem modificar a expressão das enzimas do citocromo P450 no fígado. Como essas enzimas são essenciais para o metabolismo de muitos medicamentos, uma alteração na sua atividade pode levar a **níveis elevados ou reduzidos** de outros fármacos no sangue. Isso pode interferir na eficácia de medicamentos como anticoagulantes (ex., varfarina), antidepressivos e imunossupressores, exigindo ajustes de dose e monitorização constante.

- **Aumento da Sensibilidade a Efeitos Adversos de Outros Medicamentos**

Medicamentos biológicos que alteram a permeabilidade dos tecidos ou afetam mecanismos inflamatórios podem **potencializar efeitos adversos** de outros medicamentos. Por exemplo, biológicos que aumentam a permeabilidade gastrointestinal podem agravar os efeitos adversos gastrointestinais de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou corticosteroides, aumentando o risco de úlceras e hemorragias.

- **Modificação de Respostas Farmacológicas**

Os medicamentos biológicos podem alterar a resposta fisiológica do organismo, o que pode modificar a ação de outros fármacos. Por exemplo, biológicos que afetam a resposta inflamatória podem reduzir a dor e inflamação, levando à **redução na necessidade de analgésicos** ou anti-inflamatórios. Assim, o efeito de medicamentos como os opioides ou AINEs pode ser alterado, exigindo ajustes na dosagem.

- **Interferência nos Exames Laboratoriais**

Alguns medicamentos biológicos podem interferir em exames laboratoriais e indicadores biológicos. Isso pode complicar a monitorização de níveis terapêuticos de outros medicamentos, como anticoagulantes e hormonas, uma vez que os resultados podem ser afetados pela presença do biológico, levando a interpretações incorretas.<sup>17,24</sup>

A probabilidade de uma BDI direta é menor do que as BDI indiretas, que envolvem as TPs quer como agressores ou vítimas, como referido num artigo Cavaco et al. Neste caso, consideraremos em primeiro lugar as TPs como agressores e, em seguida, o seu papel como vítimas.<sup>24,28</sup>

Em geral, as TPs não partilham o mesmo alvo terapêutico ou local de ação com os sMDs. No entanto, algumas TPs têm a capacidade de interferir com a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos coadministrados, afectando assim não só a sua eficácia, mas também a sua segurança. Relativamente ao papel das TPs como agressores, podem afetar as sMDs através do efeito da TP nos receptores ou pelo impacto no metabolismo do CYP.<sup>24,28</sup>

## Efeitos dos medicamentos nos recetores

Alguns medicamentos de uso comum exercem a sua atividade ligando-se a um recetor específico. Qualquer alteração na expressão dos recetores na superfície da membrana ou no ambiente que a rodeia pode levar a respostas imprevisíveis. O complexo mecanismo de ação de algumas TPs torna o estudo destas interações complexo. No que respeita às interações farmacocinéticas, a maioria dos estudos não relatou BDIs, sendo as TPs os agressores. Sendo assim, o aumento observado no resultado de alguns regimes pode estar relacionado com interações farmacocinéticas. O aumento da administração de quimioterápicos, a modulação genética, a quimiossensibilização e a interferência enzimática estão entre os possíveis mecanismos de interação mais conhecidos.<sup>27</sup> (Anexo 2)

## Impacto no metabolismo do Citocromo (CYP)

O metabolismo dos medicamentos através do sistema citocromo P450 (CYP450) representa a principal via de eliminação da maioria dos medicamentos. Algumas sMDs têm a capacidade de induzir ou inibir as enzimas, resultando em modificações na depuração de medicamentos administrados concomitantemente. Este facto surgiu como um fator importante na ocorrência de muitas DDIs. A expressão da isoenzima CYP450 é um processo atribuído não apenas aos medicamentos químicos. As interações doença-fármaco-fármaco encontram-se bem documentadas, tais como inflamação, infeção e cancro. Este efeito resulta provavelmente da libertação de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN ou IL-6. Por conseguinte, qualquer entidade que altere a concentração dessas citocinas pode afetar direta ou indiretamente o metabolismo das sMDs.<sup>27</sup>

Embora as TPs não sofram metabolismo hepático, alguns dos mAbs aprovados podem alterar os níveis endógenos das citocinas responsáveis pela expressão das isoenzimas CYP450.<sup>27</sup>

## Os medicamentos biológicos como vítimas de interações entre medicamentos biológicos e medicamentos

Os sMDs não têm a capacidade de modificar processos, como a endocitose, fagocitose e o catabolismo. No entanto, em relação ao conhecimento atual sobre a depuração de TPs, que envolve catabolismo proteolítico, resgate pelo recetor Fc neonatal (FcRn), ou depuração mediada por recetores, alguns medicamentos podem

causar BDIs por alterar a expressão dos recetores e até mesmo por interferir na regulação imunológica.<sup>10,27,29</sup>

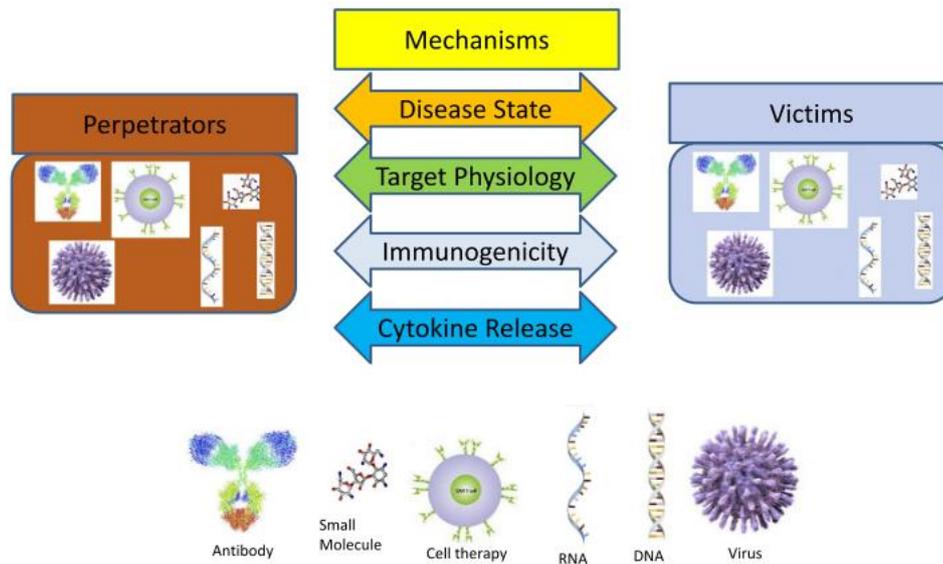


Fig.5 - Risco de TP-DDI entre diferentes modalidades. Diferentes modalidades poderiam potencialmente ser um perpetrador ou vítima através de vários mecanismos diferentes. (Adaptado de 10)

## Imunogenicidade dos medicamentos biológicos

Os anticorpos anti-fármacos (ADA) podem ser desenvolvidos durante o tratamento. O desenvolvimento de uma resposta imunogénica pode prejudicar o sucesso dos tratamentos e aumentar a sua toxicidade. O processo de humanização começou com os avanços da engenharia genética para evitar o reconhecimento pelo sistema imunitário. Embora existam evidências claras de que os mAbs mais humanizados são menos imunogénicos, a humanização não resolveu todo o problema, uma vez que todos os mAbs atualmente disponíveis apresentam algum nível de imunogenicidade.

## Efeito na expressão de FcR

As TPs à base de IgG têm, em geral, uma semivida de cerca de 21 dias. No entanto, consoante o tipo de anticorpo recombinante, as semividas farmacocinéticas podem ser diferentes, com os anticorpos murinos a apresentarem as semividas mais curtas (1-2 dias), seguidos dos anticorpos quiméricos (10-14 dias) e os anticorpos totalmente humanizados (10-20 dias). Outro fator crítico para a fraca eliminação e a longa semivida observada pode dever-se à proteção fornecida pelo recetor FcRn. A ligação de um mAb a este recetor impede a sua degradação, impedindo a sua ida para o lisossoma, o que acaba por promover a recirculação do mAb. Qualquer modificação da via do FcRn pode ter um enorme efeito na farmacocinética dos mAbs.<sup>27,29</sup>

## Efeito na expressão dos recetores biológicos

Os anticorpos monoclonais podem exercer os seus efeitos farmacológicos através de diferentes mecanismos:

- 1) neutralização do antigénio
- 2) modulação de antigénios
- 3) administração de toxinas
- 4) ativação de recetores

O alvo pode ser solúvel ou localizado na superfície da membrana. Quando os mAbs têm como alvos antigénios solúveis, demonstram geralmente uma farmacocinética linear numa vasta gama de doses, apresentando uma eliminação independente da dose. Por outro lado, quando se ligam a recetores de membrana, observa-se geralmente uma farmacocinética não linear. Assim, só quando o componente não linear da clearance se torna saturada, a eliminação torna-se independente da dose. Por conseguinte, qualquer alteração nas proteínas-alvo imposta pelos SMDs pode modificar a eliminação dos mAbs e, consequentemente, o seu efeito na modulação da doença.

A modificação do recetor-alvo é outra forma de interferir com os mAbs.<sup>27,29</sup>

## Adalimumab

O adalimumab é um modificador biológico de doença administrado por via subcutânea para o tratamento da artrite reumatoide, doença de Crohn, Colite ulcerosa, hidradenite supurativa entre outras doenças crónicas debilitantes mediadas pelo fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ). Foi originalmente lançado pela Abbvie® nos EUA e aprovado em 2002 pela FDA e em 2003 pela EMA. Este medicamento é frequentemente conhecido como Humira®. É produzido por tecnologia de ADN recombinante usando um sistema de expressão em células de mamíferos. Este medicamento está disponível em forma de seringa pré-cheia e em forma de caneta conveniente para doses subcutâneas em autoadministração.<sup>30,31</sup>

Existem vários biossimilares do adalimumab. Adalimumab-atto foi o primeiro biossimilar de adalimumab aprovado pela FDA em 2016. Adalimumab-adaz foi aprovado pela FDA em 31 de outubro de 2018. Outros biossimilares incluem adalimumab-fkjp - que foi aprovado em julho de 2022, adalimumab-bwwd - que foi aprovado em agosto de 2022 -, e adalimumab-aacf - que foi aprovado em outubro de 2023. Também está disponível um biossimilar comercializado como Hyrimoz, uma formulação de alta concentração de adalimumab.<sup>30,31</sup>

## Mecanismo de ação

O adalimumab liga-se com especificidade ao fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e inibe a sua interação com os recetores de TNF da superfície celular p55 e p75. O adalimumab também promove a lise de células superficiais que expressam o fator de necrose tumoral in vitro quando na presença de complemento. O adalimumab não se liga nem inativa a linfotoxina (fator de necrose tumoral beta). O TNF é uma citocina natural que desempenha um papel nas respostas inflamatórias e imunológicas normais. Níveis aumentados de TNF são encontrados no líquido sinovial articular de pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante e desempenham um papel fundamental na inflamação patológica e destruição articular que são as principais complicações dessas doenças. Níveis aumentados de TNF também são medidos em placas de psoríase. Na psoríase em placas, o tratamento com adalimumab pode diminuir a espessura epidérmica e a infiltração de células inflamatórias. A relação entre esta farmacodinâmica e os mecanismos pelos quais o adalimumab atinge os seus efeitos clínicos não é conhecida. Além disso, o adalimumab altera as respostas biológicas que são induzidas/reguladas pelo TNF, incluindo alterações nos níveis de moléculas de adesão responsáveis pela migração de leucócitos durante a inflamação.<sup>30,32</sup>

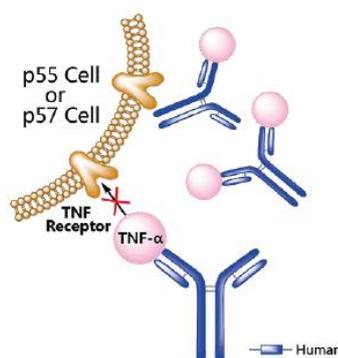


Fig. 5 – Mecanismo de ação Adalimumab (Adaptado de 25)

## Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção

A concentração sérica máxima (C<sub>max</sub>) e o tempo para atingir a concentração máxima (T<sub>max</sub>) foram de 4,7 ± 1,6 µg/mL e 131 ± 56 horas, respetivamente, após uma administração subcutânea única de 40 mg de adalimumab a indivíduos adultos saudáveis. A biodisponibilidade absoluta média de adalimumab estimada a partir de três estudos clínicos após uma dose subcutânea única de 40 mg de adalimumab foi de 64%. A farmacocinética do adalimumab mostrou um padrão linear no intervalo de doses de 0,5 a 10,0 mg/kg após uma dose intravenosa única.<sup>32</sup>

A metabolização do adalimumab não é conhecida, sabendo-se apenas que provavelmente será removido do organismo por um mecanismo de opsonização através do sistema reticuloendotelial. O tempo de semi-vida médio foi de aproximadamente 2 semanas, variando de 10 a 20 dias entre os estudos.<sup>17</sup>

A farmacocinética de dose única de adalimumab em pacientes com Artrite Reumatóide (AR) foi determinada em vários estudos com doses intravenosas variando de 0,25 a 10 mg/kg. A depuração sistêmica do adalimumab é de aproximadamente 12 mL/h. Em estudos de longo prazo com doses superiores a dois anos, não houve evidência de alterações na depuração ao longo do tempo em pacientes com AR.<sup>16,32</sup>

Alguns estudos indicam que o adalimumab pode diminuir os níveis de factor de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) em doentes com doenças inflamatórias. Ao reduzir a concentração sérica de TNF- $\alpha$ , o adalimumab elimina o efeito inibitório do TNF- $\alpha$  na expressão das isoenzimas CYP450 aumentando a depuração de qualquer medicamento metabolizado por esta via, como são exemplo a duloxetina e a pregabalina. Ao duplicar a dose de ambos os medicamentos, as suas concentrações terapêuticas foram atingidas quando a atividade aumentada do CYP450 foi compensada. Qualquer medicamento que é metabolizado por esta estrutura enzimática pode ser afetado por estes mAbs.<sup>27</sup>

## Interações

O adalimumab foi o primeiro mAb recombinante totalmente humanizado. No entanto, com monoterapia, as ADAs para o adalimumab podem ocorrer em 20% a 38% dos doentes. Com a coadministração de MTX, a percentagem de doentes que desenvolvem ADAs é reduzida para 7% a 12%, com uma maior redução da depuração após doses múltiplas. Estes resultados estão correlacionados com uma diminuição da resposta imunogénica.<sup>27</sup>

O mecanismo mais plausível para a redução da ADA contra o adalimumab é o efeito do metotrexato (MTX) na imunogenicidade do adalimumab.

No entanto, outra explicação provável baseia-se na capacidade do MTX para suprimir o recetor de alta afinidade para a fração Fc das IgG (CD64) em monócitos, mas não em FcRn, tal como outros medicamentos imunossupressores. Alguns autores correlacionaram a diminuição da expressão de CD64 com a diminuição significativa da eliminação do adalimumab quando o MTX foi administrado semanalmente. De forma semelhante, a azatioprina e a 5-mercaptopurina também afetaram a eliminação do adalimumab.<sup>10,27</sup>

**TABLE 4** Clinical studies in which a therapeutic protein (TP) exposure was monitored for changes when a small molecule drug (SMD) was coadministered.

TP	TP modality	Target	SM	Population	Measure of difference	Reference
Infliximab	mAb	TNF $\alpha$	Methotrexate	Rheumatoid arthritis	30% Decreased clearance of TP in combo	[79]
Adalimumab	mAb	TNF $\alpha$	Methotrexate	Rheumatoid arthritis	1.8 Median trough TP combo/TP mono	[77]
Golimumab	mAb	TNF $\alpha$	Methotrexate	Rheumatoid arthritis	1.4 Trough TP combo/TP mono	[78]
Rituximab	mAb	CD20	Ibrutinib	CLL/SLL	2-3 Mean trough TP combo/TP mono	[81]
Olaratumab	mAb	PDGFR $\alpha$	Doxorubicin paclitaxel/ carboplatin	Soft tissue sarcoma	No difference in model derived CL or V1 between mono or combo therapy	[82]

CLL, chronic lymphocytic leukemia; SLL, small lymphocytic lymphoma; PDGFR $\alpha$ , platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$ .

Fig.6 – Estudos envolvendo medicamentos biológicos e medicamentos tradicionais (Adaptado de 10)

## Benefícios e Limitações da Imunoterapia

A Imunoterapia surge na terapêutica oncológica e de doenças autoimunes como uma alternativa segura e eficaz às terapêuticas convencionais como a quimioterapia, radioterapia e corticoterapia. Contudo, apesar dos múltiplos benefícios associados a estas terapias existem ainda algumas limitações à sua utilização.<sup>33</sup>

As vantagens da Imunoterapia são várias, mas em primeiro lugar o facto de esta ser uma terapia dirigida com elevada especificidade confere-lhe a vantagem de poder reconhecer e eliminar especificamente células tumorais, comparativamente à quimioterapia que não possui essa capacidade, assim como modificar a resposta imunológica no caso das doenças autoimunes, efeito que a corticoterapia não produz. Uma grande panóplia de imunoterapias com mecanismos de ação diversos encontra-se atualmente aprovada para o tratamento de múltiplos tipos de doenças crónicas. De facto, esta veio preencher vazios terapêuticos existentes.

Também, devido ao seu mecanismo de ação, a ativação do sistema imunitário permite que sejam obtidas respostas robustas e duradoras com estes tratamentos. Por fim, a possibilidade de combinação entre si e com outras terapêuticas e o facto de serem registados menos efeitos adversos do que com as terapias convencionais, somam mais pontos a favor da Imunoterapia.<sup>33</sup>

As principais limitações apresentadas pelas imunoterapias são as taxas de resposta variáveis aos tratamentos, pois nem todos os doentes respondem adequadamente aos mesmos, pelo que se torna relevante seleccionar os doentes que possam beneficiar desta terapêutica pela deteção de biomarcadores preditivos de resposta. As reações adversas e as interações medicamentosas, abordadas anteriormente, também carecem de especial atenção pela necessidade de vigiar os doentes para o seu eventual desenvolvimento.

Outras desvantagens são ainda os custos elevados associados a estas terapias inovadoras e complexas, assim como, as resistências que podem surgir a qualquer momento e a eficácia limitada em alguns tipos de cancro ou doenças autoimunes. Não obstante, os benefícios apresentados pela Imunoterapia superam as suas eventuais limitações, e futuramente a otimização desta terapêutica é essencial para que mais doentes possam beneficiar dela.<sup>34</sup>

## Conclusões

Nas últimas décadas, o uso de medicamentos biológicos, especialmente anticorpos monoclonais, experimentou um aumento exponencial. Assim como a combinação com pequenas moléculas também têm aumentado. Como resultado, os relatos sobre as potenciais reações adversas entre produtos biológicos e os fármacos de pequenas moléculas aumentaram. Com base nos dados disponíveis, pode-se concluir que os fármacos de pequenas moléculas como vítimas é geralmente explicado por modulação das enzimas do citocromo P450, seja por estados de doença, como infecção e inflamação, ou por tratamento medicamentoso do estado de doença. Interações fármaco-fármaco de proteínas terapêuticas com anticorpos monoclonais como vítimas em vários casos são provavelmente causadas por aumento da imunogenicidade ou da modulação do alvo do anticorpo monoclonal através de um fármaco de pequenas moléculas ou outro medicamento biológico. Na maioria das situações, as interações fármaco-fármaco resultantes são relativamente pequenos e não requerem ajuste de dose. Em apoio a esta afirmação, vários estudos dedicados de Interações fármaco-fármaco com proteínas terapêuticas com imuno-moduladores foram realizados e nenhum DDI clinicamente significativo foi identificado para o qual fosse necessário ajuste de dose.

Embora a compreensão do mecanismo das interações fármaco-fármaco, incluindo medicamentos biológicos, tenha aumentado, as previsões quantitativas prospectivas ainda precisam de investigação e verificação experimental.

Ao contrário dos fármacos de pequenas moléculas, isto deve-se principalmente à ausência de sistemas de ensaio *in vitro* preditivos que sejam representativos do estado da doença, uma compreensão limitada da biologia da doença ou do mecanismo de atuação das proteínas terapêuticas. Este último torna a geração e aplicação de modelos farmacocinéticos um desafio. Não se sabe se a administração concomitante de outros medicamentos com estas terapias poderá resultar em interações fármaco-fármaco, para essa conclusão será, no entanto, necessária mais investigação nesta área.

À medida que mais e mais combinações terapêuticas emergentes são utilizadas na prática clínica especialmente aquelas que podem causar libertação significativa de citocinas inflamatórias, como terapêutica com proteínas imune estimulantes e terapia com células CAR-T, é possível que possa existir impacto no metabolismo dos fármacos de pequenas moléculas e de outras moléculas. Será necessário compreender até que ponto as interações medicamentosas serão uma questão de importância clínica. Porque a causa subjacente das interações medicamentosas na maioria dos casos poderá estar relacionada com o estado da doença. Os ensaios clínicos para avaliar o risco de interações fármaco-fármaco, precisam de ser realizados em pacientes.

Devido às dificuldades do desenvolvimento de ensaios clínicos nesta área será necessário desenvolver estratégias de farmacocinética populacional previamente projetadas para avaliar o risco destas interações.

Em relação ao adalimumab, e após a pesquisa efetuada é possível afirmar que à data existem alguns dados de como é feita a sua transformação e excreção no organismo, sendo assim pode concluir-se a existência de interações fármaco-fármaco mediadas indiretamente pelo citocromo P450. São necessários, no entanto mais estudos que envolvam preferencialmente, os fármacos sintéticos mais usados em doenças como a Artrite Reumatóide ou a Doença de Crohn, de forma a avaliar de forma mais robusta a existem de interações fármaco-fármaco.

Caminha-se para a era da terapêutica individualizada, associada a um novo conceito – farmacogenética – que será auxiliada por metodologias como a monitorização terapêutica proativa. Os clínicos devem dotar-se de toda e mais completa informação, de modo a ponderar de forma consciente todos os riscos e benefícios, por forma a tomar as melhores opções relativas ao tratamento a implementar, tendo sempre

em conta o papel fulcral que o doente deverá ter nesse processo. Quanto ao farmacêutico, é responsável por assegurar que o doente, é possuidor de toda a informação necessária ao sucesso da gestão da sua doença, devendo adotar por isso uma postura proativa, disponível e dotada de conhecimento.

## **Perspetivas Futuras da Utilização da Imunoterapia**

Como tem vindo a ser abordado ao longo desta monografia, a Imunoterapia é uma estratégia terapêutica inovadora e promissora para o tratamento de várias doenças. No entanto, esta precisa de ser otimizada para poder atingir todo o seu potencial. Para tal, é necessário melhorar a eficácia e minimizar a toxicidade da mesma, a fim de a tornar a alternativa terapêutica de eleição num maior número de doenças. Espera-se assim que a investigação nesta área culmine na identificação de novos biomarcadores preditivos de resposta e mais alvos terapêuticos, para que possam ser desenvolvidas imunoterapias cada vez mais eficazes e seguras.<sup>34</sup>

Caminhamos para uma era de medicina de precisão da qual a Imunoterapia indubitavelmente faz parte, pela sua utilização em regimes terapêuticos personalizados com base na assinatura molecular de cada patologia. A substituição da corticoterapia e da quimioterapia pela imunoterapia em ainda mais primeiras linhas terapêuticas é também uma previsão para o futuro. O desenvolvimento de combinações terapêuticas únicas será também fulcral para potenciar a eficácia das imunoterapias. Em suma, o futuro da Imunoterapia adivinha-se brilhante com o desenvolvimento de novas imunoterapias, com a maximização de todo o seu potencial terapêutico através da investigação constante, para que cada vez mais esta seja uma estratégia terapêutica de relevo no tratamento.<sup>34</sup>

O futuro desta terapêutica passará pela sua otimização, através da identificação de biomarcadores preditivos de resposta, para que possam ser selecionados os doentes que eventualmente venham a beneficiar deste tratamento; identificação de mecanismos de resistência e como os superar e desenvolvimento de estratégias de melhoria do perfil de toxicidade e de gestão das interações medicamentosas e reações adversas associadas aos tratamentos.

## Bibliografia

1. Cristina Lacerda Jacomini, L. & Antonio da Silva, N. *ARTIGO DE REVISÃO Interações Medicamentosas: Uma Contribuição Para o Uso Racional de Imunossuppressores Sintéticos e Biológicos*. *Rev Bras Reumatol* vol. 51 [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (2011).
2. Cascorbi, I. Drug Interactions—Principles, Examples and Clinical Consequences. *Dtsch Arztebl Int* **109**, 546–556 (2012).
3. Bertsche, T. *et al.* Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. *Intensive Care Med* **36**, 665–672 (2010).
4. Hartmann, B., Czock, D. & Keller, F. Arzneimitteltherapie bei patienten mit chronischem nierenversagen. *Deutsches Arzteblatt* vol. 107 647–656 Preprint at <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0647> (2010).
5. Schuler, J. *et al.* Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr* **120**, 733–741 (2008).
6. Brown CH. Overview of drug interactions. *US Pharm.* **25(5)**, HS3–HS30 (2000).
7. Gabay, M. & Spencer, S. H. *Drug Interactions: Scientific and Clinical Principles*.
8. de Andrade Santos, T. N. G. *et al.* Prevalence of clinically manifested drug interactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* vol. 15 Preprint at <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235353> (2020).
9. Coutant, D. E. *et al.* Therapeutic Protein Drug Interactions: A White Paper From the International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development. *Clin Pharmacol Ther* **113**, 1185–1198 (2023).
10. Liu, L., Evers, R. & Montgomery, D. Protein drug-drug interactions for therapeutic modalities. in *Identification and Quantification of Drugs, Metabolites, Drug Metabolizing Enzymes, and Transporters* 387–416 (Elsevier, 2020). doi:10.1016/b978-0-12-820018-6.00013-2.
11. Magro L, Moretti U & Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 83–94 (2012).
12. Jing, X., Ji, P., Schrieber, S. J., Fletcher, E. P. & Sahajwalla, C. Update on Therapeutic Protein–Drug Interaction: Information in Labeling. *Clinical Pharmacokinetics* vol. 59 25–36 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00810-z> (2020).
13. Berglund, E. G., Stader, F., Benkali, K. & Shetty, K. *Drug Interactions with Therapeutic Proteins, Regulatory Expectations and Modeling and Simulation Approaches*. [www.certara.com](http://www.certara.com).
14. <https://www.bioredbrasil.com.br>. (2024). [Consultado em outubro 2024]
15. Catarina Silva, A. & Lobo, S. J. *Autoras Para Correspondência: Medicamentos Biológicos-Exemplos Aprovados Em Portugal Biological Medicines-Examples Approved in Portugal*.

16. <https://go.drugbank.com>. (2024). [Consultado em outubro 2024]
17. Mahmood, I. & Green, M. D. Drug interaction studies of therapeutic proteins or monoclonal antibodies. *Journal of Clinical Pharmacology* vol. 47 1540–1554 Preprint at <https://doi.org/10.1177/0091270007308616> (2007).
18. Audi, E. A., Flávia, E. & Pussi, D. Isoenzimas do CYP450 e biotransformação de fármacos. *Acta Scientiarum* **22**, 599–604 (2000).
19. White, C. M., Sicignano, D. J. & Smith, K. Impact of Interferons and Biological Drug Inhibitors of IL-2 and IL-6 on Small-Molecule Drug Metabolism Through the Cytochrome P450 System. *Annals of Pharmacotherapy* vol. 56 170–180 Preprint at <https://doi.org/10.1177/10600280211022281> (2022).
20. Zanger, U. M. & Schwab, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics* vol. 138 103–141 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007> (2013).
21. Lynch, T. & Price, A. *The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects*. [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp). (2007).
22. Zhao, M. *et al.* Cytochrome p450 enzymes and drug metabolism in humans. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 22 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms222312808> (2021).
23. Elbarbry, F. A., Marfleet, T. & Shoker, A. S. Drug-drug interactions with immunosuppressive agents: Review of the in vitro functional assays and role of cytochrome P450 enzymes. *Transplantation* vol. 85 1222–1229 Preprint at <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31816fc03b> (2008).
24. Seitz, K. & Zhou, H. Pharmacokinetic drug-drug interaction potentials for therapeutic monoclonal antibodies: Reality check. *Journal of Clinical Pharmacology* vol. 47 1104–1118 Preprint at <https://doi.org/10.1177/0091270007306958> (2007).
25. Aronson, J. K. Classifying drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology* vol. 58 343–344 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02244.x> (2004).
26. drug interactions biopharmaceuticals ppt.
27. Cavaco, M. & Goncalves, J. Interactions Between Therapeutic Proteins and Small Molecules: The Shared Role of Perpetrators and Victims. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* vol. 102 649–661 Preprint at <https://doi.org/10.1002/cpt.605> (2017).
28. Fda & Cder. *Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins | Guidance for Industry*. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugsand/or> (2023).
29. Van Haarst, A. & Paglialunga, S. *Perpetrator or Victim: Evaluating Therapeutic Proteins in Drug-Drug Interaction Studies White Paper Series: Drug-Drug Interaction Study Specialists-Part 1*. <https://www.fda.gov/regulatory->

30. Bartelds, G. M. *et al.* Clinical response to adalimumab: Relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **66**, 921–926 (2007).
31. West, R. L. *et al.* Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* **28**, 1122–1126 (2008).
32. CHMP. *ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO*.
33. Tan, S., Li, D. & Zhu, X. Cancer immunotherapy: Pros, cons and beyond. *Biomedicine and Pharmacotherapy* vol. 124 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109821> (2020).
34. Lee Ventola, C. *Cancer Immunotherapy, Part 3: Challenges and Future Trends*. vol. 42 (2017).

# Anexos

## Anexo 1

**TABLE 2** Clinical studies in which a therapeutic protein (TP) was tested for effects on small molecule drugs (SMDs).

TP	TP modality	Target	Population	SM	AUC <sub>int</sub> geometric mean ratio <sup>a</sup> (90% CI)	Timepoint post-TP treatment	Reference
PEG-IFN α2a	Small protein		Healthy subjects	Theophylline	1.24 (1.05–1.47)	22 days following 4 doses every 7 days	[47]
				Tolbutamide	No change <sup>1</sup>		
				Mephenytoin	No change <sup>1</sup>		
				Debrisoquine	No change <sup>1</sup>		
				Dapsone	No change <sup>1</sup>		
Tocilizumab	mAb	IL-6R	Rheumatoid arthritis	Simvastatin	0.43 (0.34–0.55) <sup>2</sup>	1 weeks	[48]
					0.61 (0.47–0.78) <sup>2</sup>	5 weeks	
Sarilumab	mAb	IL-6R	Rheumatoid arthritis	Simvastatin	0.547 (0.472–0.633)	7 days	[49]
Sirukumab	mAb	IL-6	Rheumatoid arthritis	Caffeine	1.34 (0.84–2.15)	3 weeks	[50]
				S-warfarin	0.82 (0.73–0.92)		
				Omeprazole	0.59 (0.34–1.02)		
				Midazolam	0.65 (0.47–0.89)		
Denosumab	mAb	RANKL	Osteoporosis	Midazolam	1.02 (0.96–1.09)	16 days	[51]
Dupilumab	mAb	IL-4 receptor α	Atopic dermatitis	Caffeine	1.12 (0.87–1.45) <sup>2</sup>	36 days	[52]
				S-warfarin	0.90 (0.83–0.98) <sup>2</sup>		
				Omeprazole	1.00 (0.83–1.12) <sup>2</sup>		
				Metoprolol	1.29 (1.10–1.51) <sup>2</sup>		
				Midazolam	0.98 (0.87–1.09) <sup>2</sup>		
Daclizumab	mAb	IL-2R	Multiple sclerosis	Caffeine	1.03 (0.93–1.14) <sup>2</sup>	7 days after 3rd dose of TP Q4 weeks	[53]
				S-warfarin	1.00 (0.95–1.06)		
				Omeprazole	1.00 (0.88–1.13)		
				Dextromethorphan	1.01 (0.76–1.34) <sup>3</sup>		
				Midazolam	1.01 (0.89–1.15)		
Tildrakizumab	mAb	IL-23p19	Psoriasis	Caffeine	1.14 (1.01–1.28)	57 days	[54]
				S-warfarin	1.07 (0.98–1.17)		
				Omeprazole	0.96 (0.77–1.19)		
				Dextromethorphan	1.20 (1.00–1.45)		
				Midazolam	1.11 (0.94–1.32)		
Risankizumab	mAb	IL-23p19	Psoriasis	Caffeine	1.03 (0.90–1.19)	7 days after 4th dose of TP Q4 weeks	[55]
				S-warfarin	0.93 (0.90–0.97)		
				Omeprazole	0.94 (0.82–1.07)		
				Metoprolol	1.01 (0.92–1.10)		
				Midazolam	1.01 (0.94–1.09)		
Secukinumab	mAb	IL-17A	Psoriasis	Midazolam	0.97 (0.85–1.09)	7 days after 5th dose of TP Q1 weeks	[56]
Belatacept	CTLA-4-IgG1 Fc fusion	CD80 and CD86 on antigen-presenting cells	Prevention of transplant rejection	Caffeine	1.002 (0.914–1.098)	7 days	[57]
				Losartan	1.016 (0.938–1.101)		
				Omeprazole	1.227 (1.093–1.379)		
				Dextromethorphan	1.031 (0.885–1.200)		
				Midazolam	0.968 (0.892–1.049)		
Exenatide	GLP-1 peptide	GLP1-R	Healthy subjects	Acetaminophen	AUC (0–12 h)	1 h	[58]
					0.77		
					Tmax sevenfold later		

Caffeine and theophylline are substrates of CYP1A2; losartan, tolbutamide, and S-warfarin are substrates of CYP2C9; omeprazole and mephenytoin are substrates of CYP2C19; dextromethorphan, metoprolol, and debrisoquine are substrates of CYP2D6; midazolam and dapsone are substrates of CYP3A4, simvastatin and its active metabolite simvastatin acid are a substrate of CYP3A4 and OATP1B1.  
1: mean effect ratio not calculated; 2: AUClast; 3: 12-h urine dextromethorphan to dextrophan ratio.

Liu, L., Evers, R. & Montgomery, D. Protein drug-drug interactions for therapeutic modalities. in *Identification and Quantification of Drugs, Metabolites, Drug Metabolizing Enzymes, and Transporters*

## Anexo 2

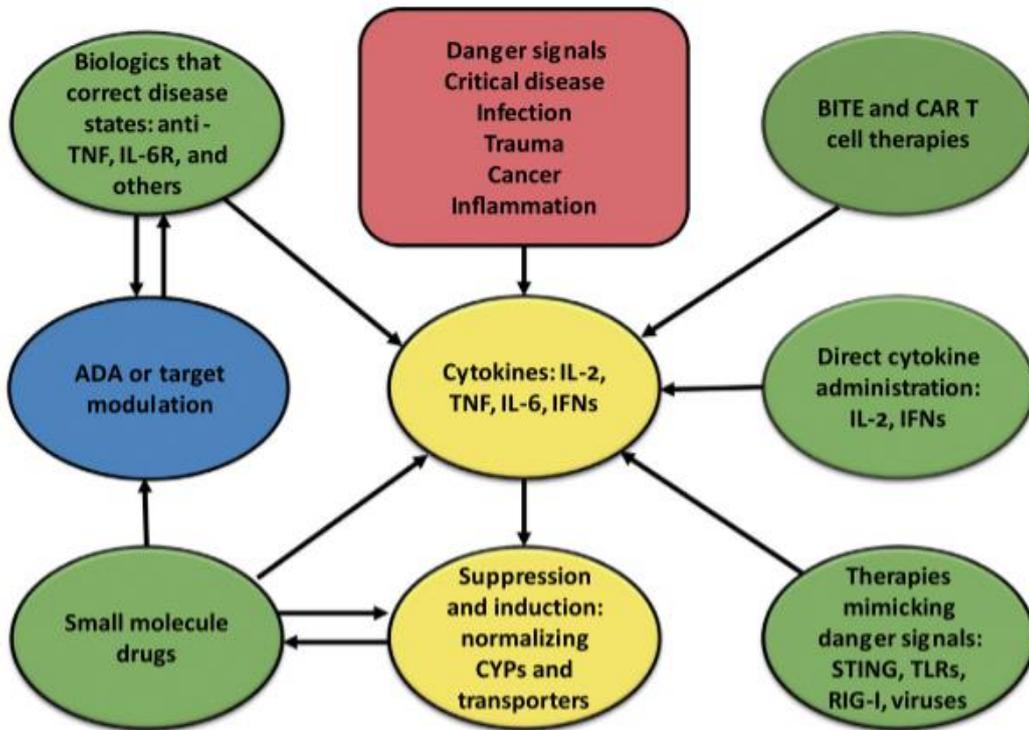


Fig. 7 – Potenciais DDI para diferentes esquemas terapêuticos.

Os ovos verdes representam diferentes esquemas terapêuticos. Para um impacto da DDI nas SMDs, a maioria, senão todas, são mediadas por processos inflamatórios. As citocinas que modulam as atividades das enzimas CYP ou transportadores de fármacos. Para um impacto da DDI no TP, a maioria é feito através imunogenicidade ou modulação alvo.

Liu, L., Evers, R. & Montgomery, D. Protein drug-drug interactions for therapeutic modalities. in *Identification and Quantification of Drugs, Metabolites, Drug Metabolizing Enzymes, and Transporters*