

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Medicamentos Biológicos e Doenças Autoimunes

O presente e o futuro

Rita Dinis Mineiro

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Medicamentos Biológicos e Doenças Autoimunes

O presente e o futuro

Rita Dinis Mineiro

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia

Orientadora: Professora Doutora Maria Henriques Ribeiro

2017

Resumo

Os medicamentos biológicos são fármacos cuja principal característica é o facto de serem obtidos ou derivados de organismos vivos. Pertencem a um grupo de fármacos que são utilizados como diagnóstico, prevenção e tratamento de algumas doenças, apresentando vantagens significativas na melhoria da qualidade de vida dos doentes, no restabelecimento de funções afetadas e na prevenção de danos que possam ser causados pelas doenças. No entanto, muitas vezes o acesso dos doentes a estes tratamentos é limitado, fruto do seu elevado custo.

A utilização destes medicamentos no tratamento de várias doenças está a expandir-se rapidamente, sendo que as doenças autoimunes, foco deste trabalho, não são exceção. Devido ao contínuo estudo e compreensão da patogénese das doenças, o conhecimento de novos alvos terapêuticos aumenta. O prognóstico para os doentes com estas patologias afigura-se positivo, na medida em que os tratamentos por via dos medicamentos biológicos melhorou na última década e se preveem novas melhorias no futuro.

Neste trabalho, fizemos uma revisão bibliográfica sobre algumas doenças autoimunes (artrite reumatóide, lúpus eritematoso, psoríase, esclerose múltipla, doença de Crohn e colite ulcerosa), os seus tratamentos convencionais e alternativas em termos de terapêuticas biológicas, aprovadas pela Agência Europeia do Medicamento. Concluimos ainda que existem vários ensaios clínicos em que Portugal participa, quer no sentido de se obterem mais informações sobre os fármacos já existentes, quer no sentido de estudar novos medicamentos biológicos.

O mercado destes medicamentos está a alargar-se apesar do seu elevado custo, com muitas empresas farmacêuticas a revelar interesse na investigação, no desenvolvimento e na produção, uma vez que, de uma maneira geral, a sua vasta utilização compensa os investimentos feitos. Algumas delas, recentemente, têm também apostado na investigação que proporcione respostas para doenças antes não atendidas.

Palavras-chave

Medicamentos biológicos; biotecnologia; medicamentos sintéticos; método do hibridoma; *phage display*; artrite reumatóide; lúpus eritematoso; psoríase; esclerose múltipla; doença de Crohn; colite ulcerosa

Abstract

Biological medicines are pharmacy drugs whose main characteristic is the fact that they are obtained or derived from living organisms. They belong to a group of pharmacy drugs that are used for the diagnosis, prevention and treatment of some diseases, with significant advantages in improving the patients' quality of life, restoring affected functions and preventing the damage that may be caused by diseases. However, patients' access to these treatments is often limited due to their high cost.

The use of these medicines in the treatment of several diseases is expanding rapidly, and autoimmune diseases, the focus of this thesis, are no exception. Due to the continuing study and the understanding of the pathogenesis of diseases, the knowledge of new therapeutic targets is increasing. The prognosis for patients with these pathologies seems to be positive, since the treatments through biological medicines have improved in the last decade and other new improvements are expected in the future.

In this work, we have carried out a bibliographic review on some autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, lupus erythematosus, psoriasis, multiple sclerosis, Crohn's disease and ulcerative colitis), their conventional treatments and alternative ones, in terms of biological therapies, approved by *European Medicines Agency*. We also concluded that there are several clinical trials which Portugal is participating in, either to obtain more information on the medicines that already exist or to study new biological ones.

The market for these medicines is expanding and, despite their high cost, many pharmaceutical companies are showing an interest in the research, development and production, since their increasing use often compensates for the investments made. Some of those companies have recently focused on research that may give answers to previously unmet diseases.

Keywords:

Biologic medicines; biotechnology, synthetic medicines; hybridoma technology; *phage display*; rheumatoid arthritis; lupus erythematosus; psoriasis; multiple sclerosis; Crohn's disease; ulcerative colitis.

ÍNDICE GERAL

1. Introdução.....	8
Objetivo da dissertação	9
2. Metodologia	9
3. Resultados e Discussão	10
3.1. O que são Medicamentos Biológicos	10
Medicamentos biológicos e medicamentos sintéticos.....	10
3.2. Biotecnologia e engenharia genética.....	13
3.3. Medicamentos biológicos.....	16
3.3.1. Terapêutica Proteica	16
3.3.1.1. Hormonas (Insulina, hormona do crescimento)	16
3.3.1.2. Citocinas (Interferões e interleucinas).....	16
3.3.1.3. Fatores de crescimento hematopoiético (eritropoetina)	17
3.3.1.4. Fatores de coagulação sanguínea recombinantes	17
3.3.1.5. Anticoagulantes (Heparinas)	17
3.3.1.6. Trombolíticos	18
3.3.1.7. Anticorpos	18
Anticorpos policlonais.....	18
Anticorpos monoclonais: quiméricos, humanizados e humanos	19
Fragmentos de anticorpos.....	22
3.3.1.8. Proteínas de fusão.....	23
3.3.2. Métodos de produção de anticorpos	23
3.3.2.1. Método do hibridoma	23
3.3.2.2. <i>Phage display</i>	25
3.4. Medicamentos biológicos: desafios	26
3.4.1. Instabilidade	26
3.4.2. Formulação.....	27
3.4.3. Imunogenicidade	27
3.4.4. Tempo de semi-vida	28
3.5. Medicamentos Biossimilares.....	28
3.6. Medicamentos biológicos nas doenças autoimunes	30
3.6.1. Artrite Reumatoide	30

3.6.1.1. Tratamento convencional	31
3.6.1.2. Medicamentos biológicos.....	31
3.6.1.3. O futuro dos medicamentos biológicos na Artrite Reumatoide	38
3.6.2. Lúpus Eritematoso.....	39
3.6.2.1. Tratamento convencional	40
3.6.2.2. Medicamentos biológicos.....	40
3.6.2.3. O futuro dos medicamentos biológicos no lúpus eritematoso.....	41
3.6.3. Psoríase.....	41
3.6.3.1. Tratamento convencional	43
3.6.3.2. Medicamentos biológicos.....	44
3.6.3.3. O futuro dos medicamentos biológicos na Psoríase	47
3.6.4. Esclerose Múltipla.....	47
3.6.4.1. Tratamento convencional	48
3.6.4.2. Medicamentos biológicos.....	49
3.6.4.3. O futuro dos medicamentos biológicos na Esclerose Múltipla	51
3.6.5. Doença de Crohn	52
3.6.5.1. Tratamento convencional	52
3.6.5.2. Medicamentos biológicos.....	54
3.6.5.3. O futuro dos medicamentos biológicos na Doença de Crohn	56
3.6.6. Colite ulcerosa.....	57
3.6.6.1. Tratamento convencional	57
3.6.6.2. Medicamentos biológicos.....	58
3.6.6.3. O futuro dos medicamentos biológicos na colite ulcerosa	59
3.7. O mercado dos medicamentos biológicos	60
4. Conclusão	67
5. Referências bibliográficas	68

INDÍCE DE FIGURAS

Figura 1: Aplicações da biotecnologia.....	13
Figura 2: Evolução da biotecnologia e da engenharia genética.....	15
Figura 3: Anticorpos monoclonais.....	20
Figura 4: Exemplos de estruturas de anticorpos anti TNF- α	21
Figura 5: Método do Hibridoma.	24
Figura 6: <i>Phage display</i>	26
Figura 7: Número de Medicamentos biológicos aprovados nos EUA e na União Europeia até 2013.....	61
Figura 8: Número de medicamentos biológicos aprovados na Europa, EUA e outros países entre 2010 e 2013.	62
Figura 9: % de Mabs aprovados no total de produtos biofarmacêuticos aprovados, nos períodos indicados.....	63
Figura 10: Valor de vendas anuais de medicamentos biológicos (Vendas dos top 10 e vendas totais) entre 2010 e 2013.	64

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Diferenças entre medicamentos sintéticos e medicamentos biológicos.....	11
Tabela 2: Exemplos de medicamentos biológicos, seu sistema de produção e indicações terapêuticas.	12
Tabela 3: Exemplos de anticorpos monoclonais usados em terapêutica.	21
Tabela 4: Exemplos de mecanismos de ação de 3 anticorpos monoclonais e de uma proteína de fusão.	22
Tabela 5: Os 20 medicamentos biológicos mais vendidos em 2013.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN- Ácido desoxirribonucleico

CHO- Células de Ovário de Hamster Chinês

CU- Colite ulcerosa

CTLA4- Linfócito T citotóxico associado a antígeno-4

DMARDs - Fármacos modificadores da evolução da doença reumatismal

EM- Esclerose múltipla

EMA - Agência Europeia do Medicamento

ESR- *Erythrocyte sedimentation rate* (taxa de sedimentação dos eritrócitos)

HAT- Hipoxantina, aminopeterina, timidina

HGPRT- Hipoxantina- guanina fosforibosiltransferase

HVJ- *Hemagglutinating virus of Japan* (Vírus Sendai)

ICC- Insuficiência Cardíaca Congestiva

IL- Interleucina

LES- Lúpus eritematoso sistémico

Mabs- *Monoclonal antibodies* (Anticorpos monoclonais)

MTX- Metotrexato

NK- Células *natural killer*

PCR- proteína c-reativa

PEG- Polietilenoglicol

VEGF-Via do fator de crescimento endotelial vascular

TNF- *Tumoral necrosis factor* (Fator de necrose tumoral)

EM- Esclerose múltipla

MBP- Proteína básica de mielina

1. Introdução

Ao longo de todo o século XX verificou-se uma enorme evolução no campo da saúde, que se repercutiu na redução acentuada da mortalidade infantil, no aumento da esperança média de vida ou na erradicação de doenças. A melhoria da alimentação, das condições de vida e de higiene, o aparecimento das vacinas, dos antibióticos, os progressos na investigação científica, entre outros, proporcionaram extraordinários progressos na saúde, principalmente nos países economicamente mais desenvolvidos. Atualmente, nestas sociedades, as principais ameaças à vida ou à qualidade de vida são as doenças crónicas, nas quais se incluem as doenças auto imunes, as doenças cardiovasculares e doenças que surgem na sequência do aumento da esperança média de vida (3,7).

Foi também ao longo do século XX que se verificaram progressos enormes ao nível dos medicamentos, de uma maneira geral, e, em particular dos medicamentos biológicos, que aproveitaram o desenvolvimento das biotecnologias e contribuíram para a mudança recente do modelo de desenvolvimento de novas terapêuticas, para além das terapêuticas com medicamentos sintéticos ou químicos (3,7).

A partir de 1953, com a identificação do ADN como código genético e, 20 anos mais tarde com a descoberta da técnica do ADN recombinante, tornou-se possível a manipulação do material genético com o objetivo de identificar alvos terapêuticos e desenvolver formas de prevenção e tratamento de doenças, através da obtenção de medicamentos biológicos. Desde a década de 80 do séc. XX, multiplicaram-se as investigações para tentar encontrar alternativas ou dar respostas mais eficazes no tratamento de algumas doenças, cresceu o número de aprovações de medicamentos biológicos e expandiu-se a sua introdução nos diversos mercados, devido aos bons resultados verificados na melhoria da qualidade de vida dos doentes, na prevenção de danos crónicos causados pelas doenças e na recuperação funcional dos doentes, e também devido aos níveis de eficácia e segurança, combinados com uma maior compreensão dos mecanismos das doenças (3,7).

O impacto dos medicamentos biológicos na saúde humana transformou esta área das biotecnologias numa das mais importantes, que mais pesquisa produz e que conquista áreas de mercado cada vez maiores. Os medicamentos têm sido, normalmente, produtos de elevado valor, com um importante retorno financeiro, o que tem garantido, nos últimos 30 anos, grandes investimentos na investigação. No entanto, o tempo despendido para desenvolver um medicamento biológico, os longos períodos de testes clínicos necessários para os testar, para além do tempo que os órgãos reguladores utilizam até os aprovarem e autorizarem a sua

comercialização, implicam que o produto tenha um elevado potencial de vendas para que o investimento seja viável. Seja como for, cada vez mais novos tratamentos com base em medicamentos biológicos vão aparecendo no mercado (3,7).

Objetivo da dissertação

O presente trabalho procura clarificar o conceito de biofármaco, os princípios biológicos, biotecnológicos e de engenharia genética nos quais assenta a sua produção, alguns tipos de medicamentos biológicos e suas características. Posteriormente, pretende fazer uma revisão sobre os tratamentos de algumas doenças autoimunes, com destaque para as terapias com medicamentos biológicos, e procura responder à questão sobre o futuro dos medicamentos biológicos no tratamento dessas doenças. Por fim procura-se avaliar dados sobre o mercado destes medicamentos nas últimas décadas.

2. Metodologia

Na realização deste trabalho, foram consultadas fontes de informação, em idioma português e inglês, direcionadas para os objetivos do mesmo. Como fontes de pesquisa, publicadas desde 2003, foram utilizados livros, artigos, websites - de hospitais, INFARMED, EMA, de indústrias farmacêuticas, institutos e sociedades das várias doenças e artigos científicos pesquisados no motor de busca *Google scholar, nature e pubmed*.

3. Resultados e Discussão

3.1. O que são Medicamentos Biológicos

Medicamentos biológicos e medicamentos sintéticos

Os medicamentos biológicos, ou também chamados de biofármacos, vieram revolucionar a indústria farmacêutica, sendo atualmente a sua maior fonte de inovação. A produção destes medicamentos deve-se aos grandes progressos verificados no conhecimento científico acerca dos processos biológicos, durante o século XX, o que proporcionou uma maior compreensão acerca de uma série de fenômenos e conduziu ao desenvolvimento de novas tecnologias que introduziram alterações radicais na descoberta de soluções para inúmeras doenças, até então não tratadas eficazmente com as terapias tradicionais (1,2).

Dentro das soluções mais relevantes encontram-se, por exemplo, o caso de tratamentos para doenças crônicas como o cancro (ex. cancro colorretal, o cancro da mama e do pulmão), doenças autoimunes e inflamatórias (ex. artrite reumatoide, psoríase, lúpus eritematoso, doença de Crohn, colite ulcerosa, esclerose múltipla), doenças endócrinas (ex. diabetes mellitus tipo I e II), doenças hematológicas (ex. hemofilia), hepatites e insuficiência renal crônica, e para doenças de condições agudas, como o tromboembolismo, infarto do miocárdio e derrame cerebral (1,2).

As descobertas científicas acerca dos processos biológicos revelaram que os organismos são constituídos por vários tipos de células que têm funções específicas e que as funções das células são realizadas por proteínas diferentes sendo que o ADN controla os processos celulares ao definir as proteínas que devem ser produzidas e quais as quantidades. Apesar de terem funções diferentes, as células são muito idênticas quanto à sua composição e aos processos que utilizam, pelo que é possível que outras células de outros organismos vivos possam fazer a leitura e a implementação das especificações e informações do ADN de uma célula de outro organismo (3).

A biotecnologia permite a intervenção nestes processos biológicos através da produção de medicamentos que são substâncias produzidas por células vivas (bactérias, leveduras e células de mamíferos), geralmente geneticamente modificadas (4) por processos biotecnológicos, ao contrário dos medicamentos sintéticos que são produzidos por síntese química (5). Estes processos biotecnológicos consistem na “seleção e clonagem de um gene, num vetor que é transferido para uma célula hospedeira, ocorrendo, posteriormente, os processos de cultura celular, fermentação, purificação e, finalmente, a formulação e ampliação de escala” (6).

Na generalidade, estes medicamentos são proteínas, constituídos por moléculas grandes, muito complexas (compostas por milhares de átomos), instáveis e imunogénicos, sendo que, no seu fabrico, não são reproduzidas cópias idênticas, devido ao facto de serem produzidos por sistemas vivos. Também por este motivo, estes medicamentos são muito sensíveis pois, pequenas alterações nas condições de produção como variações de nutrientes ou no ambiente e condições de crescimento podem provocar diferenças consideráveis no produto final e suas características (4,7). Ao contrário, os medicamentos sintéticos são moléculas pequenas, mais simples e estáveis e, conseqüentemente, a sua imunogenicidade é também menor. Estas, quanto ao fabrico, podem ser reproduzidas idênticamente. Na tabela I distinguem-se as principais diferenças entre os medicamentos biológicos e os medicamentos sintéticos (1,5).

Tabela 1: Diferenças entre medicamentos sintéticos e medicamentos biológicos. Conteúdo adaptado das referências (1,5).

	<i>Medicamentos sintéticos</i>	<i>Medicamentos biológicos</i>
<i>Moléculas</i>	Pequenas	Grandes
<i>Estrutura</i>	Simple	Complexas
<i>Estabilidade</i>	Estáveis	Instáveis Muito sensíveis
<i>Caracterização</i>	Simple e completa	Difícil e incompleta
<i>Produção</i>	Previsível Produzido por processo químico	Variável Produzidos por sistemas vivos Não é possível realizar cópias idênticas
<i>Patentes</i>	Geralmente única	Múltiplas
<i>Imunogenicidade</i>	Imunogenicidade baixa e pouco frequente	Imunogenicidade elevada e frequente

O grupo dos medicamentos biológicos é muito diverso, dele fazendo parte por exemplo hormonas, fatores de crescimento e de crescimento hematopoiético, fatores de coagulação sanguínea recombinantes, enzimas capazes de dissolver coágulos, anticoagulantes, vacinas, proteínas de fusão e anticorpos monoclonais (2,5).

Na tabela II encontram-se discriminadas algumas classes destes medicamentos e alguns exemplos ilustrativos para cada uma das mesmas. Algumas das terapias biológicas que foram descobertas podem ser usadas em mais de uma doença no entanto, outras são utilizadas especificamente no tratamento de uma só doença.

A administração destes medicamentos deve ser realizada por via parentérica (subcutânea, intramuscular, endovenosa ou por inalação) pois, pelo facto de serem macromoléculas, se administrados por via oral, ou não são absorvidos ou são instáveis e “digeridos” no trato gastrointestinal (1).

Tabela 2: Exemplos de medicamentos biológicos, seu sistema de produção e indicações terapêuticas. Conteúdo adaptado de (2,8)

<i>Classes de medicamentos biológicos</i>	<i>Medicamentos biológicos</i>	<i>Sistema de Produção</i>	<i>Indicações terapêuticas</i>
Hormonas	Insulina	Cultura de células de levedura / <i>E.Coli</i>	Diabetes
	Hormona de crescimento	Cultura de <i>E.Coli</i>	Nanismo
	Hormona folículo estimulante	Cultura de células de mamífero	Infertilidade, anovulação
	Glucagon	Levedura	Hipoglicemia
Interferões e interleucinas	Interferão α	Cultura de células <i>E.Coli</i>	Hepatites B e C, Linfoma não-Hodgkin, algumas formas de leucemia e carcinoma renal
	Interferão β	Cultura de células de mamífero	Esclerose Múltipla
	Interleucina 2	Cultura de células <i>E.Coli</i>	Carcinoma renal, melanoma metastático, prevenção da trombocitopenia
Fatores de crescimento	Eritropoietina	Cultura de células de mamíferos	Doenças Crónico-degenerativas Anemias causadas por quimioterapia
Fatores de coagulação sanguínea recombinantes	Fator VIII	Cultura de células de mamífero	Hemofilia A
	Fator IX	Cultura de células de mamífero	Hemofilia B
	Fator VIIa	Cultura de células de mamífero	Certas formas de hemofilia
Vacinas	Anti-Hepatite B	Cultura de células de levedura	Imunização contra hepatite B
	Anti-Hepatite A	Cultura de células de levedura	Imunização contra hepatite A

3.2. Biotecnologia e engenharia genética

O conceito biotecnologia foi utilizado pela primeira vez em 1919 pelo engenheiro húngaro Karl Ereky (7). No entanto, “apesar de o termo ser novo, o princípio é muito antigo” (9). Na sua essência, consiste em qualquer processo que usa organismos vivos, ou parte deles, para produzir ou modificar compostos úteis (10). Na história da humanidade este processo começou a ser utilizado na produção de vinho, cerveja e pão através da fermentação da uva e do trigo por leveduras. Só muito mais tarde, já no séc. XIX, Louis Pasteur demonstra a associação destes processos de fermentação com a intervenção de microrganismos (9).

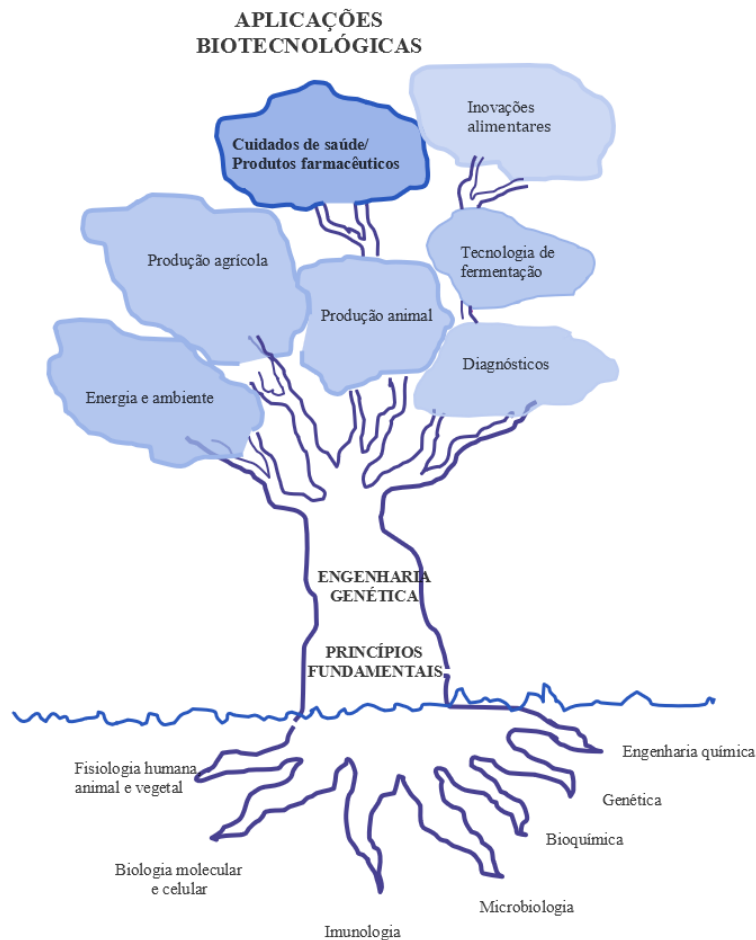


Figura 1: Aplicações da biotecnologia. Figura adaptada da referência (11)

Com a evolução da ciência em diversos setores surgem vários contributos para o desenvolvimento da biotecnologia aplicável em diversas áreas, proporcionando o aumento de benefícios ambientais, sociais e económicos, entre eles a área dos cuidados de saúde e da produção de produtos farmacêuticos (fig. 1).

Os primeiros passos importantes dados, ainda no século XIX, têm a ver com o uso de polipeptídeos, proteínas ou glicoproteínas como agentes terapêuticos, em humanos, por Pasteur que, em 1885, administrou soro a um menino de 9 anos, que tinha sido mordido por um cão raivoso. Em 1922, Banting e Best extraíram insulina do tecido pancreático animal e em 1958 Raben utilizou a hormona do crescimento humano obtida da hipófise de cadáver para tratar um rapaz de 17 anos. A partir de 1953, com a identificação do ADN como código genético e, 20 anos mais tarde com a descoberta da técnica do ADN recombinante, por Stanley Cohen e Herbert Boyer, tornou-se possível a manipulação do material genético com a finalidade de obter produtos terapêuticos (medicamentos biológicos) (1,2).

Todas estas descobertas contribuíram para o desenvolvimento da engenharia genética que resulta da conjugação das ciências naturais e das ciências da engenharia com vista ao fabrico biotecnológico de produtos farmacêuticos. É especificamente a engenharia genética que permite movimentar a informação genética entre cromossomas, incluindo um grupo de técnicas “para localizar o gene desejado, isolando-o, e depois movendo-o para o genoma de outra célula (célula hospedeira) ou organismo para produzir uma proteína desejada”(8). Baseadas em processos de engenharia genética, são diversas as biotecnologias das quais resultam os medicamentos biológicos, entre as quais técnicas de ADN recombinante e dos anticorpos monoclonais.

A insulina recombinante humana foi o primeiro medicamento biológico desenvolvido pela engenharia genética em 1982, numa cultura de bactérias *Escherichia Coli* geneticamente modificadas. Na produção de proteínas simples, as células bacterianas são frequentemente usadas como hospedeiras. Já proteínas mais complexas, como os anticorpos monoclonais, que necessitam de um processamento (glicosilação), são produzidas em células hospedeiras de mamíferos, sendo as mais utilizadas as células do ovário de hamster chinês (1, 2). Na figura 2, podem observar-se marcos históricos relevantes ao nível da biotecnologia e origem dos medicamentos biológicos.

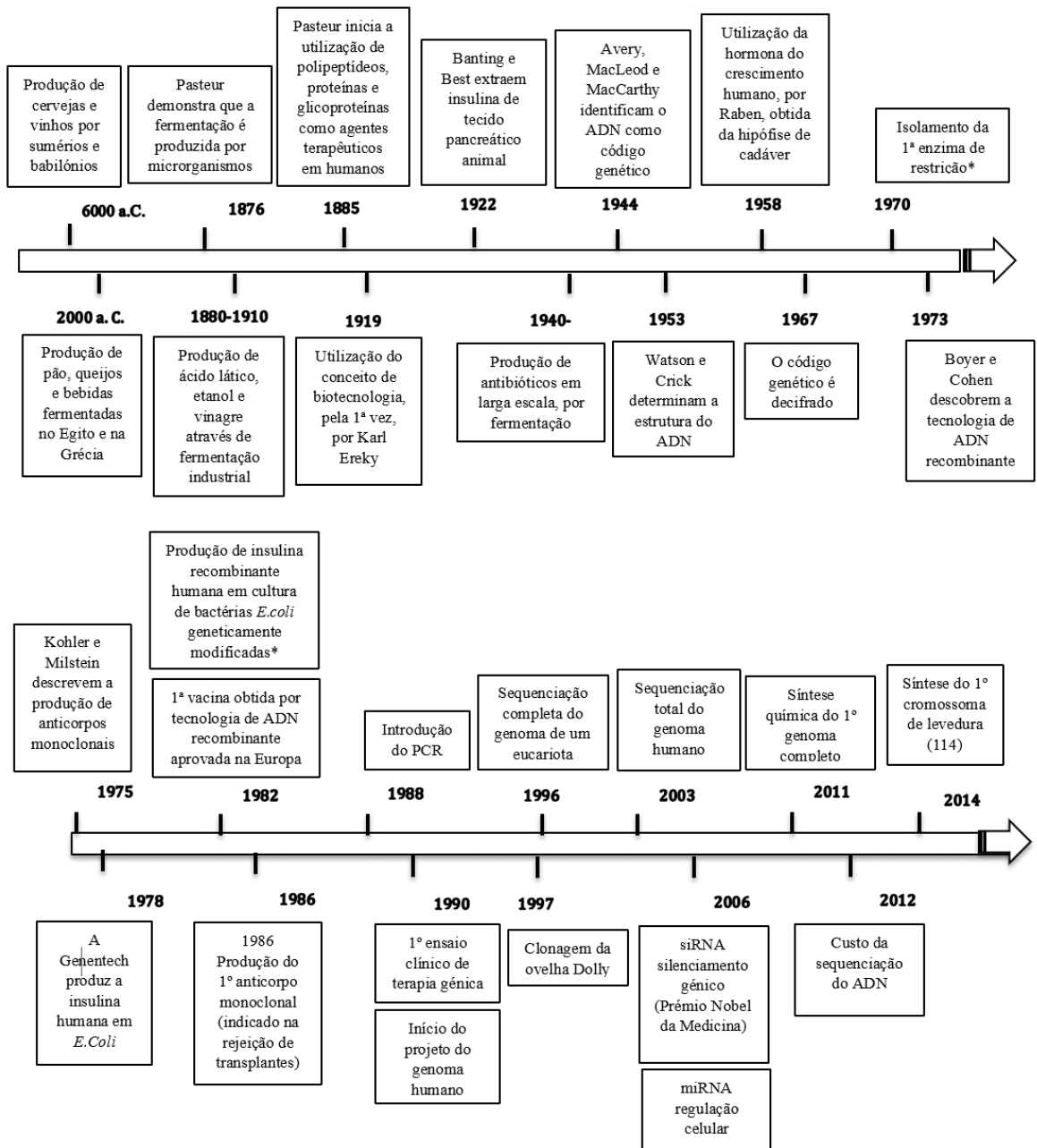


Figura 2: Evolução da biotecnologia e da engenharia genética. Conteúdo adaptado das referências (1,9,12,13)

3.3. Medicamentos biológicos

3.3.1. Terapêutica Proteica

As proteínas terapêuticas recombinantes, usadas como medicamentos biológicos, podem ser de 1ª ou de 2ª geração. No 1º caso, a sequência de aminoácidos é idêntica à das proteínas naturais, no 2º caso, as proteínas resultam de uma alteração na sequência de aminoácidos cujo objetivo é variar o pico de atividade biológica do produto, modificar o seu tempo de semivida ou alterar a sua imunogenicidade (7).

As proteínas terapêuticas podem ser utilizadas ou como terapia de substituição ou em grandes quantidades. Como terapia de substituição, as proteínas recombinantes são usadas para substituir ou suplementar uma proteína que exista em déficit ou que esteja alterada no organismo. Este é o caso da insulina, que nos doentes diabéticos é administrada para compensar as pequenas quantidades produzidas pelo pâncreas. Quando administradas em grandes quantidades, funcionam para eliminar um processo que possa conduzir a uma doença ou trauma, como é o caso dos fibrinolíticos que, quando administrados em grandes doses, dissolvem coágulos sanguíneos, evitando a ocorrência de ataques cardíacos (8).

As proteínas terapêuticas representam um tipo de medicamento biológico e são uma classe de fármacos que permitem o tratamento de doenças que não são tratadas adequadamente com fármacos de moléculas pequenas convencionais.

3.3.1.1. Hormonas (Insulina, hormona do crescimento)

A insulina humana veio resolver o problema da imunogenicidade resultante das insulinas extraídas de pâncreas de bovino e de suíno. Sendo a 1ª proteína produzida pela técnica de ADN recombinante, aprovada para uso clínico, sofreu desenvolvimentos posteriores que permitiram introduzir alterações na molécula de insulina “criando formas de ação prolongada e formas de ação rápida” (1,5).

A hormona do crescimento foi a 2ª proteína recombinante produzida (em 1985) e permitiu substituir a utilização da hormona do crescimento extraída de cadáveres que além de ser insuficiente e dispendiosa, produzia efeitos neurológicos graves nos seus utilizadores (1,5).

3.3.1.2. Citocinas (Interferões e interleucinas)

Os interferões são citocinas que têm um importante papel no funcionamento do sistema imunitário. Os interferões podem ser de três tipos – α , β e γ . O interferão α foi o 3º medicamento a ser produzido, em 1986, pela técnica de ADN recombinante, sendo utilizado no tratamento

de hepatites (B e C), linfoma não-Hodgkin, algumas formas de leucemia e no carcinoma renal. O interferão β é produzido ou de uma forma não-glicosilada (em células de *E.Coli* com uma ação rápida) ou de uma forma glicosilada (em células CHO com efeito mais lento). É utilizado no tratamento esclerose múltipla. O interferão γ é produzido por técnica de ADN recombinante em células de *E.Coli*, tal como o interferão α e são utilizados no tratamento da doença granulomatosa crónica (1,5).

As interleucinas são uma família de substâncias que têm uma função fulcral no sistema imunitário. São produzidas através da técnica ADN recombinante em células de *E.Coli*. A IL-2 é utilizada no tratamento do carcinoma renal e do melanoma metastático, a IL-11 para prevenir a trombocitopenia em doentes que fazem quimioterapia (1,5).

3.3.1.3. Fatores de crescimento hematopoiético (eritropoetina)

A eritropoetina é uma hormona produzida pelos rins, fundamental para a produção de glóbulos vermelhos do sangue a partir de células precursoras da medula óssea. Quando se verificam problemas renais, como uma insuficiência renal crónica, poderá verificar-se insuficiência de eritropoetina, que pode causar anemias graves. Esta hormona começou então a ser produzida pela técnica de ADN recombinante em cultura de células de mamíferos e pode ser utilizada também em doentes com doenças crónico-degenerativas ou com anemias causadas por quimioterapia (1,5).

3.3.1.4. Fatores de coagulação sanguínea recombinantes

Antes da existência do fator VIII produzido biotecnologicamente através da técnica de ADN recombinante, os doentes com hemofilia obtinham este fator através de sangue de doadores, no entanto esta prática tinha elevados riscos de contaminação. A utilização do fator VIII produzido por esta técnica tem a vantagem de ser livre de contaminação (1,5).

3.3.1.5. Anticoagulantes (Heparinas)

As heparinas são um produto biológico não proteico, utilizadas na prevenção do tromboembolismo venoso ou arterial, algumas variantes de angina e enfarte do miocárdio e tratamento de embolia pulmonar. São produzidas a nível industrial, extraindo-se a mucosa intestinal do porco, que posteriormente se purifica durante um longo processo. A enoxaparina e dalteparina (heparinas de baixo peso molecular) são obtidas pela quebra de moléculas da heparina (1,5).

3.3.1.6. Trombolíticos

Os trombolíticos são importantes no tratamento da fase aguda do enfarte de miocárdio e AVCs uma vez que permitem dissolver os trombos já formados (coágulos). O alteplase é um ativador do plasminogénio recombinante, sendo que o reteplase e o tenecteplase resultam de alterações do primeiro e têm um efeito mais prolongado (1,5).

3.3.1.7. Anticorpos

Os anticorpos, também designados por imunoglobulinas, são glicoproteínas produzidas por linfócitos B. Estas moléculas em forma de Y são constituídas por quatro cadeias polipeptídicas: duas cadeias pesadas (H) e duas cadeias leves (L), idênticas entre si. As cadeias pesadas podem ser de 5 tipos (α , μ , γ , δ e ϵ), sendo que estes vão classificar os vários tipos de imunoglobulinas em respetivamente, IgA, IgM, IgG, IgD e IgE. Já as cadeias leves existem apenas 2 tipos (κ e λ)(14).

As cadeias pesadas são maiores e são constituídas por 3 regiões constantes (CH1, CH2 e CH3) e uma região variável, enquanto as cadeias leves são mais pequenas e constituídas por uma região variável e uma região constante (CL e VL). As cadeias leves e pesadas estão ligadas entre si por ligações não covalentes e dissulfeto, e as cadeias pesadas estão unidas entre si, igualmente, por pontes dissulfeto (14,15).

As extremidades amino das cadeias leves e pesadas possuem uma sequência de aminoácidos que varia entre anticorpos – regiões VL e VH, respetivamente. Dentro destas regiões observam-se zonas de maior variabilidade ainda – regiões hipervariáveis, que contactam com o antigénio – regiões determinantes da complementaridade (CDR) (8,14,15).

Laboratorialmente as imunoglobulinas podem ser clivadas proteoliticamente em duas zonas funcionais – duas regiões Fab (fragment antigen binding) e uma região Fc (fragment crystallizable). A região Fab tem na sua constituição o local de ligação ao antigénio e a região Fc contem a maior parte da região constante das cadeias pesadas e é um fator importante na eficácia dos anticorpos terapêuticos uma vez que lhes proporciona um maior tempo de semivida na corrente sanguínea (8,14,15).

Anticorpos policlonais

Os anticorpos policlonais correspondem a uma mistura de imunoglobulinas de estruturas diferentes, produzidos por diferentes linfócitos B que se ligam a diferentes epítomos do antigénio, possuindo algum grau de heterogeneidade (8).

Anticorpos monoclonais: quiméricos, humanizados e humanos

Os anticorpos monoclonais (Mab – *Monoclonal antibodies*) são produzidos a partir de uma célula mãe única (um único clone de células B). São anticorpos idênticos, específicos e puros que se ligam apenas a um epítopo de forma única (8). A especificidade dos anticorpos monoclonais tem enormes vantagens no sentido em que são excelentes ferramentas de diagnóstico, uma vez que conseguem detetar e medir com precisão pequenas quantidades de determinadas substâncias. Além disso, os anticorpos monoclonais “são capazes de direccionar um medicamento para uma célula ou tecido específico”, devido a esta seletividade, diminuindo assim os efeitos adversos “em outras células ou tecidos não alvo” (3). Tendo em conta as suas características, os anticorpos monoclonais apresentam grandes resultados em tratamentos de doenças cancerígenas, no diagnóstico de doenças infecciosas, no tratamento de rejeição de órgãos transplantados e no tratamento de doenças autoimunes (3).

Os primeiros anticorpos monoclonais produzidos eram de origem totalmente murina, no entanto a sua utilização no ser humano, deu origem a uma resposta imunitária, pelo facto de serem considerados corpos estranhos pelo organismo humano. Este facto conduzia à sua rápida eliminação do organismo, e provocava efeitos adversos (3). Para contornar esta situação e diminuir a imunogenicidade inerente, foram desenvolvidas várias abordagens, utilizando a engenharia genética, no sentido de produzir anticorpos meio rato e meio humano ou mesmo totalmente humanos. Assim, dependendo da proporção de sequências humanas na molécula final, podemos ter diferentes tipos de anticorpos. Caso o anticorpo tenha aproximadamente 70% de sequências humanas, designa-se anticorpo quimérico. Este consegue-se através “da fusão do ADN que codifica a região de ligação ao antigénio do corpo de ratinho ao ADN que codifica a região constante de um anticorpo humano” (8). Este anticorpo “aumenta em cerca de 5 vezes a meia vida plasmática e melhora a capacidade do anticorpo de ativar os mecanismos humanos de defesa” (2).

Se tivermos uma molécula quase toda de natureza humana, excetuando a região hipervariável murina (cerca de 90% humana) temos anticorpos humanizados. Estes conduzem a uma diminuição da resposta imunitária por parte do organismo humano.

Através da utilização de ratinhos transgénicos, em que é suprimida a expressão do gene de anticorpo do ratinho e substituída pela expressão do gene de anticorpo humano, podem obter-se anticorpos totalmente humanos. Estes genes que codificam para o anticorpo humano “são estáveis e são transmitidos aos descendentes dos ratinhos” (8).

Foi criada uma nomenclatura específica para os anticorpos monoclonais, sendo que o nome dos anticorpos monoclonais murino termina em “omab”, o dos anticorpos monoclonais quiméricos (33% de rato e 67% humano) terminam em “ximab”, o dos anticorpos monoclonais humanizados (5 a 10% de rato e 90 a 95% humanos) termina em “zumab” e o nome dos anticorpos monoclonais humanos termina em “umab”. A figura 3 mostra a diferença entre os quatro tipos de anticorpos (anticorpos de ratinho, murinos, humanizados e totalmente humanos) (1).

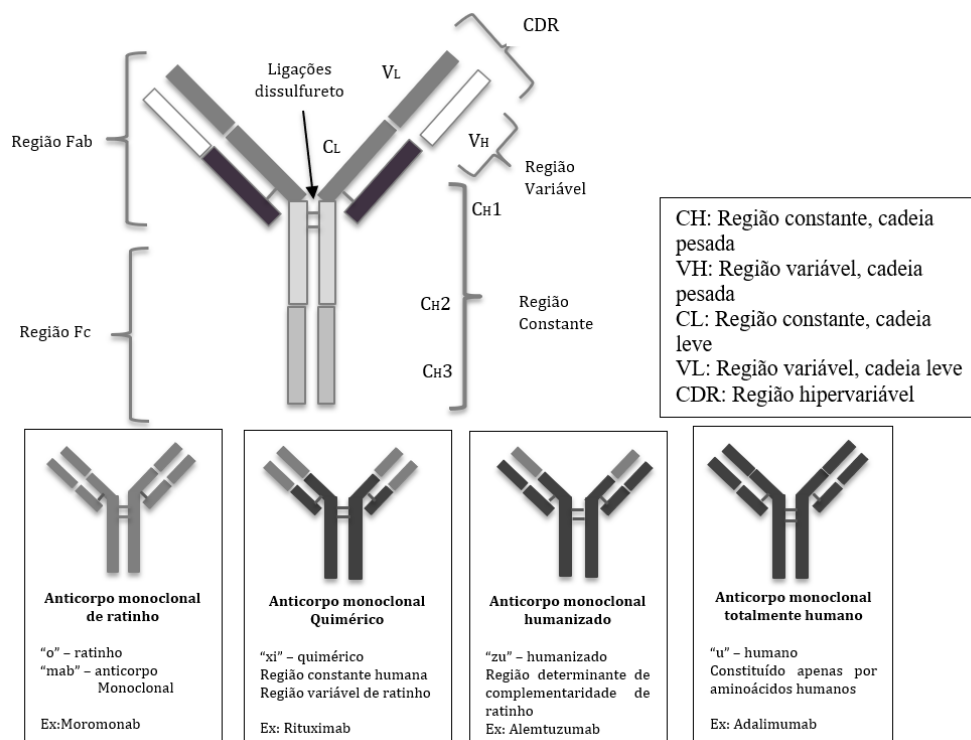


Figura 3: Anticorpos monoclonais. Figura adaptada da referência (16)

Tabela 3: Exemplos de anticorpos monoclonais usados em terapêutica. Conteúdo baseado nas referências (2,8)

<i>Anticorpo monoclonal</i>	<i>Tipo</i>	<i>Mecanismo de ação</i>	<i>Exemplos de indicações terapêuticas</i>
<i>Adalimumab</i>	Humanizado	Anti TNF- α	Artrite reumatóide
<i>Alentuzumab</i>	Humanizado	Liga-se ao CD52	Leucemia linfocítica crónica de células B
<i>Belimumab</i>	Humanizado	Inibidor do fator ativador de células B	Cancro colorretal
<i>Bevacizumab</i>	Humanizado	Anti-VEGF	Cancro colorretal
<i>Certolizumab pegol</i>	Fab humanizado peguilado	Anti TNF- α	Artrite reumatóide e Doença de Crohn
<i>Daclizumab</i>	Humanizado	Subunidade α do IL2, liga-se ao CD25	Transplantes, Esclerose múltipla
<i>Etanercept</i>	Proteína de fusão humanizada	Anti TNF- α	Artrite reumatóide
<i>Golimumab</i>	Humano	Anti TNF- α	Artrite reumatóide
<i>Infliximab</i>	Quimérico	Anti TNF- α	Artrite reumatóide, Doença de Crohn
<i>Natalizumab</i>	Humanizado	Molécula de adesão celular $\alpha 4$ integrina	Doença de Crohn, Esclerose múltipla
<i>Omalimumab</i>	Humanizado	IgE livre circulante	Asma e urticária
<i>Pentuzumab</i>	Humanizado	Liga-se ao HER-2	Cancro do ovário
<i>Rituximab</i>	Quimérico	Liga-se ao CD20	Artrite reumatoide, Linfoma não Hodgkin
<i>Tocilizumab</i>	Humanizado	Liga-se ao recetor IL-6	Artrite reumatóide
<i>Ustekinumab</i>	Humanizado	IL- 12 e IL-23	Psoríase

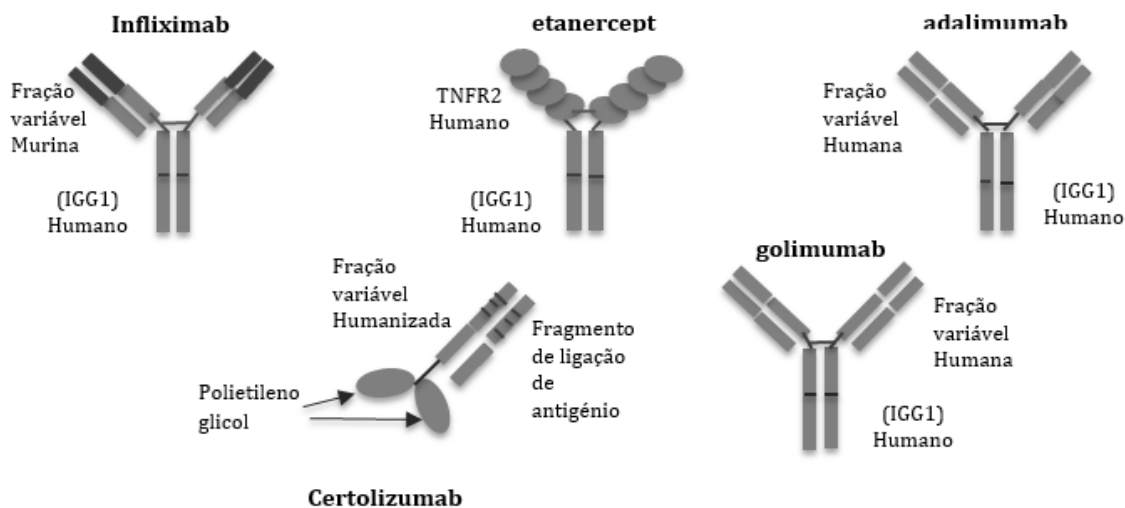
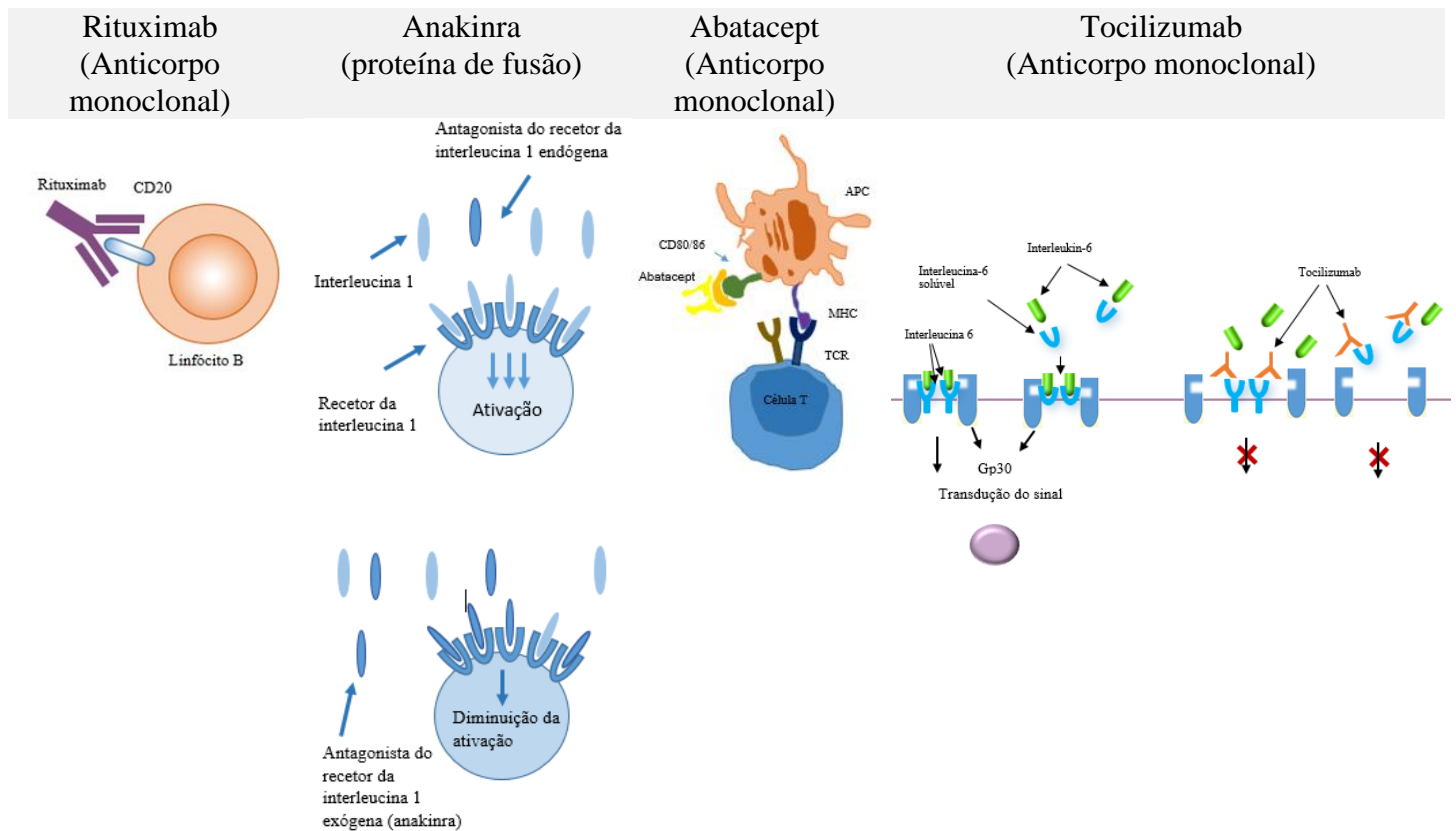


Figura 4: Exemplos de estruturas de anticorpos anti TNF- α . Figura adaptada da referência (17)

Tabela 4: Exemplos de mecanismos de ação de 3 anticorpos monoclonais e de uma proteína de fusão. Figuras adaptada das referências (18–20)



Fragmentos de anticorpos

Os fragmentos de anticorpos resultam da fragmentação de anticorpos monoclonais (moléculas grandes) e são utilizados no tratamento do cancro. Os fragmentos podem ser obtidos por clivagem proteolítica de anticorpos intactos ou de engenharia genética. Assim, moléculas como a Fab ou fragmento variável podem ser produzidas e tornar-se mais atrativas como agentes terapêuticos. Um exemplo que podemos dar é a penetração mais rápida destes fragmentos em tumores sólidos, nomeadamente os resultados de estudos que referem que um fragmento Fab demora cerca de 16 horas a percorrer um milímetro de um tumor sólido ao passo que IgGs intactas demoram mais de 50 horas a fazer o mesmo percurso (8). Assim, os fragmentos de anticorpos revelam-se mais eficazes (21).

3.3.1.8. Proteínas de fusão

As proteínas de fusão são obtidas pela junção de uma imunoglobulina humana a um domínio proteico. Este processo é desenvolvido pela engenharia genética, através do qual se remove o codão stop de uma sequência de ADN da 1ª proteína adicionando-se a sequência de ADN de uma 2ª proteína, sendo que aquando da expressão da sequência de ADN, esta é feita como que de uma única proteína se tratasse. O etanercept é um exemplo de uma proteína de fusão que combina a porção Fc de IgG humana ao recetor TNF (8).

3.3.2. Métodos de produção de anticorpos

3.3.2.1. Método do hibridoma

A tecnologia do hibridoma foi inventada em 1975 por Georges Kohler e César Milstein (22). Esta tecnologia permite a produção rápida de grandes quantidades de anticorpos monoclonais idênticos e puros, através da fusão somática de um clone de linfócitos B, proveniente de células de baço de ratinho imunizado, com células tumorais imortais, que dão origem a células de hibridoma, que possuem características de ambas as células. Esta fusão pode ser feita através da adição de reagentes de fusão tais como HVJ e PEG (2,8,23). Obtemos então, após esta fusão, três linhagens de células em cultura: os linfócitos B do baço dos ratinhos (esplenócitos), os hibridomas e células de mieloma. As células de mieloma utilizadas não expressam anticorpos, nem possuem a enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HGPRT), ao contrário das células do baço do ratinho. Colocando as três linhagens de células em meio de cultura HAT (hipoxantina, aminopeterina e timidina), conseguimos que sobrevivam apenas as células de hibridoma. Nesse meio, as células de mieloma não conseguem “produzir hipoxantina exógena essencial para a produção de purinas” (24), nem usar a “via endógena das purinas e das pirimidinas” quando são expostas a aminopeterina, ocorrendo a morte desta linhagem de células. Por outro lado, os esplenócitos acabam por morrer, uma vez que eles não crescem “indefinidamente” devido ao seu “tempo médio de vida limitado”(24). Já as células de hibridoma, são capazes de crescer indefinidamente, são clonadas e é verificada a capacidade de produção de anticorpos por estas células. Além disso são realizados “extensos testes para garantir a especificidade” dos mesmos (24).

Os anticorpos monoclonais produzidos através da tecnologia do hibridoma são utilizados como medicamentos biológicos contribuindo para um grande desenvolvimento em áreas tão distintas como a imunologia, a oncologia ou as doenças infecciosas.

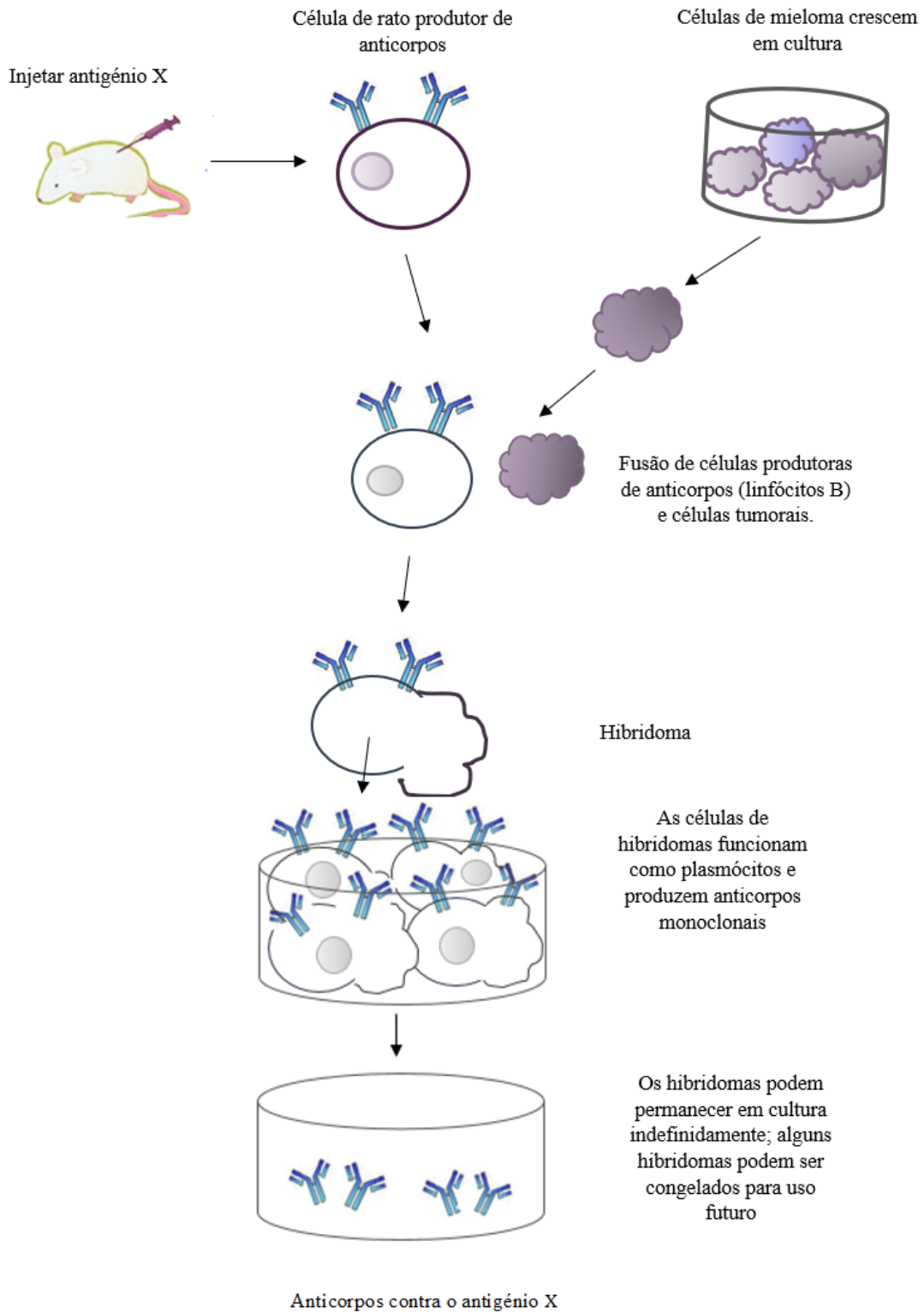


Figura 5: Método do Hibridoma. Figura adaptada da referência (8)

3.3.2.2. *Phage display*

A tecnologia do *Phage display* é uma técnica que permite gerar uma biblioteca de genes e conseqüentemente produtos que são capazes de se ligar a uma molécula alvo de interesse. As bibliotecas de genes/cDNA que codificam para estes produtos, são obtidas a partir de fontes animais (ratos, coelhos, etc) ou de humanos, sendo que podem ser geradas dois tipos de bibliotecas - as imunológicas e as não imunológicas. As bibliotecas imunológicas “são obtidas por clonagem de sequências que codificam anticorpos ou fragmentos de anticorpos derivadas de linfócitos B (usualmente de baços) de doadores previamente imunizados com o antigénio alvo” (25) e as bibliotecas não imunes “são produzidas de forma semelhante, mas usando linfócitos B de doadores não imunizados como fonte de genes de anticorpos”, sendo que esta segunda abordagem torna-se necessária se, por exemplo, devido a questões éticas, não for possível a imunização inicial com o antígeno de interesse (25,26).

Os genes de interesse são então inseridos num fago (bacteriófago) juntamente com um dos genes que codificam para uma das proteínas do seu revestimento (pIII, pIV ou pVIII). Este “fago” (bacteriófago) é incubado em E.Coli e vai-se replicar, havendo uma expressão do gene de fusão e a sua ligação na superfície do fago. Posteriormente ocorre um processo de screening para identificar os fagos que codificam para a proteína de interesse, que usualmente é conseguida por um processo de biopanning que consiste na ligação de fagos ao antígeno (imobilizado), lavagem, eluição e reamplificação dos fagos. O processo de eluição, consiste na passagem da biblioteca sobre moléculas alvo imobilizadas e é realizado geralmente em coluna através da redução do pH do tampão de eluição ou através da inclusão de um ligado competitivo, sendo que este pode ser posteriormente repassado sobre a coluna de afinidade para isolar aqueles que se ligam ao ligando imobilizado com a maior especificidade/afinidade (geralmente são necessários três ou quatro ciclos para obter anticorpos específicos e com alta afinidade) (25,26).

Por fim, o gene do fago que codifica a proteína de interesse pode ser excisado do genoma do fago por técnicas de biologia molecular, sendo incorporado “num sistema de expressão microbiano, animal ou transgénico apropriado, facilitando a produção em grande escala do produto do gene” (25).

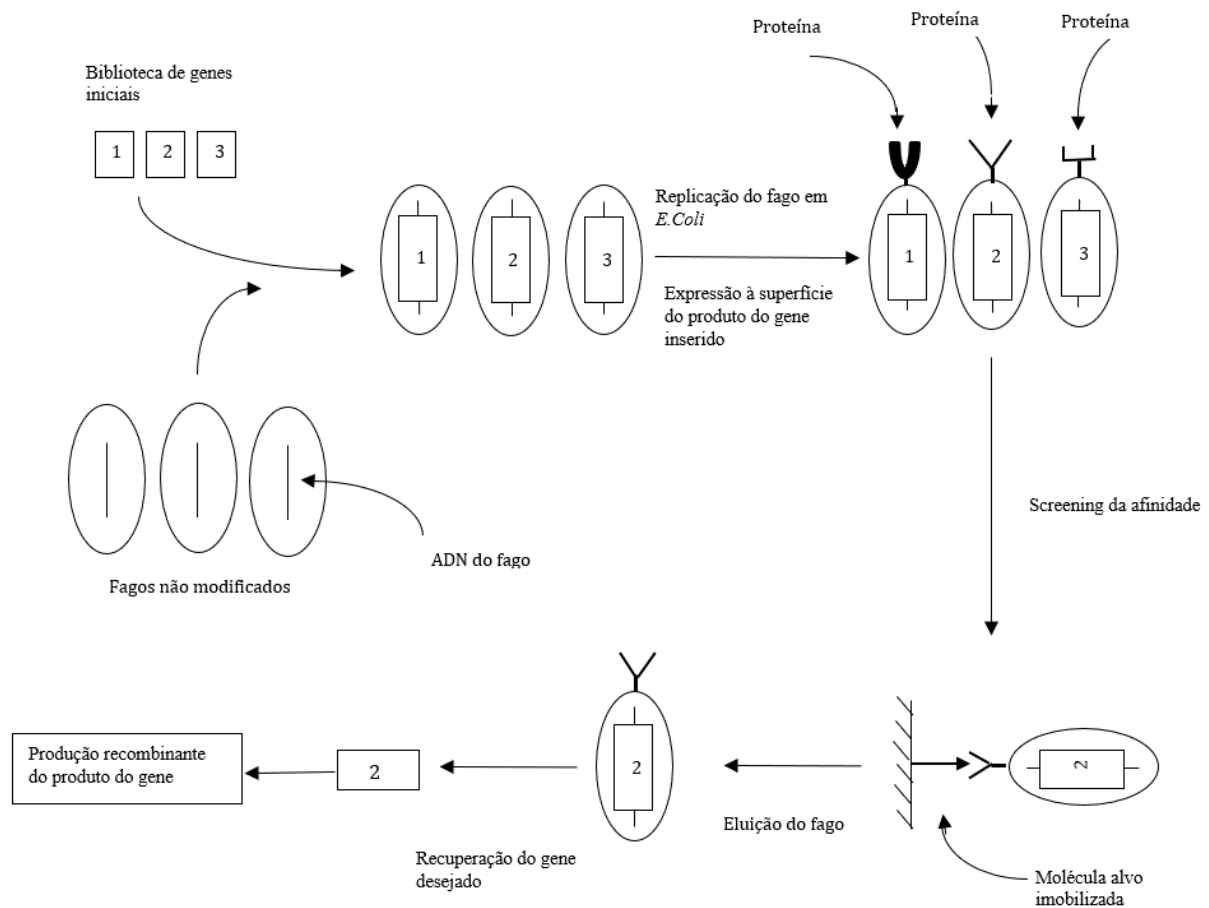


Figura 6: *Phage display*. Figura adaptada da referência (25)

3.4. Medicamentos biológicos: desafios

Os medicamentos biológicos representam um importante impacto na saúde da população uma vez que significam uma inovação e alternativa de tratamento para doenças mais complexas, no entanto existem alguns obstáculos que constituem desafios a ultrapassar, relacionados com a sua instabilidade, formulação, imunogenicidade, modificações pós traducionais e tempo de semi-vida (7).

3.4.1. Instabilidade

As proteínas são constituídas por uma estrutura primária caracterizada por ligações peptídicas entre aminoácidos. Esta estrutura é suscetível de ser degradada e clivada por reações químicas, causando instabilidade química - “As ligações covalentes podem ser quebradas através de reações de hidrólise e a proteína pode ser clivada em duas ou mais moléculas quimicamente diferentes” (8). Já a instabilidade física está relacionada com a desnaturação

proteica (modificação da estrutura secundária, terciária ou quaternária da molécula de proteína na qual há um rompimento das pontes de hidrogênio e salinas e das interações hidrofóbicas), levando à perda da estrutura tridimensional da proteína, mantendo, no entanto, a sua estrutura primária – ligações peptídicas (8).

O rompimento destas interações da proteína leva, muitas vezes, à exposição dos resíduos de aminoácidos hidrofóbicos à água, levando, por um lado, a uma auto agregação de várias moléculas de proteína, formando um agregado que pode precipitar e, por outro lado, pode levar ao fenômeno de adsorção, em que as moléculas da proteína se fixam ao recipiente do medicamento reduzindo a sua concentração aquosa (8).

Dois tipos de desnaturação que podem ocorrer são a desnaturação mecânica (causada pela agitação) e a desnaturação térmica (que depende da temperatura, presença de água e aditivos em solução aquosa). Assim sendo, deve-se evitar agitar as soluções proteicas, uma vez que podem gerar-se bolhas de ar e as moléculas da proteína podem ficar adsorvidas à interface ar-líquido, ocorrendo mudanças na sua conformação, desnaturando e, muitas vezes, precipitam. Por outro lado, estas devem ser armazenadas em locais frescos, não devendo ser congelados, e utilizando aditivos apropriados (açúcar, glicerol e sais) (8).

3.4.2. Formulação

Uma vez que a perda da estrutura das proteínas depende muito do ambiente (solvente, pH, temperatura), deve dar-se especial atenção à formulação dos fármacos proteicos. Apesar de várias formulações de fármacos proteicos serem soluções aquosas simples, tem que se ter em conta que nem todos os produtos bio farmacêuticos podem ser armazenados no frio mais do que dois anos. Desta forma, atualmente, a maioria dos fármacos proteicos são estabilizados por liofilização, transformando a solução aquosa da proteína num sólido (pó), através da congelação seguida de uma desidratação a vácuo. Desta forma, os fármacos proteicos tem um tempo de armazenamento maior (8).

3.4.3. Imunogenicidade

Os fármacos proteicos geram uma resposta imune por parte do organismo, às moléculas de polipeptídeos ou proteínas, levando à produção de anticorpos “que se ligam às proteínas estranhas, inativando-as e formando um complexo antigénio-anticorpo, que pode levar a sérias complicações e efeitos adversos” (2).

Esta imunogenicidade pode ocorrer, por exemplo, por diferenças de sequências de aminoácidos, modificações pós traducionais ou problemas de formulação.

A diferença da sequência de aminoácidos de proteínas terapêuticas de fontes não humanas pode ser ligeiramente diferentes das proteínas humanas, o que pode gerar imunogenicidade. Para a atividade biológica de muitas proteínas é fulcral que elas sofram modificações pós traducionais daí que a proteína recombinante seja produzida numa célula hospedeira apropriada – “se uma proteína não é, por exemplo, glicosilada, da mesma forma que a proteína humana, pode não mostrar atividade biológica, mas pode ser imunogénica” (8).

Na formulação e fabrico de um fármaco proteico, tem que se ter atenção aos excipientes, uma vez que eles podem levar a uma reação imunogénica por si só, ou quando estão em combinação com o fármaco proteico. Estes excipientes devem ser bem selecionados para garantirem uma estabilidade física e química adequada ao produto (8).

3.4.4. Tempo de semi-vida

Outro desafio tem a ver com a análise de formas de prolongar a meia vida das proteínas no organismo uma vez que estas são facilmente degradadas por enzimas presentes no organismo humano. Para contornar este problema, as proteínas tem sido modificadas quimicamente através da “adição covalente de polímeros, de dextranos ou outros açucars” que visam “prolongar o tempo de circulação ou evitar imunogenicidade e toxicidade” (8).

3.5. Medicamentos Biossimilares

Medicamentos biossimilares são medicamentos “equivalentes” a medicamentos biológicos – os medicamentos biológicos de referência -, que surgiram no mercado europeu em 2006 (6), com a devida regulamentação, na legislação europeia em 2005 (27). Estes medicamentos surgiram após a expiração do período da patente do medicamento biológico de referência, o que abre espaço, no mercado, para a competitividade na comercialização destes medicamentos, por outras empresas. Em consequência, estes serão medicamentos que providenciam igualmente um aumento e melhoria da qualidade de vida, com custos inferiores e mais acessíveis para os doentes, em doenças de tratamento muito complexo e com necessidades terapêuticas concretas (6). Medicamento biossimilar não é o mesmo que medicamento genérico (28). O medicamento genérico é uma cópia de um medicamento de referência produzido quimicamente, “com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento original, de marca, que

serviu de referência” (29). Já o medicamento biossimilar, produzido a partir de células animais ou sistemas biológicos complexos, tem um grau de variabilidade natural, pois apesar de o processo de produção biológico ser essencialmente o mesmo, este é complexo assim como são complexas as substâncias biológicas utilizadas (30). Ou seja, “ao contrário das drogas de síntese química, para os biofármacos não existe possibilidade real de uma cópia idêntica, levando em consideração que duas linhagens celulares independentes, usadas para a produção não podem ser idênticas” (7).

Desde 2005, a legislação europeia regulamenta, com base científica, a produção de biossimilares, de forma que os resultados sejam de alta qualidade (30). A autorização de introdução no mercado destes medicamentos é obtida através de procedimento centralizado pela EMA - Agência Europeia do Medicamento - que os avalia de acordo com critérios rigorosos e que publica documentos normativos e informativos acerca da sua utilização, nos seus estados membros (27).

Os critérios para avaliação dos biossimilares prendem-se com a sua qualidade, segurança e eficácia, relativamente ao medicamento de referência original (6,27,30).

Os estudos de qualidade realizados prendem-se com a “caracterização de parâmetros físico-químicos e biológicos que englobam o controlo e os padrões de produção, a preparação e o processamento do produto, assim como a pureza, que deverão estar enquadradas num determinado limite estabelecido” (6). O estudo da estrutura, da conformação e da glicosilação das proteínas é importante pois estes parâmetros afetam a eficácia (os mecanismos de ação, farmacocinética e farmacodinâmica) e a segurança (imunogenicidade e os efeitos secundários) (6).

O medicamento biossimilar é utilizado para as mesmas patologias, com a mesma posologia e a mesma via de administração que o medicamento de referência (6,27,30).

3.6. Medicamentos biológicos nas doenças autoimunes

3.6.1. Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória crônica, sendo a forma mais comum de artrite. Esta doença é caracterizada por um acometimento articular, afetando frequentemente os punhos e os dedos das mãos, podendo também atingir os pés, ombros, joelhos, cotovelos, anca e coluna vertebral, através de alterações no osso, cartilagem e tendões, de diversas articulações. Esta inflamação pode afetar ocasionalmente outros órgãos, como por exemplo o coração, os pulmões, os olhos e a pele, podendo conduzir, nestes casos, a uma maior morbidade e gravidade da doença, e, segundo o *American College of Rheumatology*, diminuir entre 5 a 10 anos a expectativa de vida. Clinicamente, a doença manifesta-se por dor, rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Quando não é tratada de forma adequada pode levar à destruição articular e óssea progressiva. A prevalência da doença aumenta com a idade e afeta duas a três vezes mais as mulheres do que os homens (31–34). Estima-se que esta doença esteja presente em 0.5-1.0% da população adulta, em países desenvolvidos (31).

O mecanismo de ação da doença não é totalmente conhecido, mas fatores genéticos, ambientais e imunológicos podem influenciar o seu desencadeamento, gravidade e taxa de progressão (31–34).

A produção de autoanticorpos através de interações entre o sistema imune inato (células apresentadoras de antígenos) e o sistema adaptativo do sistema imunológico (células T CD4+ e células B) são preponderantes na patogênese da doença (34). Assim, “vários modeladores imunitários (citocinas e células efetoras) e vias de sinalização estão envolvidas na fisiopatologia da artrite reumatoide” (31).

Desta, fazem parte células T, células B e várias citocinas pró-inflamatórias. A TNF- α e a IL-6; a IL-1 e a IL-17 são das citocinas que desempenham um papel mais importante neste processo - “Estas provocam inflamação sinovial e o desenvolvimento de efeitos sistêmicos, levando à produção de proteínas de fase aguda (como a PCR), doenças cardiovasculares, anemias e osteoporose e afetam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, resultando em fadiga e depressão” (31). O influxo local de células (como células B, células T, CD4+, neutrófilos e células dendríticas ou macrófagos) que segregam elevadas quantidades de citocinas e proteases e a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), provocam a sinovite. O tecido inflamatório neoformado a partir da membrana sinovial da articulação (“pannus”) é responsável pela destruição do osso. Ocorre também a destruição da cartilagem através de enzimas segregadas pelos neutrófilos, condrócitos e sinoviócitos (31).

3.6.1.1. Tratamento convencional

O tratamento da AR pode contemplar diferentes terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas. Os tratamentos não farmacológicos são a base de tratamento para todos os doentes e incluem o exercício e o descanso, de forma equilibrada, e uma alimentação adequada, sendo a cessação tabágica também aconselhada (32,35).

Os tratamentos farmacológicos incluem a terapêutica medicamentosa e, por vezes, a cirurgia. Estes têm como objetivos atrasar a progressão de lesões articulares, funcionais e estruturais e reduzir a dor e a inflamação. Como exemplos de fármacos utilizados no tratamento da AR podemos assinalar os AINEs, os analgésicos, os corticosteroides e os DMARDS (32,35,36).

Os AINEs (ex.: ibuprofeno, diclofenac, naproxeno) são utilizados para reduzir a inflamação, aliviando os sinais e os sintomas associados a esta doença. Estes “têm um rápido início de ação, mas não alteram a progressão da doença nem a incapacidade funcional a longo prazo e podem ter toxicidade importante” (35). Os analgésicos são utilizados em doentes em que não há um controlo adequado da dor e em que se pretende reduzir a utilização, a longo prazo, de AINEs. Os corticoides (por exemplo, prednisona, a prednisolona, metilprednisolona) devem ser utilizados como terapêutica adjuvante dos DMARDS, em baixas doses, controlando os sintomas e diminuindo os danos articulares futuros (32,35,36).

Os fármacos antirreumáticos modificadores de doença, conhecidos como DMARDS, são utilizados em combinação com outros fármacos ou isoladamente na tentativa de retardar a progressão da doença, no entanto são necessárias semanas ou meses para surtirem efeitos. São exemplos destes a hidroxicloroquina, o metotrexato, sulfassalazina, azatioprina e leflunomida (32,35,36).

3.6.1.2. Medicamentos biológicos

Progressos no conhecimento da patogénese da doença permitiram conhecer novos alvos terapêuticos e dirigir a terapêutica a estes alvos celulares e moleculares (34). Surgem então os medicamentos biológicos que são utilizados, principalmente, no tratamento da AR moderada a grave, reduzindo a inflamação e diminuindo a progressão do dano das articulações. A sua utilização é mais eficaz quando associados ao metotrexato, embora possam ser utilizados em

monoterapia, quando o doente apresenta intolerância ou não apresenta resposta aos DMARDS (2,34).

No conjunto dos medicamentos biológicos utilizados na AR, podemos considerar os inibidores do TNF alfa (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab e golimumab); os bloqueadores da coestimulação das células T (abatacept); o bloqueador CD20 (rituximab); os inibidores da IL-6 (tocilizumab e sarilumab) e o inibidor da IL-1 (anakinra).

Os primeiros medicamentos biológicos aprovados e utilizados em maior escala para o tratamento da AR são os inibidores da TNF alfa, uma vez que esta citocina é preponderante na inflamação associada à doença, estando presente em grandes quantidades no soro e no líquido sinovial dos doentes. A TNF alfa leva também à produção de proteases e libertação de outras citocinas inflamatórias, daí a importância dos inibidores deste fator. Estes fármacos têm demonstrado ser eficazes na redução da progressão radiográfica nos doentes e, ensaios clínicos randomizados têm demonstrado eficácia na redução de sinais clínicos de inflamação. No entanto, não podemos concluir acerca da maior eficácia de uns relativamente aos outros. Vários ensaios clínicos demonstraram uma eficácia superior dos TNF alfa quando associados ao metotrexato (34) ou outras DMARDs sintéticas (2,34).

Infliximab

O Infliximab é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico (25% rato e 75% humano), produzido através da junção da porção de ligação ao TNF- α de um anticorpo anti-TNF resultante da exposição de camundongos ao TNF humano e da região constante de uma IgG1 humana. Este anticorpo liga-se ao TNF- α solúvel com alta afinidade e previne a sua ligação aos seus recetores em células inflamatórias. Na AR, quando associado ao metotrexato, diminui a taxa de formação de novas erosões ósseas. Além da associação com o metotrexato, pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com outros DMARDs não biológicos (37–39).

É administrado na dose de 3 mg/kg, através de injeção intravenosa, na semana 0, 2 e 6, sendo posteriormente administrado de oito em oito semanas. Poderá ainda haver a necessidade de aumentar a dose ou diminuir os intervalos entre as doses, no caso de doentes que deixem de responder à terapêutica tão bem como inicialmente (37-39).

A produção de anticorpos por parte dos doentes (7%-15%) leva a um aumento do risco de reações de infusão. Podem ocorrer reações agudas durante a infusão ou uma a duas horas após administração (podendo este tempo estender-se até 24 horas), com sintomas de erupção cutânea, prurido, febre e calafrio. Em casos em que se antecipe reações desta natureza, diminui-

se a velocidade de infusão e administra-se previamente acetaminofeno, difenidramina ou corticosteroides. Podem também ocorrer reações retardadas (24 horas a 14 dias após a administração), sendo estas raras. Tal como noutros biológicos, a ocorrência de infeções é comum (37–39).

Adalimumab

O Adalimumab é uma IgG totalmente humana, que bloqueia o TNF-alfa, inibindo a sua ligação aos recetores TNF p55 e p75 da superfície celular. Apresenta menos imunogenicidade que o infliximab, uma vez que não tem componentes de proteína que sejam estranhos ao organismo (39,40).

É um medicamento administrado a cada 14 dias, subcutaneamente na dose de 40mg, através de seringas pré-misturadas ou canetas de injeção (39,40).

As reações adversas mais frequentes prendem-se com reação no local de administração, neutropenia, trombocitopenia, cefaleias, hipercolesterolemia e infeções. As taxas de resposta ao adalimumab foram semelhantes às observadas com os outros inibidores de TNF (39,40).

Etanercept

O Etanercept é uma proteína de fusão, produzida por tecnologia de ADN recombinante a partir de uma linha celular de mamífero de ovário de hamster chinês, que resulta da fusão da porção Fc da IgG humana do tipo 1, com dois recetores solúveis do TNF- α (p75). Este inativa a atividade biológica do TNF, ligando-se a ele e inibindo competitivamente a ligação do mesmo aos seus recetores, funcionando desta forma como inibidor da ativação celular. O Etanercept é usado em monoterapia em doentes com resposta inadequada a DMARDs e ensaios clínicos demonstram que este fármaco leva a uma “redução na contagem de articulações inchadas, uma redução de marcadores bioquímicos, como por exemplo, a taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR) e a proteína C reativa (PCR), redução da rigidez e dor matinais (...) e a uma desaceleração da destruição das articulações” (39). “Quando a resposta a fármacos antirreumáticos modificadores da doença, incluindo o metotrexato, for inadequada” (39), está também indicada a associação do etanercept com o metotrexato no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave (39).

O etanercept é administrado 50 mg uma vez por semana ou 25 mg duas vezes por semana, por injeção subcutânea, sendo que o início de ação do fármaco ocorre habitualmente dentro de duas semanas. As reações adversas prendem-se com reações no local de

administração, infecções, como por exemplo infecções do trato respiratório superior, bronquite e cistite (39,41,42).

Certolizumab pegol

O certolizumab é um anticorpo humanizado peguilado, com elevada afinidade para o TNF α , constituído por um fragmento Fab ligado a duas cadeias de polietilenoglicol, que permitem um aumento do tempo de semivida deste anticorpo, tornando mais lenta a sua eliminação da circulação sanguínea e uma maior solubilidade do mesmo. A inexistência do fragmento Fc diminui o risco de citotoxicidade.

Este pode ser usado em monoterapia quando há intolerância ao metotrexato ou quando é inadequado o tratamento continuado com metotrexato, ou ainda em junção com um DMARD - Foi demonstrado que este medicamento biológico “reduz a taxa de progressão das lesões nas articulações, medida através de radiografia e leva também a uma melhoria da função física, quando administrado em associação com MTX” (43).

O Certolizumab é administrado subcutaneamente, na dose de 400 mg a cada duas semanas durante 3 ciclos seguidos. Posteriormente administra-se uma dose de manutenção (200 mg) a cada duas semanas, ou em alternativa, se houver resposta clínica, 400 mg a cada 4 semanas.

Os efeitos adversos mais comuns tem sido cefaleias, nasofaringite, diarreia e sinusite. Os efeitos adversos mais graves descritos incluem por exemplo menorragia, acidente vascular cerebral e isquémico e aumento do nível de creatinina e ureia no sangue (2,44).

Golimumab

O Golimumab é um anticorpo monoclonal, totalmente humano, que atua neutralizando o TNF-alfa. Desta forma, previne a inflamação e a destruição do osso e da cartilagem. Este pode ser usado sozinho ou em combinação com o metotrexato sendo que, em ambos os casos, contribui para a redução dos níveis séricos de “reagentes de fase aguda e biomarcadores inflamatórios” (45).

Na artrite reumatoide é administrado mensalmente na dose de 50 mg, subcutaneamente, através de uma caneta de injeção sendo que o “tempo médio para a concentração plasmática máxima de golimumab foi de 2-6 dias após uma única injeção subcutânea” (39,45).

Dentro das reações adversas mais frequentemente observadas, encontra-se a infeção do trato respiratório inferior e, dentro das reações adversas mais graves, incluem-se infeções mais

graves, doenças desmielinizantes, ICC, reações hematológicas, linfoma e leucemia (46).

Abatacept

O abatacept é uma proteína de fusão, totalmente humana, estruturalmente constituída pelo domínio extracelular CTLA4 (Linfócito T citotóxico associado a antígeno-4), ligado à porção Fc modificada da IgG1 humana, formando o complexo Ig-CTLA4 (34).

O abatacept é eficaz em terapêuticas em que não há resposta nem a antagonistas TNF-alfa nem aos DMARDS, sendo usada na AR moderada a grave em monoterapia ou associada a um DMARD. Este atua como inibidor seletivo de moléculas de co-estimulação.

Na patogênese da AR, os linfócitos T possuem um papel fundamental uma vez que a sua ativação leva a uma série de processos que levam a inflamação e destruição das articulações como a libertação de citocinas e a proliferação celular - “estudos confirmam a ampla influência do abatacept nos biomarcadores séricos e sinoviais, com reduções dos níveis de $IFN\gamma$, TNF- α , IL-6, metaloproteinases de matriz (MMP) -1 e -2, RF e outras citocinas” (18). Para que haja ativação destes é necessário, em primeiro lugar, que haja a ligação do recetor do linfócito T (TCR) ao complexo de histocompatibilidade presente na membrana da APC e que, de seguida, haja o processo de co-estimulação, sendo “este conseguido através de vários recetores transmembranares presentes nas APCs” (47). Um dos processos de co-estimulação passa pela ligação do CD80/CD86 das células apresentadoras de antígenos ao CD28 do linfócito T. Uma vez que o domínio CTLA4 do abatacept tem uma elevada afinidade para as CD80/ CD86, liga-se a estas moléculas e ocorre um bloqueio da ligação destas à CD28 (47).

A dose administrada (por perfusão intravenosa) depende do peso corporal - “dose de 500 mg nos doentes com menos de 60 kg, 750 mg nos doentes entre 60 e 100 kg e 1000 mg naqueles com mais de 100 kg. As doses seguintes devem ser administradas 2 e 4 semanas após a dose inicial, e, depois, após cada quatro semanas” (44). Infeções, náuseas, reação de infusão, hipertensão arterial e dores nos membros e costas são das reações adversas mais frequentes derivadas destes fármacos (2).

Rituximab

O rituximab um anticorpo monoclonal quimérico (humano/murino), direcionado contra uma molécula encontrada na superfície dos linfócitos B, a CD20. Esta molécula está presente nas “células pré B, células B imaturas, células B ativadas e células B de memória, não estando

presentes em células plasmáticas” (34). Os mecanismos celulares responsáveis pela morte das células B são a apoptose, citotoxicidade celular e a ativação de complemento (39).

Este fármaco é usado quando há uma falha terapêutica com os fármacos anti TNF- α , ou uma resposta inadequada ao metotrexato, em doentes com AR moderada a grave. É utilizado preferencialmente em associação com o metotrexato, podendo também ser utilizado em associação com outros DMARDs. A administração é feita através de infusão de 1000 mg em duas infusões intravenosas nos dias 1 e 15. As doses seguintes podem ser administradas a cada 24 semanas, sendo que é recomendado 100 mg intravenosas IV de metilprednisolona, 30 minutos antes de cada dose de rituximab, um anti-histamínico e um grama de paracetamol (44).

As reações adversas prendem-se com as reações infusionais, sendo que, geralmente, estas ocorrem 30 minutos a duas horas após a primeira reação transfusional e são menos severas nas infusões seguintes. Estas reações caracterizam-se por “hipotensão, febre, calafrios, erupção cutânea, inchaço (mãos, pés e face)” e “brôncoespasmo” (44). As náuseas são também bastante frequentes para quem faz este tratamento (44).

Tocilizumab

O tocilizumab é um anticorpo monoclonal recombinante, humanizado, direcionado à citocina inflamatória IL-6, uma citocina presente em níveis elevados no sangue e no líquido sinovial. Assim sendo, o tocilizumab neutraliza a ação desta citocina ao impedir a sua ligação a recetores específicos (IL-6R) - recetores solúveis e recetores de membrana. Esta citocina (IL-6) é produzida por um elevado número de células relevantes na patogénese da artrite reumatoide, sendo elas por exemplo, macrófagos, células B, células T e fibroblastos. Por outro lado, existem outras células que respondem a estas citocinas através do recetor IL-6, como os osteoclastos, células B, células T, células estaminais hematopoiéticas e os hepatócitos (34,48).

O tocilizumab é utilizado na AR moderada a grave, quando existe uma resposta inadequada a tratamento com DMARDs ou a antagonistas TNF-alfa (49).

Este fármaco pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com o metotrexato e/ou outros DMARDs (48). É ministrado por via intravenosa, a cada 4 semanas, inicialmente na dose de 4 mg/kg e posteriormente de 8 mg/kg, sendo que os resultados podem demorar até 6 a 12 semanas a ser notados.

O tocilizumab tem sido associado a reações adversas como neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, elevação das transaminases hepáticas e aumento do colesterol total e do colesterol-LDL, o que demonstra a importância da realização de exames ao sangue

regulares. O efeito adverso mais preocupante prende-se, tal como noutros medicamentos biológicos, com o risco de infeção. É recomendada a monitorização do bacilo da tuberculose e outras infeções, como as infeções fúngicas durante o tratamento com tocilizumab. Antes da terapêutica com estes fármacos o doente deve-se certificar que possui as vacinas todas em dia (44,49).

Anakinra

O anakinra é um antagonista do recetor celular humano da interleucina 1 (IL1), inibindo por competição, a ligação de IL1 ao seu recetor tipo 1 (IL-1R1). É produzido em células de *Escherichia Coli* por tecnologia de ADN recombinante e é usado em associação com o metotrexato, caso o doente não responda adequadamente ao metotrexato isoladamente.

A dose recomendada é de 100 mg, todos os dias à mesma hora, por injeção subcutânea na parte da frente da coxa ou do abdómen - os locais de administração devem alternar. Mais uma vez, como todos os biológicos, o risco de infeção é maior. Outras reações que podem ocorrer são as cefaleias, leucopenias e reações no local da injeção (prurido, vermelhidão, dor...), sendo que podem ocorrer raramente hemorragias (50). “Resultados de ensaios clínicos sugerem que este seja menos eficaz do que outros DMARDs biológicos” (39).

Sarilumab

O sarilumab é um anticorpo monoclonal produzido em células ovárias de hamster chinês através da tecnologia de ADN recombinante. Este tem como alvo a interleucina-6 (interleucina envolvida na inflamação e encontrada em níveis elevados nas articulações dos doentes com artrite reumatoide), ligando-se a esta e impedindo a sua ligação aos seus recetores, reduzindo então a inflamação. Este medicamento é usado para tratar a artrite reumatóide moderada a grave em adultos, podendo ser usado juntamente com o metotrexato ou sozinho, quando o doente apresenta intolerância ao MTX ou o tratamento com MTX é inadequado (51,52).

É utilizado quando há uma resposta inadequada a um ou mais DMARDs. A dose recomendada é 200 mg administrada sob a forma de uma injeção subcutânea, uma vez a cada 2 semanas (51,52).

Os efeitos adversos mais comuns são a neutropenia, aumento das transaminases, vermelhidão no local da injeção, trombocitopenia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, infeção das vias respiratórias superiores, infeção das vias urinárias, nasofaringite e herpes oral

(51,52).

3.6.1.3. O futuro dos medicamentos biológicos na Artrite Reumatoide

Segundo a lei 21/2014 de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho, um ensaio clínico é “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” (53).

Os doentes que participam nestes ensaios clínicos são recrutados e devem cumprir requisitos de inclusão e exclusão do protocolo do ensaio, assim como dar o seu consentimento esclarecido para fazerem parte desse estudo.

Atualmente Portugal participa em vários estudos no âmbito de diversas doenças, incluindo as autoimunes. Relativamente à artrite reumatóide, Portugal é um dos países em que estão a ser recrutados doentes para vários estudos como por exemplo o recrutamento de doentes com mais de 18 anos para um estudo multicêntrico, aleatório, duplo-cego e controlado, em indivíduos que estejam com a sintomatologia da artrite reumatoide controlada há pelo menos 6 meses, com o objetivo de “avaliar a eficácia da etanercept em monoterapia em comparação com metotrexato em monoterapia, na manutenção da remissão em indivíduos com artrite reumatóide que estavam em tratamento com etanercept mais metotrexato” (54).

Outro exemplo de estudo que se encontra em fase de recrutamento é um estudo de Fase 3 aleatório, controlado, duplo cego, para comparar o ABT-494 (upadacitinib), com o abatacept em doentes com artrite reumatóide “com dose estável de Medicamentos Antirreumáticos Modificadores de Doenças Sintéticas Convencionais (DMARDs) que têm uma resposta inadequada ou intolerância a DMARDs biológicos” (55).

Por outro lado, encontram-se ativos outros ensaios clínicos. Um deles, encontra-se em fase 3, randomizado, em dupla ocultação, e compara o ABT-494 (upadacitinib), com o placebo e com o adalimumab em indivíduos com artrite reumatóide moderada a severamente ativa, que estão numa dose estável de Metotrexato (MTX) mas que apresentam uma resposta inadequada ao mesmo (56).

Outro ensaio que igualmente se encontra ativo é um ensaio em fase 3 que avalia a longo prazo a segurança e a eficácia do sarilumab em doentes com artrite reumatóide (57).

Outro ainda, é um estudo multicêntrico e paralelo que tem o objetivo de avaliar a segurança e eficácia a longo prazo do CNTO 136 (sirukumab) em participantes “com artrite reumatóide (RA) que não respondem ao tratamento com fármacos antirreumáticos modificadores (DMARDs) ou agentes anti-TNF alfa” (58).

3.6.2. Lúpus Eritematoso

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença autoimune crónica, caracterizada por uma desregulação do sistema imunológico que leva à produção de um grupo amplo e heterogéneo de autoanticorpos – “As respostas imunes contra antígenos nucleares endógenos são características do LES. Os autoantígenos libertados por células apoptóticas são apresentados por células dendríticas às células T levando à sua ativação. As células T ativadas, por sua vez, ajudam as células B a produzir anticorpos contra estes constituintes próprios por secreção de citocinas, como interleucina 10 (IL10) e IL23 e através de moléculas de superfície celular tais como CD40L e CTLA-4” (59). Além disso, as células B podem ser estimuladas “por mecanismo independente das células T através da combinação do recetor de antígeno das células B (BCR) e a sinalização TLR” (59). Este processo causa uma inflamação sistémica que afeta diversos órgãos- incluindo a pele, as articulações, o tecido que reveste os pulmões (pleura), o coração (pericárdio), o sistema nervoso central e os rins. Assim sendo, o lúpus pode apresentar-se sob várias formas: lúpus discoide (limitado à pele), lúpus induzido por medicamentos, lúpus neonatal e lúpus sistémico (apresentação mais grave) (60).

A gravidade da doença pode variar de leve a grave sendo que, quanto à evolução, os doentes podem-se apresentar com momentos em que a doença está ativa (agudização) ou silenciosa (remissão), ou os sintomas podem manifestar-se de uma forma constante e persistente (61,62).

“O número de pessoas que têm LES, a idade de início e o risco de mortalidade variam consideravelmente entre os países” (63). No caso de Portugal, esta doença afeta 0.07% da população, sendo que em 75% dos doentes, esta tem início entre os 16 e os 49 anos. Esta doença multissistémica afeta predominantemente mulheres entre a puberdade e a menopausa (no entanto, pode também surgir em pessoas com mais de 65 anos e em crianças, sendo menos comum) (60) e certos grupos étnicos (ocorre mais frequentemente em africanos, hispânicos e asiáticos). O mecanismo de ação da doença não é totalmente conhecido, no entanto sabe-se que fatores ambientais (exposição à luz, particularmente a luz UV, infeção pelo vírus Epstein-Barr, sequências retrovirais endógenas e múltiplos medicamentos), fatores hormonais, fatores

genéticos e fatores imunológicos estão envolvidos no desencadeamento da doença, sendo por isso uma doença multifatorial (63).

3.6.2.1. Tratamento convencional

Quanto ao tratamento do lúpus eritematoso, este pode contemplar diferentes terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas. As terapêuticas não farmacológicas consistem na diminuição da exposição solar (com a indicação de uso de protetor solar durante todo o ano), uma dieta equilibrada (com pouco sal e açúcar em doentes que fazem glucocorticoides para evitar aumento da tensão arterial e da diabetes), diminuição do stress, prática de exercício físico regular e cessação tabágica. Os tratamentos farmacológicos incluem os AINES (naproxeno, ibuprofeno), antimaláricos (cloroquina, hidroxicloroquina), imunossupressores (azatioprina, a ciclofosfamida, o micofenolato mofetil e o metotrexato) e corticosteróides (prednisona) (60,61).

Os AINES são utilizados para reduzir a dor e a inflamação das articulações, a febre, a pericardite, a pleurisia e a cefaleia. Os antimaláricos são utilizados em todos os doentes com lúpus, exceto nos que tenham contra-indicações para o seu uso. Os imunossupressores inibem as reações de autoimunidade e os corticosteróides, que podem ser administrados por via tópica (lesões cutâneas), intra-articular (artrite), oral, intramuscular ou intravenosa, têm propriedades anti-inflamatórias. As últimas duas formas de administração são utilizadas em estados mais graves da doença onde se observam, a título de exemplo, acometimento renal ou do sistema nervoso (60,61).

3.6.2.2. Medicamentos biológicos

À medida que tem aumentado o conhecimento acerca da imunopatogénese da doença, têm sido desenvolvidas novas terapêuticas biológicas.

Belimumab

A BlyS é uma proteína estimuladora dos linfócitos B da superfamília dos TNF, que “inibe a apoptose das células B e estimula a diferenciação das células B em células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas” (44), sendo por isso uma proteína importante para a sobrevivência das células B (64). Em doentes com LES existe uma superexpressão de BlyS. O belimumab é um anticorpo IgG monoclonal recombinante humanizado utilizado no tratamento

de LES leve a moderado em adultos com mais de 18 anos (65), que se liga à BlyS solúvel, inibindo a sua atividade (64).

O fármaco é administrado a cada duas semanas (3 ciclos), seguido de ciclos de 4 em 4 semanas, por infusão intravenosa lenta (ao longo de uma hora). Durante a terapêutica, “o estado de saúde do doente deve ser avaliado continuamente” (44,65).

Infeções do trato respiratório superior, no tórax e na bexiga, náuseas, diarreia e cefaleias encontram-se dentro das reações adversas associadas a este tratamento. Reações à infusão ou reações alérgicas (hipersensibilidade), febre e leucopenia, são efeitos adversos menos frequentes (44,65).

3.6.2.3. O futuro dos medicamentos biológicos no lúpus eritematoso

Encontram-se também ativos, em Portugal, ensaios clínicos que envolvem medicamentos biológicos no lúpus eritematoso. Neste sentido, está em curso um ensaio aleatório, duplo cego e controlado por placebo com o objetivo de se aumentar o conhecimento existente sobre os efeitos adversos (informações sobre eventos graves que não são comuns ou só podem ser vistos com tratamento a longo prazo, como cancro, problemas de saúde mental sérios, incluindo depressão e suicídio, e reações graves de infusão e hipersensibilidade) do belimumab quando “administrado com outros medicamentos para lúpus em adultos com lúpus eritematoso sistêmico ativo” (66). Este estudo também tem o objetivo de verificar se os doentes que são tratados com belimumab juntamente com outros medicamentos para o lúpus, podem reduzir o uso de corticosteroides ao longo de um ano (66).

Outro ensaio que se encontra ativo, é um ensaio de fase 2 multicêntrico, randomizado, duplo-cego, que tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança de diferentes regimes de doses de ALX-0061 (Vobarilizumab) administrados por via subcutânea (s.c.) a indivíduos com LES moderado a grave em comparação ao placebo, para avaliar a farmacocinética, farmacodinâmica, imunogenicidade, possibilidade de redução de corticosteroides e qualidade de vida relacionada à saúde, com diferentes regimes de dose (67).

3.6.3. Psoríase

A psoríase é uma doença inflamatória crónica de origem imunológica (68), não contagiosa (69), caracterizada por um crescimento e diferenciação excessivos dos queratinócitos, levando a uma inflamação, espessamento, e descamação da pele (70). “É provavelmente a doença autoimune anti-inflamatória mais comum na América do Norte e na Europa” (39),

afetando cerca de 2% a 3% da população mundial, segundo a estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo que as prevalências variam, dependendo da área geográfica, raça e ambiente, entre 0,1 a 3%. A título de exemplo, a prevalência de psoríase na população no Canadá e nos Estados Unidos ronda os 3%, enquanto se verifica uma frequência mais baixa em descendentes de africanos e asiáticos. Já nos povos indígenas da América do Norte e do Sul, é rara a presença desta doença (39,71). Em Portugal a doença afeta cerca de 250 mil pessoas. “A psoríase pode surgir em qualquer idade, embora pareçam existir dois picos de incidência: em adultos jovens e depois dos 40 anos” e afeta ambos os sexos (69).

Esta doença pode ter várias formas de manifestação, sendo a psoríase em placas o tipo mais frequente (85-90% dos casos) (70). Esta caracteriza-se por descamação, vermelhidão e lesões com relevo, manifestando-se como “placas irregulares, de forma redonda a oval” (72), bem definidas e diferenciadas e eritematosas (1 ou mais cm) que afetam predominantemente os cotovelos, joelhos, couro cabeludo, tronco, nádegas, membros e superfícies extensoras podendo estas lesões estender-se por todo o corpo, ao longo do tempo. Outros tipos da doença incluem também a psoríase gutata, eritrodérmica, inversa, palmo plantar e psoríase pustulosa (70,72). A psoríase gutata ocorre apenas em 2% dos doentes com psoríase e está relacionada com infeções precedentes por *Streptococcus*, sendo caracterizada por pápulas pequenas (1-10mm), rosa-salmão e dispersas (ocorre principalmente no tronco, braços, pernas e couro cabeludo). Já na psoríase eritrodérmica, que se pode “desenvolver gradualmente a partir da psoríase em placa ou agudamente” (72), existe um eritema generalizado e há uma alteração das propriedades termorreguladoras da pele o que leva a calafrios e hipotermia, perda de fluido e consequente desidratação. A psoríase inversa é caracterizada por lesões nas dobras da pele (zona axilar, interglútea, dobra mamária, genital...), uma vez que estas são áreas com humidade significativa. Esta manifesta-se na forma de placas eritematosas, em quantidade mínima. Quando a quantidade de neutrófilos no estrato córneo “é suficientemente grande para serem clinicamente evidentes” (72), a psoríase designa-se pustulosa, um tipo de psoríase que pode ser localizada ou generalizada e que apesar de pouco frequente, é grave. Manifesta-se na forma de “pústulas generalizadas num fundo eritematoso”. “Existe também uma variante pustular localizada de psoríase envolvendo palmas das mãos e solas dos pés” (72) Alguns doentes com psoríase desenvolvem artrite psoriática, uma artropatia inflamatória potencialmente debilitante (70).

O mecanismo de ação da doença não é totalmente conhecido, mas fatores genéticos (a taxa de probabilidade de desenvolver psoríase numa família com a doença varia entre 36 a 91%

(39)), ambientais (68) (consumo de álcool, tabagismo, obesidade, infecções e temperatura) e imunológicos podem influenciar o seu desencadeamento. Sabe-se também que alguns fármacos podem exacerbar a psoríase como os anti-inflamatórios não esteroides (AINES), o lítio, antimaláricos, bloqueadores β adrenérgicos e a retirada de corticosteroides (69).

A imunidade inata e adquirida estão envolvidas, normalmente, na patogênese da psoríase - “A interação entre as células dendríticas dermais e as células T ativadas do tipo TH1, TH17 combinadas com múltiplas citocinas e fatores de crescimento são responsáveis pela hiperplasia epidérmica e inflamação dérmica que se observa na psoríase” (39).

3.6.3.1. Tratamento convencional

As terapêuticas não farmacológicas na psoríase devem ser aplicadas a todos os doentes com psoríase independentemente da gravidade da doença, já a terapêutica farmacológica depende de vários fatores como a extensão da doença, presença de outras co-morbilidades e outras considerações como a disfunção hepática ou renal, o efeito do tratamento na vida do doente e a percepção do doente sobre a doença (39,73).

As terapêuticas não farmacológicas incluem a aplicação tópica de emolientes (como os banhos de aveia), hidratantes (mantêm a humidade da pele e reduzem o prurido associado) e agentes queratolíticos (substâncias que dissolvem ou destroem a camada córnea da pele). São aconselhadas também estratégias de redução do stress, a prática de exercício físico e uma alimentação equilibrada, assim como a redução do consumo de tabaco e álcool (39,71).

A terapêutica farmacológica inclui agentes tópicos, fototerapia e agentes sistémicos incluindo os fármacos modificadores da resposta biológica.

Os tratamentos tópicos (corticosteroides, análogos da vitamina D3 -calcipotriol ou calcipotrieno, calcitriol e tacalcitol, - retinoides, antralina e alcatrão da hulha) são utilizados em casos de psoríase ligeira a moderadamente severa com lesões limitadas (psoríase presente em cerca de 80% dos doentes). Os corticosteroides regulam a transcrição de genes relacionados com a resposta inflamatória, tendo ação anti inflamatória, antiproliferativa, imunossupressora e efeito vasoconstritor. Já os análogos da vitamina D, inibem a proliferação e diferenciação dos queratinócitos e a atividade dos linfócitos T, ligando-se aos recetores da vitamina D. A antralina (menos utilizada) atua igualmente a nível da proliferação e diferenciação dos queratinócitos e os retinoides (tazaroteno) diminuem a hiperproliferação dos queratinócitos, normalizam a diferenciação anormal dos mesmos e limpam o infiltrado inflamatório nas placas psoriáticas. O carvão de hulha tem propriedades queratolíticas e anti inflamatórias e o ácido salicílico também

tem propriedades queratolíticas (39,71,74).

Nos casos moderados a severos pode utilizar-se a fototerapia (utilização da radiação eletromagnética UVA e UVB para tratar as lesões). A Radiação UVB pode ser de banda estreita (mais eficaz) ou banda larga. A radiação UVA é também muito eficaz, no entanto está associada, a longo prazo, ao aumento do risco de desenvolvimento de cancro da pele e a fotoenvelhecimento (72).

Na psoríase moderada a grave, com lesões mais extensas, são utilizados tratamentos sistémicos com ou sem associação ao uso de tratamentos tópicos. A ciclosporina e o metotrexato (tratamentos sistémicos tradicionais) são imunossuppressores, sendo que, na primeira, os eventos adversos mais comuns resultantes do seu uso prolongado são alteração da função renal, hipertensão e aumento de doença maligna cutânea e o segundo é contraindicado em insuficiência renal, cirroses, alcoólicos, hepatites, grávidas, doentes com leucemia ou trombocitopenia (72).

A acitretina é um análogo aromático sintético do ácido retinóico usado em formas graves de psoríase como a psoríase em placas, psoríase eritrodérmica e psoríase pustular localizada ou generalizada- “Ensaio clínico confirmam que na psoríase (...) a acitretina induz a normalização da proliferação, diferenciação e queratinização das células da epiderme” (75). Este medicamento é administrado oralmente e é usado, frequentemente, em combinação terapêutica com UVB ou PUVA, sendo que não deve ser utilizado em mulheres grávidas devido ao seu risco de teratogenicidade. Os efeitos adversos mais frequentes são mucocutâneos e dislipidemia (72,75).

3.6.3.2. Medicamentos biológicos

Os medicamentos biológicos “demonstraram uma elevada eficácia no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, um perfil de segurança favorável e uma boa tolerabilidade” (76).

Ustecinumab

O Ustecinumab é um anticorpo monoclonal que inibe a diferenciação dos linfócitos T a TH1 e TH17- células preponderantes na patogénese da psoríase- através da sua ligação à porção p40 das citocinas IL-12 (produzida pelas células dendríticas, linfócitos B e os macrófagos e células de Langerhans) e IL-23 (produzida por células dendríticas e macrófagos) (76).

Este anticorpo é utilizado em adultos com mais de 18 anos, na psoríase em placa

moderada a severa, sendo que nos doentes com menos de 100 kg a dose recomendada é 45 mg e nos doentes com mais de 100 kg a dose recomendada é de 90 mg, através de injeção subcutânea, sendo que após a primeira toma, a segunda é realizada 4 semanas depois e as posteriores, de 12 em 12 semanas (38,77).

Esta terapêutica deve ser suspensa, caso hajam situações anafiláticas ou reações de hipersensibilidade grave. Quadros infeciosos, como infeções das vias aéreas superiores e nasofaringites, cefaleias, tonturas, dores orofaríngeas, diarreia, náuseas e vômito são reações adversas frequentes. Reações adversas semelhantes às de outras terapêuticas biológicas também ocorrem como por exemplo, infeções virais, fúngicas, tuberculose ou cancro. Foi relatada também encefalopatia posterior irreversível em doentes que fazem a terapêutica com este medicamento biológico (39).

Não devem ser administradas vacinas vivas (vírus vivos ou bactérias vivas-como por exemplo o bacilo de Calmette e Guérin) (38,39,78).

Secucinumab

O secucinumab é um anticorpo monoclonal produzido em células de Ovário do Hamster Chinês direcionado para a interleucina 17A envolvida no processo inflamatório da doença, sendo que este ao se ligar a esta, bloqueia a sua ação reduzindo a atividade do sistema imunológico e consequentemente os sintomas da doença. Esta citocina (IL-17) é produzida pelas células Th17 e “estimula a produção de quimiotaxinas envolvidas no recrutamento de neutrófilos, células dendríticas e células T, com consequente amplificação e manutenção da reação inflamatória” (76).

Este fármaco é indicado em adultos com psoríase em placa moderada a grave que não responderam adequadamente a outras terapêuticas convencionais e é administrada subcutaneamente na dose de 300 mg nas semanas 0, 1, 2 e 3 e posteriormente é feita uma dose de manutenção, com início na 4ª semana. Em casos de doentes que não apresentam uma resposta ao tratamento até à 15ª semana, este pode ser interrompido.

Uma vez que, como com qualquer biológico, o risco de infeção aumenta, este medicamento não deve ser administrado em doentes com infeções ativas como a tuberculose. Os efeitos adversos mais comuns prendem-se com infeções do trato respiratório superior, rinite, herpes oral, diarreia e urticária (79).

Ixecizumab

O ixecizumab é um anticorpo monoclonal, que se liga com elevada afinidade e seletividade à interleucina 17A, usado para tratar a psoríase em placas moderada a grave, em “adultos que necessitam de tratamento sistémico” (80).

Este é administrado por injeção subcutânea, na dose de 160 mg na primeira semana e 80 mg a cada duas semanas durante 12 semanas e posteriormente é administrado a cada 4 semanas. Caso a condição do doente não melhorar após 16 a 20 semanas, pode ser considerada a paragem do tratamento.

Quanto às reações adversas mais frequentes prendem-se com infeções nasais, garganta ou tórax e reação no local de administração (dor e vermelhidão). Além disso, como os outros biológicos, não deve ser administrado a doentes com infeções com potencial de gravidade como a tuberculose (80).

Adalimumab

O adalimumab é utilizado em crianças e adolescentes a partir dos 4 anos de idade “que não tiveram uma resposta adequada ou quando não são candidatos a tratamento tópico e fototerapias” (40) e está indicado no tratamento da psoríase crónica em placas.

É administrada por injeção subcutânea e a dose depende da condição e do peso do doente - dose recomendada 0.8mg/kg de peso corporal (até um máximo de 40 mg por dose). É administrada, nas primeiras duas doses iniciais, semanalmente, sendo que a partir das duas primeiras doses, a administração é feita semana sim, semana não. É ponderada a continuação da terapêutica em doentes que não obtêm resposta além das 16 semanas (40,81).

Infliximab

O infliximab é indicado a adultos no tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em doentes “que não apresentaram resposta, ou que têm uma contra-indicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistémicas, incluindo ciclosporina, metotrexato ou psoraleno associado à radiação ultravioleta (PUVA)” (37).

Este medicamento é administrado por perfusão intravenosa, sendo que a dosagem depende do peso corporal (5 mg/kg). A frequência de administração é feita na semana 0, 2 e 6 e posteriormente em intervalos de 8 em 8 semanas. Deve ser ponderada a suspensão do tratamento em doentes que não respondem ao tratamento dentro de 14 semanas (37).

Etanercept

O etanercept é utilizado em “adultos com psoríase em placas, moderada a grave, refratária, ou com contraindicação, ou intolerância a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo a ciclosporina, o metotrexato ou psoraleno e raios ultravioleta-A (PUVA)” (41). Geralmente é administrado na dose de 50 mg semanalmente ou 25 mg duas vezes por semana. O tratamento geralmente é feito até remissão até às 24 semanas, sendo que em alguns casos a terapêutica pode ser continuada e em doentes que não apresentem resposta até as 12 semanas poderá ser interrompido o tratamento (41).

Brodalumab

O brodalumab é um anticorpo monoclonal que bloqueia a atividade das interleucinas 17 (A, F e A / F), citocinas envolvidas no processo inflamatório da doença. Este é um medicamento usado em adultos para tratar a psoríase em placas moderada a grave e que “necessitam de tratamento sistêmico (tratamento com medicamentos administrados por via oral ou por injeção)” (82). Quanto ao modo de administração, este é administrado como uma injeção subcutânea, semanalmente na dose de 210 (nas primeiras três semanas), sendo posteriormente administrado de 2 em 2 semanas.

Os efeitos adversos mais comuns são dor nas articulações, cefaleias, fadiga, diarreia e dor orofaríngea. Além disso houveram relatos de doentes que tomaram este medicamento que apresentaram comportamentos suicidas.

O brodalumab não deve ser administrado em doentes com doença de Crohn ativa e em doentes com infeções com potencial de gravidade como a tuberculose (82).

3.6.3.3. O futuro dos medicamentos biológicos na Psoríase

Um dos ensaios clínicos que se encontram ativos na temática da psoríase, prende-se com uma avaliação ainda mais detalhada a cerca da segurança do infliximab e ustecinumab em doentes com psoríase em placas e outras formas de psoríase (83). Outro exemplo ainda, foca-se na Avaliação da Segurança e eficácia do Etanercept no Tratamento da Psoríase pediátrica (84).

3.6.4. Esclerose Múltipla

A EM é uma doença degenerativa, inflamatória crónica, em que há “uma resposta anormal do sistema imunológico do corpo dirigida contra o sistema nervoso central” (85) -

cérebro, medula espinal e nervos óticos. O sistema imunológico ataca a mielina e as fibras nervosas, sendo que o termo “esclerose” se deve à cicatrização da mielina danificada. Este dano produzido na mielina juntamente com o dano produzido nas fibras nervosas resulta na distorção ou interrupção dos impulsos nervosos que se dirigem para o cérebro e para a medula espinal. Como consequência, podem surgir vários sintomas – fadiga, neurite ótica, perda da força muscular nos braços e nas pernas, alterações de sensibilidade, dor, alterações urinárias ou intestinais, problemas sexuais, equilíbrio/coordenação, alterações cognitivas, de humor e depressão (85,86). Esta doença pode manifestar-se de diferentes formas, podendo, assim, ser classificada em diferentes tipos- esclerose múltipla surto-remissão (caracterizada por períodos de surtos, intercalados com períodos de remissão e em que há uma recuperação parcial ou total dos efeitos sentidos); esclerose múltipla secundária progressiva (“inicia-se com a forma clínica de surtos e, à medida que o tempo passa, instala-se a perda gradual das funções, sendo que as recuperações são frequentemente incompletas”); esclerose múltipla primária (“não apresenta surtos, mas num período de anos vai-se instalando uma perda gradual e insidiosa das funções do corpo”); e esclerose múltipla benigna (inicialmente caracteriza-se por surto-remissão, mas depois de muitos anos a incapacidade continua praticamente inexistente ou muito reduzida) (87).

Esta doença é duas vezes mais comum nas mulheres que nos homens (2) e estima-se que afete 2 milhões e 500 mil pessoas no mundo e, em Portugal, mais de 8 000 (86). Pensa-se que a doença apresenta alguma tendência hereditária e pode resultar da combinação de diversos fatores. Geralmente é diagnosticada entre os 20 e os 50 anos, sendo que pode ocorrer, com menor frequência, em crianças e adultos mais velhos. Verifica-se também que a doença ocorre com mais frequência em zonas mais distantes do equador, como por exemplo Europa, América do Norte e Austrália, e em pessoas de raça branca. Muitas pesquisas foram realizadas no sentido de fazer ligações entre “toda a espécie de vírus e a esclerose múltipla - talvez um vírus contraído na infância” no entanto, “não foram encontradas provas seguras da existência de um vírus específico responsável pela EM” (86).

3.6.4.1. Tratamento convencional

O tratamento da EM pode ser direcionado para três situações diferentes: a terapia sintomática, utilizada para os doentes manterem a sua qualidade de vida; o tratamento de crises agudas para diminuir a severidade dos sintomas e a sua duração; e a terapia modificadora da

doença para modificar o curso da doença, diminuindo a progressão das incapacidades associadas à mesma.

Os surtos menos graves podem não exigir tratamento - “o doente apenas repousa e aguarda melhora espontânea” (86). No tratamento de exacerbações agudas são usados corticosteroides, intravenosamente, em alta dose (metilprednisolona), sendo que a terapêutica pode durar de 3 a, raramente, 10 dias. Apesar de não se conhecer ainda o mecanismo de ação dos corticosteroides na EM, pensa-se que “os esteroides melhoram a recuperação ao diminuir o edema na área de desmielinização” (39) e sabe-se que estes têm ação anti-inflamatória.

O acetato de glatirâmero é um polipeptídeo sintético, utilizado para EM, em casos de reincidências ou recaídas. Este é administrado em doses de 20 mg, uma vez por dia, por via subcutânea. O seu mecanismo de ação não se encontra completamente clarificado, no entanto este parece mimetizar as propriedades antigénicas do MBP (proteína básica de mielina). Este também se pode ligar aos “receptores MHC de classe 2 e inibir a ligação de péptidos MBP a receptores de células T” (39). Demonstrou ainda que “induz linfócitos TH2 (anti inflamatórios) em encefalomielite alérgica experimental” (39), entre outras propriedades.

Além do tratamento farmacológico, é muito importante a adoção de um estilo de vida saudável por parte do doente em que integre o exercício físico e uma alimentação saudável. Os doentes não devem fumar e são aconselhados a ter níveis de vitamina D adequados (87).

3.6.4.2. Medicamentos biológicos

No caso da esclerose múltipla estão aprovados pela EMA vários medicamentos biológicos, entre eles o Interferão β 1-b e β 1-a, natalizumab, o alemtuzumab e o daclizumab.

Interferão β 1-b e β 1-a

Os interferões pertencem a uma terapêutica modificadora do curso da doença – são “proteínas libertadas pelo corpo quando ocorre uma inflamação e que podem reduzir ou estimular a inflamação”, sendo que existem 3 grupos (α , β 1a, β 1b e γ) (86). Na EM os interferões que parecem reduzir mais a atividade inflamatória são os interferões β . O interferão β 1b foi o 1º a ser aprovado. Apesar de não se conhecer completamente o seu mecanismo de ação, sabe-se que as suas propriedades antivirais e imunomoduladoras estão relacionadas com a sua “interação com receptores celulares específicos” (88), encontrados à superfície das células humanas, que, aquando da ligação deste interferão ocorre “a expressão de um certo número de produtos de genes que se pensa serem os mediadores das ações biológicas do interferão β 1b”.

Entre as propriedades imunomoduladoras incluem-se, por exemplo, “a capacidade de aumentar a função celular supressora e reduzir a secreção de IFN γ pelos linfócitos ativados, (...), de suprimir “a proliferação de células T” e de poder “diminuir a permeabilidade à barreira hematoencefálica”, assim como de aumentar “a produção de células natural killer CD56” e de “células T reguladoras”, entre outras propriedades (39). O interferão β 1b é administrado por via subcutânea na dose 250 μ g, dia sim, dia não.

Enquanto o interferão β 1b não é glicosilado e é produzido em *Echerichia Coli*, o interferão β 1a é glicosilado e é produzido em células de ovário de hamster chinês. A administração deste medicamento é feita por injeção intramuscular, na posologia de 30 μ g, uma vez por semana ou por injeção subcutânea, na dose de 22 a 44 μ g, 3 vezes por semana (89).

Estudos demonstram que, quando administrado nesta dose durante 2 anos, os doentes reduzem significativamente “a taxa anual de recaída, bem como a progressão da doença” (39). Outros estudos revelam “efeitos significativos sobre a desaceleração das atrofia cerebrais e a progressão do declínio” (39).

Este medicamento está indicado em doentes com surtos e remissões de EM ou em doentes que tenham um episódio de desmielinização e de inflamação em simultâneo (89).

Natalizumab

O natalizumab é um anticorpo recombinante humanizado, “produzido numa linhagem celular de murinos, pela tecnologia de ADN recombinante” (90). Este fármaco é um bloqueador da ação da alfa 4 integrina (unidade β 1 e β 7), expressa na superfície dos leucócitos.

Quando o natalizumab se liga à integrina α 4 β 1, impossibilita a sua capacidade de interagir com o VCAM-1 (molécula de adesão celular vascular), “impedindo a adesão e migração de leucócitos ativados ao SNC através da barreira hematoencefálica, bem como diminui a ativação celular e promove a apoptose de linfócitos” (90). O natalizumab “bloqueia a interação da integrina α 4 β 7 com a molécula 1 de adesão da célula de adressina mucosal (MEDCAM-1)” (90).

Este medicamento é administrado por infusão intravenosa, 300 mg a cada 4 semanas, em monoterapia. As reações adversas mais frequentes são a rigidez associada a perfusões, urticária, náuseas e tonturas, infeções das vias urinárias, nasofaringite, fadiga, artralguas e, com menor frequência, poderá ocorrer leucoencefalopatia multifocal progressiva, infeção oportunista que pode ser fatal (90).

Alemtuzumab

O alemtuzumab é um anticorpo monoclonal produzido em cultura de células de mamíferos (ovário de hamster chinês) através da tecnologia de ADN recombinante, ligando-se à glicoproteína CD52, encontrada na superfície dos linfócitos B, destruindo-os. É utilizado em doentes adultos com esclerose múltipla surto-remissão (EMSR) com doença ativa e é administrado durante dois ciclos de tratamento na dose de 12 mg/dia, administrada por perfusão intravenosa. No primeiro ciclo de tratamento é administrado durante 5 dias seguidos 12 mg/dia (dose total de 60 mg). 12 meses após o ciclo de tratamento inicial são administrados 12 mg/dia durante 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg) (91).

Os efeitos secundários deste fármaco incluem imunogenicidade, distúrbios da glândula tireóidea, púrpura trombocitopénica imune, danos nos rins, bem como transtornos das células vermelhas e brancas, erupções cutâneas, cefaleias, pirexia (febre) e infeções do trato respiratório (91).

Daclizumab

O daclizumab é um anticorpo produzido numa linha celular de mamíferos através de tecnologia de ADN recombinante “que se liga às células do sistema imunitário, impedindo que estas ataquem e danifiquem as células nervosas” (92).

Os efeitos colaterais mais comuns destes fármacos são as erupções cutâneas, infeção do trato respiratório superior, aumento das enzimas hepáticas no sangue, depressão, danos ao fígado e reações cutâneas graves. Foi desencadeada uma revisão da segurança deste medicamento, na “sequência de uma morte por falência hepática e quatro casos de lesão hepática grave em doentes tratados com este medicamento e no âmbito de um estudo observacional (92). A EMA decidiu, provisoriamente, restringir a utilização do medicamento (93).

3.6.4.3. O futuro dos medicamentos biológicos na Esclerose Múltipla

Encontra-se ativo um estudo randomizado, em dupla ocultação, em grupo paralelo no qual Portugal está entre os países participantes, que avaliará a “eficácia e segurança do ocrelizumab em comparação com o interferão beta-1a em participantes com esclerose múltipla recidivante” (94). Outro exemplo de estudo é um estudo de fase 3, randomizado, em grupo paralelo, em dupla ocultação, controlado por placebo para avaliar a “eficácia e segurança do ocrelizumab em participantes com esclerose múltipla progressiva primária” (95). Outro

exemplo é um estudo prospetivo, multicêntrico, aberto, de um único braço, de fase 3, que “avalia a eficácia e a segurança do ocrelizumab em participantes com Esclerose Múltipla recorrente-remitente precoce” (96).

Estão também a ser recrutados doentes para estudos sobre a “eficácia e segurança do ofatumumab em comparação com a teriflunomida em doentes com esclerose múltipla recidivante” (97), ou “avaliar a segurança e o impacto a longo prazo sobre a atividade da doença e a progressão do natalizumab em participantes com esclerose múltipla remitante recidivante (DRRM) num ambiente de prática clínica” (98).

3.6.5. Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença inflamatória, crónica, transmural e recidivante que pode ocorrer em qualquer parte do trato digestivo, desde a boca até ao ânus (99), no entanto é mais frequente surgir no íleo (última parte do intestino delgado) e no intestino grosso. O reto raramente é afetado (100,101).

O seu acometimento ocorre de forma segmentar, com “áreas entrepostas, ou seja, é caracterizado por possuir segmentos saudáveis que separam os segmentos inflamados” (99).

Os sintomas mais comuns são diarreia (por vezes, quando o intestino grosso está gravemente afetado, surge com sangue), perda de apetite e de peso. Outras complicações podem surgir nomeadamente oclusão intestinal, úlceras (em qualquer local do tubo digestivo) e fístulas. A nível sistémico podem surgir complicações como a osteoporose, inflamações da pele, fígado, vesícula biliar ou articulações, infeções das vias urinárias, entre outras (100,101).

É mais frequente a sua manifestação antes dos 30 anos, normalmente entre os 14 e os 24 anos (101), apresentando maior incidência no sexo feminino (99).

Apesar de não se saber a causa da doença, a probabilidade mais aceite é a de que um vírus ou uma bactéria conduzam a uma resposta exacerbada que provoca inflamação do intestino. São conhecidos genes que estão relacionados com o aumento do risco de desenvolvimento da doença (fatores hereditários). Os fatores de risco prendem-se com a idade, com a história familiar, o tabaco e o local de residência, sendo que a doença é mais comum em pessoas que vivem em áreas urbanas de países industrializados (100).

3.6.5.1. Tratamento convencional

Uma vez que a doença de Crohn se trata de uma doença crónica que “segue um curso que inclui períodos de exacerbação e remissão” (99), os objetivos do seu tratamento passam

pela “melhoria da qualidade de vida, preservação da função intestinal” (99) e prevenção e tratamento de qualquer complicação (99).

Como tratamento para a doença de Crohn são então utilizados medicamentos antidiarreicos, anti-inflamatórios e imunomoduladores. Muitas vezes, antibióticos de largo espectro (como por exemplo o metronidazol) são utilizados para o “tratamento de abscessos e fistulas perianais” (101). Pode também ser necessário recorrer-se a cirurgia em “doentes com sintomas de oclusão intestinal, fistulas” (100) e “episódios agudos graves” (100).

Os medicamentos antidiarreicos (difenoxilato, loperamida, tintura de ópio desodorizado e codeína) são utilizados antes das refeições para aliviar a diarreia e as cólicas, sendo que a utilização de preparados de metilcelulose ou de psílio tornam as fezes mais firmes e previnem a irritação anal em alguns doentes. Os medicamentos anti-inflamatórios (sulfassalazina, mesalazina, olsalazina e balsalazida) são utilizados para diminuir a inflamação principalmente no intestino grosso sendo utilizados em doentes com quadro leve a moderada, devido à sua capacidade de manter a remissão (99–101). A mesalazina parece inclusive, “proporcionar um efeito protetor contra o desenvolvimento de displasia e cancro colorretal” (99). Os corticosteroides (prednisona, budesonida, hidrocortisona) são fármacos utilizados na doença de Crohn moderada a grave e são úteis nas crises agudas da doença- “a finalidade do seu uso é reduzir a atividade da doença” sendo que estes não alteram a evolução natural da mesma (99). Também são utilizados, inicialmente em doses altas, para “aliviar a inflamação e sintomas mais intensos” (101), reduzindo “notavelmente a febre e a diarreia (101)”, aliviando “a dor e a sensibilidade abdominais (101)” e melhorando “o apetite e a sensação de bem-estar”(101), sendo que posteriormente estas doses são diminuídas até o tratamento ser gradualmente interrompido. Poderá ser necessário recorrer-se a corticosteróides por via intravenosa, se a doença se agravar. Quando os doentes não respondem a outra terapêutica, são utilizados medicamentos como a azatioprina e a mercaptopurina que permitem “manter longos períodos de remissão (...) diminuindo a necessidade de corticosteroide e, frequentemente curam as fistulas”(101). Estes “inibem a síntese de ARN e a atividade dos linfócitos T e B e das células natural killer (NK)” (99), além de que induzem “a apoptose das células T” (99). No entanto estes medicamentos podem ter efeitos adversos “potencialmente graves”, daí que os doentes que os utilizam tenham de ser monitorizados. Quando algumas pessoas não respondem nem a corticosteroides, nem a azatioprina ou mercaptopurina, administra-se uma vez por semana o metotrexato, via oral ou injeção. Já a ciclosporina é utilizada (não por muito tempo) para ajudar a “curar fistulas causadas pela doença de Crohn” (101), sendo administrada por injeção em altas

doses (100,101).

Quanto ao tratamento não farmacológico, este deve passar pela alimentação equilibrada, variada e saudável (uma vez os doentes com DC podem ter défices nutricionais devido à perda de apetite, má absorção e aos efeitos adversos da medicação), sendo que estes doentes devem ter “consciência dos alimentos que agravam os seus sintomas e evitar a sua ingestão” (99).

3.6.5.2. Medicamentos biológicos

Os medicamentos biológicos anti TNF-alfa, nomeadamente o infliximab e o adalimumab, o vedolizumab (inibidor da integrina $\alpha 4\beta 7$ e bloqueador da migração de leucócitos para o endotélio intestinal) e o ustecinumab (inibidor da citocina IL-12 e IL-23) são utilizados na doença de Crohn moderada a severa, para induzir e manter a remissão dos sintomas em doentes que têm uma resposta inadequada à terapia convencional (102,103). Além de serem medicamentos que apresentam benefício terapêutico após falha à terapia “padrão”, “as terapias biológicas oferecem várias vantagens em relação à terapia convencional” (103) nomeadamente eficácia melhorada, evolução positiva da doença fistulizante e regimes de dosagem menos frequentes. Assim sendo, os objetivos da utilização dos medicamentos biológicos passam pela remissão, preservação da função intestinal, minimização de complicações e cirurgia, reduzindo a “necessidade de hospitalização” (102) e minimizando efeitos adversos no tratamento e melhoria da qualidade de vida dos doentes (102).

Infliximab

O infliximab está indicado para o “tratamento da doença de Crohn ativa, moderada a grave, em doentes adultos que não apresentaram resposta mesmo após um ciclo completo e adequado de terapêutica com um corticosteroide e/ou um imunossupressor” (37) ou que “apresentam intolerância ou contraindicações para tais terapêuticas” (37). Também está indicado no “tratamento da doença de Crohn ativa, com formação de fístulas, em doentes adultos que não apresentaram resposta mesmo após um ciclo completo e adequado de terapêutica com um tratamento convencional”(37). Este também é indicado para “o tratamento de doença grave e ativa em crianças e adolescentes com idades entre os 6 e os 17 anos, que não apresentaram resposta à terapêutica convencional” (37), ou que apresentam intolerância ou contraindicações para tais terapêuticas. O infliximab foi estudado apenas em associação com terapêutica imunossupressora convencional.

No entanto, uma vez que os benefícios de cada infusão de infliximab têm curta duração, são necessários outros tratamentos entre as infusões. Tais tratamentos podem incluir outros medicamentos imunomoduladores, como azatioprina, mercaptopurina ou metotrexato.

A posologia indicada na doença de Crohn ativa moderada a grave será de 5 mg/kg administrado por via intravenosa, nas semanas 0 e 2. Não devem ser administradas mais doses se o doente não responder após as duas primeiras doses. Quando o doente responde positivamente, deve ser feito um tratamento de manutenção através da administração do medicamento numa dose de 5 mg /kg na semana 6 e posteriormente a cada 8 semanas. Quando se verifica recorrência de sinais ou sintomas, administra-se uma perfusão de 5 mg/kg. Na doença de Crohn ativa, com formação de fístulas a posologia é de 5 mg/kg administrados sob a forma de uma perfusão intravenosa, nas semanas 0, 2 e 6. Não devem ser administradas mais doses se o doente não responder após as três primeiras doses. Quando o doente responde positivamente, deve ser feito um tratamento de manutenção através da administração do medicamento numa dose de 5 mg/kg a cada 8 semanas. Quando se verifica recorrência de sinais ou sintomas, administra-se uma perfusão de 5 mg/kg. Em qualquer situação que o doente respondeu positivamente numa fase inicial e deixou posteriormente de responder, pode ser benéfico o aumento da dosagem (37).

Adalimumab

O adalimumab está indicado na doença de Crohn, em doentes pediátricos (com mais de 6 anos) no tratamento da doença ativa moderada a grave, quando estes não responderam à terapêutica convencional (40). Em crianças com menos de 40 kg, o tratamento de indução subcutânea é administrado na dose de 40 mg inicialmente, e duas semanas depois, 20 mg, sendo que, quando há necessidade de se obter uma resposta mais rápida à terapêutica, poderão ser utilizadas 80 mg inicialmente e 40mg duas semanas depois, podendo os efeitos adversos ser mais notáveis. Posteriormente, a dose recomendada é de 20 mg, semana sim, semana não, sendo que poderá ser semana sim, semana sim, caso seja necessário. Em doentes com mais de 40 kg, o tratamento de indução subcutânea é administrado na dose de 80 mg inicialmente e, duas semanas depois, 40 mg, sendo que, quando há necessidade de obter uma resposta mais rápida à terapêutica, poderão ser utilizadas 160 mg inicialmente e 80mg duas semanas depois, podendo os efeitos adversos ser mais notáveis. Posteriormente, a dose recomendada é de 40 mg, semana sim, semana não, sendo que poderá ser todas as semanas, caso seja necessário (40).

Este medicamento pode também ser administrado em adultos com doença de Crohn

ativa moderada a grave.

Vedolizumab

O vedolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado produzido em ovário de hamster chinês, que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$, expressa em linfócitos T. É utilizado na doença de Crohn ativa moderada a grave e é utilizado em casos de ineficácia ou intolerância à terapêutica convencional ou dos antagonistas TNF-alfa, quando a terapia convencional ou medicamentos chamados antagonistas de TNF-alfa são ineficazes, não são mais efetivos ou não podem ser tolerados pelo doente. Inicialmente a dose é de 300 mg, mantendo-se esta dose nas semanas 2, 6 e posteriormente a cada 8 semanas (104).

Ustecinumab

O ustecinumab é utilizado em adultos na doença de Crohn ativa moderada a grave que não respondem adequadamente ou que são intolerantes à terapêutica convencional ou à terapêutica anti TNF-alfa. Este medicamento é administrado intravenosamente sendo que a dose depende do peso. No caso de doentes com pesos ≤ 55 kg, > 55 kg a ≤ 85 kg e > 85 kg a primeira dose é, respetivamente, 260, 390 e 520 mg respetivamente. 8 semanas após a primeira dose intravenosa é dada uma dose subcutânea (78).

3.6.5.3. O futuro dos medicamentos biológicos na Doença de Crohn

No âmbito dos medicamentos biológicos para a doença de Crohn, encontram-se em recrutamento doentes pediátricos com doença de Crohn moderada a grave, com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, para um estudo clínico para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo de HUMIRA (adalimumab) (105).

Outro ensaio que se encontra em recrutamento é um estudo de observação, pós-comercialização, de doentes com doença inflamatória do intestino (especificamente, doença de Crohn ou colite ulcerosa), a quem foram prescritos Inflectra (infliximab) ou Remicade (medicamento biossimilar do inflectra) para tratamento, no sentido de caracterizar a população e os padrões de utilização de medicamentos pelos doentes, avaliar a segurança e eficácia até um período de seguimento de 2 anos no tratamento de doentes com CD ou UC, sendo os parâmetros como a qualidade de vida, produtividade de trabalho e utilização de recursos de saúde utilizados para avaliar os resultados (106).

3.6.6. Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória crónica, não transmural, que afeta a mucosa e a submucosa do intestino grosso ou colon (39,107,108). Esta inflamação pode atingir toda a espessura da parede intestinal e provocar úlceras, pequenas feridas na superfície da mucosa, que podem sangrar (107,108). A doença pode apresentar complicações localmente, (numa extensão variável entre apenas alguns centímetros do reto, ou chegando mesmo a afetar todo o colon), ou apresentar complicações a nível sistémico (não relacionadas diretamente com o colon) (39). Diarreia com sangue e muco, dor abdominal, urgência retal ou tenesmo são os sintomas mais frequentes relacionados com o tubo digestivo. Nos casos mais graves os doentes manifestam febre, perda de peso e fadiga (107,108).

A nível sistémico podem surgir complicações a nível hepatobiliar, oculares, articulares, dermatológicas e nas mucosas.

A CU afeta igualmente ambos os sexos e, apesar de poder surgir em qualquer idade, os sintomas surgem geralmente entre os 15 e os 40 anos e entre os 50 e os 80 anos, sendo que se estima “que, em Portugal, esta doença afete cerca de 15.000 pessoas” (107). Já a incidência de CU estimada em todo o mundo, varia de 1,2 a 20,3 casos por 100 000 pessoas (109).

O mecanismo da doença é desconhecido no entanto, sabe-se que “existe uma resposta imunológica exagerada contra a microflora intestinal normal, causando as lesões típicas da colite ulcerosa”, sendo que “esta resposta pode ser causada por um vírus ou por uma bactéria (...) mesmo quando o agente causador já não está presente” (107), havendo então inflamação do intestino. A idade, a história familiar e a hereditariedade são fatores de risco para a ocorrência da doença. Já o stress pode levar ao aumento da gravidade dos sintomas da mesma. (107,108).

3.6.6.1. Tratamento convencional

A doença apresenta períodos de remissão e de exacerbação e não existe cura definitiva para a mesma. Os tratamentos existentes permitem o controlo dos sintomas e dependem da gravidade e da extensão da doença (107).

No tratamento da colite ulcerosa são utilizados anti-inflamatórios e imunomoduladores, sendo que, caso o doente apresente anemia consequente das perdas de sangue nas fezes, podem ser utilizados suplementos de ferro. Por vezes (em cerca de 30% dos casos), os “doentes com crises agudas graves, ou muito frequentes, ou com lesões do cólon com elevado risco de malignização” (110) podem necessitar de recorrer a cirurgia (110).

Para reduzir a inflamação, manter a remissão dos sintomas e “possivelmente reduzir o risco de cancro colorretal a longo prazo” decorrente da doença, são utilizados, na doença ativa leve a moderada, medicamentos anti-inflamatórios (sulfassalazina, olsalazina, mesalamina e balsalazida) (110).

Também têm sido usados medicamentos que inibem a função dos linfócitos T, e que, apesar de terem um tempo de ação lento, permitem manter remissões da doença em doentes com colite ulcerosa, “que necessitariam de um tratamento a longo prazo com corticosteroides”- azatioprina e mercaptopurina. Devido às reações adversas graves que podem gerar, é necessário que haja uma monitorização destes doentes. Para doentes que apresentem crises agudas e que não respondam ao tratamento com corticosteroides, tem sido utilizada a ciclosporina (110).

3.6.6.2. Medicamentos biológicos

Infliximab

O infliximab está indicado em adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave em doentes que tiveram uma resposta inadequada á terapêutica convencional. É administrado na dose de 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, por perfusão intravenosa e, posteriormente, a cada 8 semanas (37).

Vedolizumab

Este anticorpo é indicado para “o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do fator de necrose tumoral alfa (TNF α)” e a dose recomendada é de 300 mg administrada por perfusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6. A partir daí, a administração é feita a cada oito semanas.

Todos os doentes são monitorados quanto a quaisquer reações durante a infusão e durante pelo menos uma a duas horas após o final da infusão (104).

Adalimumab

A dose de adalimumab na colite ulcerosa depende da condição a ser tratada e, em crianças, geralmente é calculada de acordo com o peso e a altura. Geralmente o adalimumab é administrado a cada duas semanas após a primeira administração, no entanto, dependendo da situação pode ser administrado todas as semanas. Durante o tratamento com este medicamento,

os doentes podem estar a receber outros medicamentos como metotrexato ou corticosteróides (outros medicamentos anti-inflamatórios) (40).

Golimumab

O Golimumab é utilizado em adultos para o tratamento da colite ulcerosa ativa moderada a grave em doentes “que não responderam adequadamente à terapêutica convencional, incluindo corticosteroides e 6-mercaptopurina (6-MP) ou azatioprina (AZA), ou que apresentam intolerância ou contraindicações a estas terapêuticas” (46).

Nos doentes com peso corporal inferior a 80 kg, este é administrado na dose inicial de 200 mg, sendo que na semana seguinte a dose é de 100 mg e na 3ª semana é de 50 mg (dose que se mantém de quatro em quatro semanas). Em doentes com peso corporal superior ou igual a 80 kg, este é administrado na dose inicial de 200 mg, sendo que na semana seguinte a dose é de 100 mg e na 3ª semana é de 100 mg (dose que se mantém de quatro em quatro semanas). Os corticosteroides podem ser ajustados de acordo com as diretrizes de prática clínica, durante o tratamento de manutenção. A resposta clínica é normalmente alcançada em 12 a 14 semanas de tratamento (após 4 doses), segundo dados disponíveis. Foi verificado através dos dados disponíveis que em 12 a 14 semanas de tratamento é alcançada resposta clínica, sendo que pode ocorrer continuação do tratamento em doentes que, após esse período de tempo, não demonstrem benefício clínico (46).

3.6.6.3. O futuro dos medicamentos biológicos na colite ulcerosa

Em Portugal, encontram-se em recrutamento doentes com colite ulcerosa moderada a severa previamente inscrito em estudos de Etrolizumab em fase II / III, para a participação num estudo open-label, em que se monitorizará a segurança (SM) e a eficácia deste tratamento contínuo. (111).

Estão também a ser recrutados doentes com colite ulcerosa para participar num estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado para avaliar a “eficácia e Segurança do eedolizumab intravenoso (IV) comparado ao adalimumab subcutâneo (SC)” (112).

Outro exemplo de recrutamento de doentes que também está a decorrer visa um estudo multicêntrico, fase III, randomizado, duplo-cego, em grupo paralelo para avaliar a segurança, eficácia e tolerabilidade do etrolizumab em comparação com o infliximab no tratamento de participantes com colite ulcerosa moderada a grave (UC) que não responderam aos inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) (113).

3.7. O mercado dos medicamentos biológicos

As descobertas científicas das últimas décadas proporcionaram a compreensão dos mecanismos celulares e conduziram ao desenvolvimento de novas tecnologias biológicas, fazendo surgir as empresas de biotecnologia aplicadas à saúde humana, nomeadamente no setor farmacêutico. O reconhecimento legal dos produtos dessas novas técnicas como invenções que podem ser patenteadas e tornarem-se, assim, lucrativas, atraíram o interesse não só de cientistas como também da indústria, de investidores e de gestores de políticas públicas, e conduziram à criação de novas empresas de base científica orientadas para a comercialização ou prestação de serviços nestas áreas do conhecimento. Assim, o processo de inserção da biotecnologia na indústria farmacêutica acelerou, verificando-se o crescimento do interesse pela investigação científica, pelas aplicações tecnológicas e pelas aplicações na indústria e comercialização dos medicamentos biológicos produzidos (3). A maior parte das empresas farmacêuticas e das empresas de biotecnologia localizam-se nos países europeus, nos EUA e no Japão (7).

De acordo com (114), ao contrário do período entre 2009 e 2012, em que o mercado farmacêutico global sofreu um declínio nas taxas de crescimento, em 2013, recuperou e atingiu o valor de 1 trilhão de dólares, em grande medida devido ao desenvolvimento rápido dos medicamentos biológicos. De acordo com a mesma fonte, o mercado de produtos biológicos era, em 2013, estimado em cerca de 180 bilhões, 18% do total do mercado farmacêutico, e era o mercado que mais tinha crescido na área dos produtos farmacêuticos, sendo que 5 entre os 10 produtos farmacêuticos mais vendidos eram biológicos. Isto deve-se à elevada eficácia destes medicamentos, em oposição aos fracos resultados verificados com a aplicação de terapias convencionais.

Por ser um setor que se caracteriza por uma forte componente técnico científica, uma grande dependência da pesquisa e um longo tempo de desenvolvimento e maturação até à introdução de novos produtos no mercado, os custos de produção são elevadíssimos, necessitando de avultadas somas de capital tanto para o desenvolvimento de novos produtos como para a posterior comercialização, pelo que são protegidos por patentes. Enquanto são protegidos por estas patentes, as empresas procuram introduzir os medicamentos no maior número de mercados possível, atuando assim globalmente (8). Por outro lado, os elevados custos de investimento faz com que doenças de menor incidência, não sejam atendidas na procura de um tratamento com este tipo de medicamentos pois o retorno do investimento não estaria garantido.

Taxa de Medicamentos biológicos aprovados (114)

De acordo com conclusões de um estudo realizado em 2014 (Biopharmaceutical benchmarks), entre 2010 e 2014 a taxa de aprovação de medicamentos biológicos (biológicos recombinantes) nos Estados Unidos e na União Europeia (UE, Bruxelas) foi de 54 produtos, tendo permanecido relativamente estável quanto ao período anterior (de 2005 a 2009). Esse mesmo estudo revelava que até 1989 foram aprovados 9 medicamentos biológicos; entre 1990 e 1994 foram aprovados 16; de 1995 a 1999, foram aprovados 58; e de 2000 a 2004, 56. O mesmo estudo referia que, nesse ano de 2014, o total de produtos biofarmacêuticos que receberam licenças nesses dois mercados ascendeu a 246, no entanto foram retirados do mercado 34 produtos após a aprovação, pelo que, nesse ano, o número de aprovados comercializados nos Estados Unidos e / ou na União Europeia era de 212 (114).

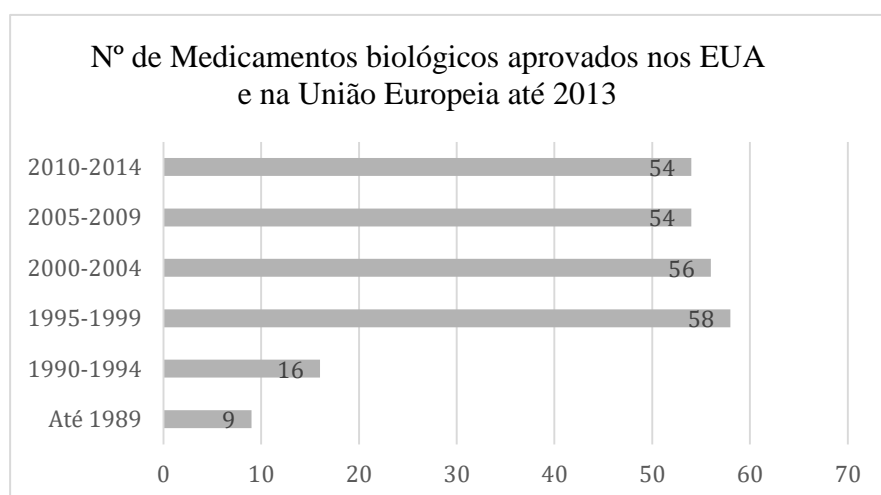


Figura 7: Número de Medicamentos biológicos aprovados nos EUA e na União Europeia até 2013. Figura adaptada da referência (114)

O número de aprovações anuais ao longo dos últimos 4 anos (até 2013) variou de um mínimo de 6 medicamentos biológicos aprovados em 2011 até 20 medicamentos aprovados em 2013 (114).

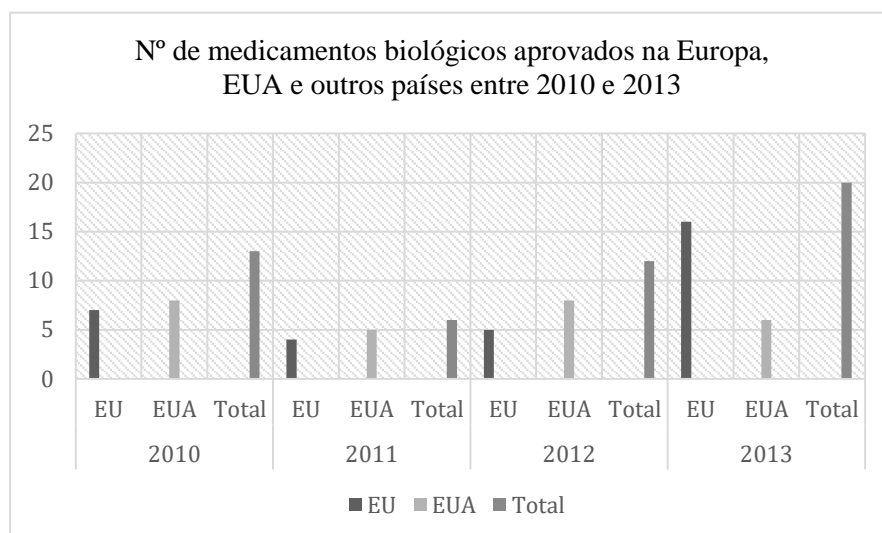


Figura 8: Número de medicamentos biológicos aprovados na Europa, EUA e outros países entre 2010 e 2013. Figura adaptada da referência (114)

Tipos de medicamentos biológicos aprovados (114)

Entre 2010 e 2014, dos 54 medicamentos biológicos aprovados, 17 eram mAbs, 9 eram hormonas, 8 eram proteínas relacionadas com o sangue, 6 eram enzimas, 4 vacinas, proteínas de fusão e fatores estimulantes de colónias de granulócitos, 1 era interferão e 1 era um produto baseado em terapia genética (114).

Indicações terapêuticas para os medicamentos biológicos aprovados (114)

Quanto às indicações terapêuticas, 9 desses medicamentos destinavam-se ao tratamento do cancro, 6 tinham como indicação o tratamento de doenças inflamatórias e outros 6 o tratamento da hemofilia, 5 para doenças metabólicas, 5 para o tratamento da diabetes, 4 para a neutropenia e 4 vacinas contra doenças infecciosas (114).

Aprovação de medicamentos biológicos (114)

O estudo referia também que 59% dos produtos aprovados entre 2010 e 2014 (32 produtos) eram completamente novos para o mercado, sendo que a restante percentagem correspondia a medicamentos biossimilares, medicamentos me-too e medicamentos aprovados anteriormente noutros mercados (114).

Prevalência dos mAb no conjunto dos medicamentos biológicos aprovados (114)

Como foi já referido noutra secção, o primeiro medicamento biológico aprovado, em 1982, foi a insulina humana recombinante, sendo que até ao final dessa década apenas entraram em circulação mais oito medicamentos. Ao longo da década de 90, à medida que a indústria se ia desenvolvendo, o número de medicamentos aprovados aumentou significativamente. Na segunda metade da década de 90, a taxa de aprovação subiu para 58 medicamentos e nos três períodos de cinco anos seguintes, a taxa manteve-se perto desse valor (114).

Dentro do grupo de medicamentos biológicos, o domínio dos mAb manteve-se desde o final da década de 1990 até à segunda década do século XXI, com a crescente prevalência de formas humanizadas e humanas sobre mAbs quiméricos (e particularmente murinos), sendo que, desde 1980 até 2010-2014, a taxa de aprovação de mAbs, dentro dos produtos biológicos, aumentou de 10 % para 27% (114).

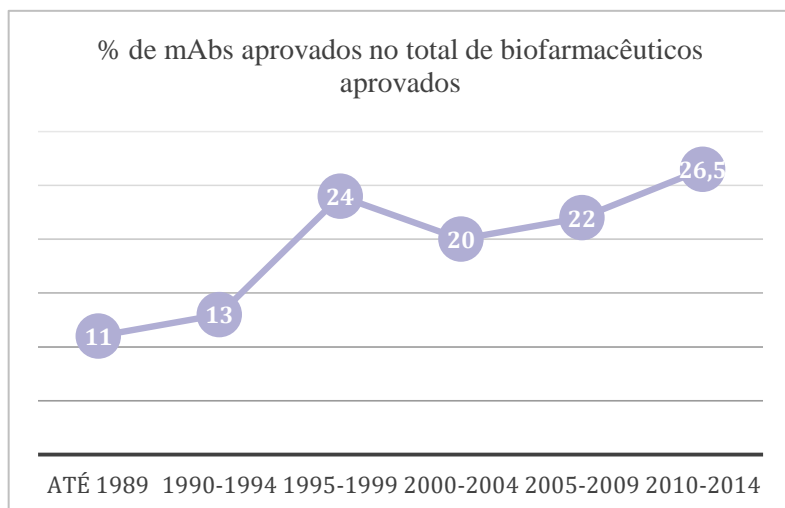


Figura 9: % de Mabs aprovados no total de produtos biofarmacêuticos aprovados, nos períodos indicados. Figura adaptada da referência (114)

Nota: Os produtos de fusão não são considerados anticorpos nestes dados.

Entre 2010 e 2014 verificou-se uma diminuição de aprovações para uma variedade de classes de produtos (por exemplo, nenhum agente trombolítico recombinante, anticoagulante, interleucina ou eritropoietina foram aprovados desde 2010), provavelmente devido à saturação do mercado em relação à procura desses produtos (114).

Valor de mercado dos produtos biofarmacêuticos (114)

O valor de mercado dos produtos biofarmacêuticos foi aumentando constantemente até 2013, atingindo, nesse ano um valor acumulado total de vendas de 140 bilhões de dólares (114).

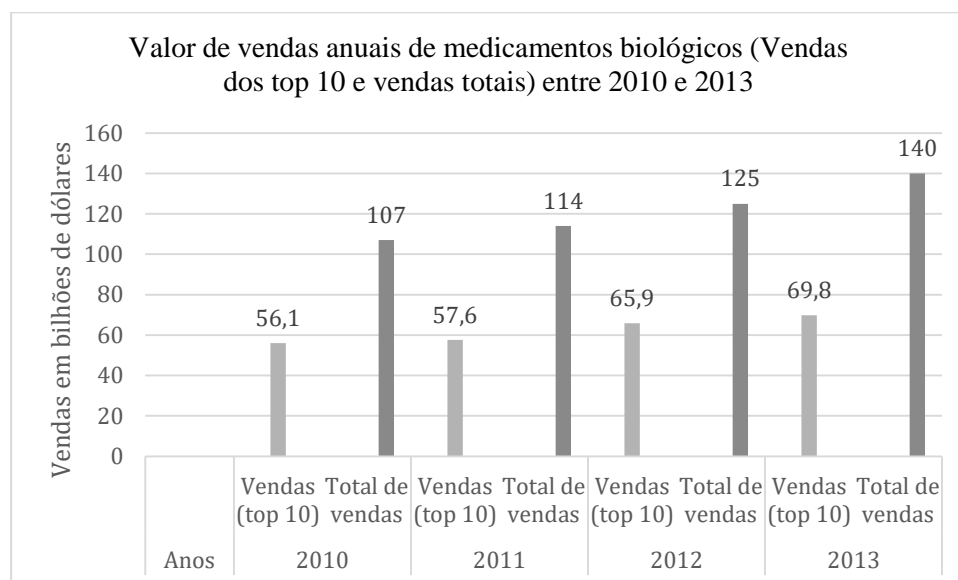


Figura 10: Valor de vendas anuais de medicamentos biológicos (Vendas dos top 10 e vendas totais) entre 2010 e 2013. Figura adaptada da referência (114)

O produto mais lucrativo entre 2011 e 2013 foi Humira (adalimumab), tendo gerado 35 bilhões de dólares em vendas no período 2010-2013 (11 bilhões de dólares só em 2013).

Os dez produtos biofarmacêuticos mais vendidos em 2013 foram o Humira (adalimumab; anti-TNF α), o Enbrel (etanercept; anti-TNF), o Remicade (infliximab; anti-TNF), o Lantus (insulin glargine), o Rituxan/MabThera (rituximab; anti CD20), o Avastin (bevacizumab; anti-VEGF), o Herceptin (anti-HER2), o Neulasta (pegfilgrastim), o Lucentis (ranibizumab; anti-VEGF) e o Epogen/Procrit/Eporex/ESPO (epoetin alfa), que, juntos, deram origem a vendas no valor de 69,8 bilhões de dólares, representando 50% da receita total de produtos biofarmacêuticos em 2014 (114).

Tabela 5: Os 20 medicamentos biológicos mais vendidos em 2013. Tabela adaptada da referência (114)

<i>Posição</i>	<i>Produto</i>	<i>Vendas (Bilhões de dólares)</i>	<i>Ano da 1ª aprovação</i>	<i>Empresa</i>	<i>Data do fim da patente (UE)</i>	<i>Data do fim da patente (EUA)</i>
1	Humira (adalimumab; anti-TNF)	11.00	2002	AbbVie & Eisai	2018	2016
2	Enbrel (etanercept; anti-TNF)	8.76	1998	Amgen, Pfizer, Takeda Pharmaceuticals	2015	2028
3	Remicade (infliximab; anti-TNF)	8.37	1998	J&J, Merck & Mitsubishi Tanabe Pharma	2015	2018
4	Lantus (insulin glargine)	7.95	2000	Sanofi	2014	2014
5	Rituxan/MabThera (rituximab; anti CD20)	7.91	1997	Biogen-IDEC, Roche	2013	2016
6	Avastin (bevacizumab; anti-VEGF)	6.97	2004	Roche/Genentech	2019	2017
7	Herceptin (anti-HER2)	6.91	1998	Roche/Genentech	2014	2019
8	Neulasta (pegfilgrastim)	4.39	2002	Amgen	2015	2014
9	Lucentis (ranibizumab; anti-VEGF)	4.27	2006	Roche/Genentech, Novartis	2016	2016
10	Epogen/Procrit/Eporex/ESPO (epoetin alfa)	3.35	1989	Amgen, J&J, KHK	Expirou	2013
11	Novolog/Novorapid (insulin aspart)	3.13	1999	Novo	2015	2015
12	Avonex (IFN-β-1a)	3.00	1996	Biogen Idec	2015	2015
13	Humalog mix 50:50 (insulin lispro)	2.61	1996	Lilly	2015	2014
14	Rebif (IFN-β-1a)	2.59	1998	Merck Serono	2015	2013
15	Aranesp/Nesp (darbepoetin α)	2.42	2001	Amgen, KHK	2016	2024
16	Advate/Recombinante (Octocog α)	2.37	1992	Baxter		
17	Levemir (insulin detemir)	2.15	2004	Novo	(Levemir)	2014
18	Actrapid/Novolin (insulin)	2.02	1991	Novo	2017	
19	Erbix (cetuximab; anti-EGF)	1.92	2004	Bristol-Myers Squibb, Merk Serono	2014	2016
20	Eylea (aflibercept; anti-VEGF)	1.88	2011	Regeneron, Bayer	2020	2021

Os mAbs foram novamente a classe de produto mais lucrativa. As vendas de mAbs totais (excluindo produtos de fusão, semelhantes a anticorpos, como o Enbrel-etanercept) atingiram 63 bilhões de dólares em 2014 e atingiriam um valor de 75,7 bilhões de dólares se esses produtos de fusão estivessem incluídos (114).

Os mAbs foram também seis das dez principais vendas de produtos em 2013 (sete se o Enbrel estiver incluído). No caso dos medicamentos destinados ao tratamento de doenças inflamatórias e / ou autoimunes, as vendas cumulativas atingiram o valor de 41 bilhões de dólares em 2013, sendo que 30,5 bilhões de dólares foram alcançados pelos anti TNF. Relativamente aos medicamentos que visam o tratamento do cancro, as vendas cumulativas atingiram 26 bilhões, cerca de 29% do mercado total global de oncologia, estimado em 91 bilhões de dólares (114).

A classe seguinte de produtos biológicos mais lucrativa em 2013 foi a classe das insulinas, gerando vendas de 21,5 bilhões de dólares (60% do mercado global de medicamentos para a diabetes) (114).

De entre os 20 medicamentos biológicos mais vendidos, 18 foram aprovados há 10 anos ou mais, sendo que 11 deles obtiveram aprovação pela 1ª vez nos anos 80 ou 90. Apenas um dos produtos da tabela dos mais vendidos (Eylea) foi aprovado no período em que foi realizado este estudo, ou seja entre 2010 e 2014 (114).

Alguns dos medicamentos biológicos atingem o estatuto de blockbuster, o que significa que conseguem faturar mais de um bilhão de dólares. Nesta categoria encontram-se medicamentos de larga utilização e com lucros muito elevados, normalmente destinados ao tratamento de doenças crónicas ou de grande incidência na população e, por isso, muito procurados. Muitas vezes acontece que, quando existem muitas indústrias concorrentes, o preço pode tender a descer. Alguns destes medicamentos são considerados como “os melhores” dentro do seu grupo, pelo que acabam por adquirir grandes parcelas de mercado e conseguem manter os preços relativamente altos (3).

Mais recentemente, algumas empresas começaram a dedicar-se à procura de soluções para doenças antes não atendidas, dando origem a alguns medicamentos biológicos aprovados que tem estatuto de produtos órfãos que poderão vir a incluir-se no grupo dos blockbusters, pois utilizam um marketing muito forte e podem procurar conquistar novos mercados (3).

4. Conclusão

O uso de terapias biológicas em monoterapia ou como complemento de terapias convencionais no tratamento de doenças autoimunes e reumatológicas está a difundir-se a um ritmo acelerado. Este facto deve-se à maior compreensão da patogénese das doenças e dos alvos envolvidos na resposta imunológica às mesmas. Estes medicamentos têm revelado uma boa percentagem de eficácia, assim como bons perfis de segurança. Regra geral estas terapias são bem toleradas pelos doentes e têm a vantagem de a frequência da sua administração ser menor do que noutros medicamentos. Como inconvenientes podemos enumerar o facto de alguns deles serem administrados por via intravenosa, os custos elevados da medicação, quer de produção quer de venda, e os eventos adversos associados. Estas terapêuticas requerem algumas precauções, não devendo ser administradas em casos de gravidez ou amamentação e devem ser interrompidos caso a gravidez ocorra durante o tratamento. Do mesmo modo, nos casos de infeções ativas, de cirurgia ou de infeção recorrente, os tratamentos devem ser suspensos ou adiados, uma vez que são potentes imunossuppressores. Para doentes com ICC, doença cancerígena recente, doença desmielinizante ou indivíduos aos quais vão ser administradas vacinas vivas, estão completamente contra indicados estes medicamentos biológicos (2).

Os principais alvos da maioria das terapias biológicas são citocinas, células B e moléculas de co-estimulação, sendo que alguns destes medicamentos obtêm resultados no tratamento de mais do que uma doença e outros são específicos no tratamento de uma única doença.

Neste trabalho procurámos fazer uma revisão bibliográfica que nos proporcionasse uma visão sobre as diferenças entre os medicamentos biológicos e os medicamentos sintéticos, e focar algumas das doenças autoimunes, as suas principais características, tratamentos convencionais e tratamentos biológicos aprovados pela EMA. Referimos também alguns exemplos de estudos que estão ativos ou em recrutamento, dos quais Portugal também faz parte, e cujos resultados podem contribuir para maior conhecimento sobre alguns fármacos, para comparar resultados, conseguir maior segurança e eficácia em medicamentos já existentes ou em novos medicamentos biológicos.

O prognóstico para os doentes com estas doenças afigura-se positivo, na medida em que os tratamentos por via dos medicamentos biológicos melhoraram na última década e se preveem novas melhorias no futuro. A investigação, a produção e a comercialização de medicamentos biológicos tem aumentado nos últimos anos, atingindo um número elevado de vendas a nível da Europa, EUA e outros países.

5. Referências bibliográficas

1. Entos A, Ol B, Ossi B. Manual de Medicamentos Biológicos e Biossimilares. Pfizer. 2014 (consultado em 8/3/2017).
<http://static.labnetwork.com.br.s3.amazonaws.com/wordpress/wp-content/uploads/2014/07/Manual-Medicamentos-Biológicos-e-Biossimilares.pdf>
2. Nunes O (coord.). Medicamentos Biológicos na Prática Médica. S. Paulo: Interfarma e AMB; 2013 (consultado em 10/03/2017).
<https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/35-livro-amb-site.pdf>
3. Rosa SES da, Cosenza JP, Barroso DV. Biotecnologia para saúde humana: tecnologias, aplicações e inserção na indústria farmacêutica. Rio de Janeiro: BNDES; 2007 (consultado em 15/03/2017).
[https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/2641/1/BS_29_Biotecnologia para saúde humana_P.pdf](https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/2641/1/BS_29_Biotecnologia_para_saúde_humana_P.pdf)
4. APIFARMA. White-paper sobre inovação farmacêutica. 2013 (consultado em 15/03/2017). [https://www.apifarma.pt/apifarma/areas/biotecnologia/Documents/White Paper_CEB_Abril2013.pdf](https://www.apifarma.pt/apifarma/areas/biotecnologia/Documents/White_Paper_CEB_Abril2013.pdf)
5. Nunes O (coord.). Entendendo medicamentos biológicos. Interfarma. S. Paulo; 2012 (consultado em 20/03/2017). <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/34-biologicos-site.pdf>
6. Vaz AF. et al. Medicamentos biossimilares. Rev Port Farmacoter. 2013 (consultado em 20/03/2017);5:48–55. file:///C:/Users/user/Downloads/46-70-1-SM (4).pdf
7. Brandão CZG de S, Souza JN de. Biofármacos: da pesquisa ao mercado: uma revisão da literatura. Saúde Ciência em Ação. 2015;1(1):105–18.
8. Pandit NK. Introduction to the pharmaceutical sciences. 1st ed. Baltimor: Lipincot Wiliams & Wilkins; 2007.
9. Costa AM. et al. Biotecnologia- estado da arte e aplicação na agropecuária. Embrapa Cerrados; 2011 (consultado a 27/03/2017).
<file:///C:/Users/user/Downloads/LivroFaleiro01.pdf>
10. Alloway RR. et al. Pharmaceutical biotechnology. New York: informa healthcare; 2008 (consultado em 01/04/2017).
http://web.xidian.edu.cn/yqxia/files/20140227_103205.pdf
11. Smith JE. Biotechnology. Cambridge: Cambridge University Press; 2009 (consultado em 05/04/2017).
https://moorthibio.weebly.com/uploads/4/7/5/6/4756207/ebooksclub.org__biotechnology.pdf
12. Amgen. Timeline of Medical Biotechnology. (consultado a 14/04/2017).
<http://www.biotechnology.amgen.com/timeline.html>

13. Biotechnology institute. Biotechnology timeline. Washington: Biotechnology institute; 2017 (consultado em 02/09/2017).
<http://www.biotechinstitute.org/go.cfm?do=Page.View&pid=22>
14. Lépori LR. *Imunologia- minialtas*. 1st ed. Oeiras: Daiichi- Sankyo; 2008.
15. Wallace GR. et al. *Biotechnology in Healthcare*. 1st ed. Londres: Pharmaceutical Press; 1998.
16. Casanova Estruch B. Perfil de seguridad y aspectos prácticos a tener en cuenta en la administración de anticuerpos monoclonales. *Neurologia*. 2013;28(3):169–78.
17. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;117(2):244–79.
18. von Kempis J, Dudler J, Hasler P, Kyburz D, Tyndall A, Zufferey P, et al. Use of abatacept in rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly*. 2012;142(May):1–7.
19. Stoll ML. Biological therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis : Lessons from the adult and pediatric experiences. 2008;2(2):229–52.
20. Okuda Y. Review of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biol Targets Ther*. 2008;2(1):75–82.
21. Aires da Silva F, Corte-Real S, Goncalves J. Recombinant Antibodies as Therapeutic Agents. *BioDrugs*. 2008;22(5):301–14.
22. Zhang C. Hybridoma Technology for the Generation of Monoclonal Antibodies. 2012;901.
23. Tomita M, Tsumoto K. Hybridoma technologies for antibody production. *Immunotherapy*. 2011;3(3):371–80.
24. Rosaly V, Plínio M, Lima G De, Harth FM, Melo FY De, Akamatsu HT, et al. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais Monoclonal antibodies therapeutic applications. *Rev bras alerg imunopatol*. 2006;Vol. 29(Nº 2):77–85.
25. Walsh G. *Biopharmaceuticals- biochemistry and biotechnology*. 2nd ed. Irlanda: Wiley; 2003.
26. Hammers, Christoph M, Stanley JR. *Antibody Phage Display: Technique and Applications* Christoph. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):1–13.
27. INFARMED. *Medicamentos Biossimilares. Orientações Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica*. Infarmed; 2016 (consultado em 06/05/2017)
http://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/1_Orientações_CNFT_Completa_Final.pdf/bd4475fc-147b-4254-a546-03b8cd63efff

28. EMA. Biosimilar medical products. Londres: EMA; 2013 (consultado em 20/05/2017). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2011/03/WC500104228.pdf
29. www.infarmed.pt (consultado em 03/05/2017).
30. EMA. Biosimilar medicines. Londres: EMA; (consultado em 05/05/2017) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580281bf0)
31. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(suppl 5):v3–11. <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kes113>
32. Miranda LC. Artrite Reumatóide. p. www.ipr.pt.
33. da Costa JP, Beck ST. Avanços no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Saúde (Santa Maria)*. 2011;37(1):65–76.
34. Agarwal SK. Biologic agents in rheumatoid arthritis: an update for managed care professionals. *J Manag Care Pharm*. 2011;17(9 Suppl B):S14-8.
35. Rocha T.M., Gonçalves M.J., Ferreira J. Artrite Reumatóide. Sociedade Portuguesa de Reumatologia; (consultado a 05/05/2017). <http://www.spreumatologia.pt/doencas/artrite-reumatoide/como-se-trata-/170>
36. Kontzias A. Rheumatoid Arthritis. Merck manual; 2017 (consultado a 06/07/2017). <http://www.merckmanuals.com/professional/musculoskeletal-and-connective-tissue-disorders/joint-disorders/rheumatoid-arthritis-ra>
37. Resumo das características do medicamento (infliximab). (consultado a 07/07/2017) http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf
38. G.Katzung B. Basic and Clinical Pharmacology. 13th ed. S. Francisco: Mc Graw Hill Education; 2011.
39. Joseph T. Dipiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells LMP. Pharmacotherapy- A Pathophysiologic Approach. 7th ed. MCGRAW HILL EDUCATION; 2009.
40. Resumo das características do medicamento (adalimumab). (consultado em 10/07/2010). http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf

41. Resumo das características do medicamento (etanercept). (consultado em 10/07/2010). http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
42. Alldred A. Etanercept in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(7):1137–48.
43. Resumo das características do medicamento (certolizumab). (consultado em 10/07/2010). http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf
44. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med.* 2013;11(1):88. <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-88>
45. Frampton JE. Golimumab: A Review in Inflammatory Arthritis. *BioDrugs.* 2017;31(3):263–74.
46. Resumo das características do medicamento (Golimumab). (consultado em 15/07/2010). http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf
47. Re S, Ad B, Df M, S S. New pharmacological strategies in rheumatic diseases. *J Med Life.* 2016;9(3):227–34.
48. Roche. Droga Anti-Reumática Biológica Modificadora da Doença. (consultado a 03/06/17). <http://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/actemra.pdf>
49. American College of Rheumatology. Tocilizumab. 2017. (consultado a 05/06/2017). <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Treatments/Tocilizumab-Actemra>
50. Resumo das características do medicamento (anakinra). (consultado a 05/06/2017). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160602135155/anx_135155_pt.pdf
51. EMA. Sarilumab. (consultado a 05/06/2017) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004254/human_med_002114.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
52. Resumo das características do medicamento (sarilumab). (consultado a 05/06/2017). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138002/anx_138002_pt.pdf
53. Infarmed. Legistação farmacêutica compilada. (consultado a 08/06/2017). http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/036-B1_Lei_21_2014_1alt.pdf
54. Clinical trials. tudy of Etanercept Monotherapy vs Methotrexate Monotherapy for Maintenance of Rheumatoid Arthritis Remission. (consultado a 08/09/2017). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02373813?recrs=ad&cond=rheumatoid+arthritis>

- &cny1=EU%3APT&draw=1&rank=6
55. Trials C. A Phase 3 Study to Compare ABT-494 to Abatacept in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs (SELECT-CHOIC). (consultado a 08/09/2017).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086343?recrs=ad&cond=rheumatoid+arthritis&cny1=EU%3APT&draw=1&rank=10>
 56. Trials C. A Study Comparing ABT-494 to Placebo and to Adalimumab in Subjects With Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Dose of Methotrexate and Who Have an Inadequate Response to Methotrexate (SELECT-COMPARE). (consultado a 08/09/2017).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02629159?recrs=ad&cond=rheumatoid+arthritis&cny1=EU%3APT&draw=1&rank=5>
 57. Clinical trials. Long Term Evaluation of Sarilumab in Rheumatoid Arthritis Patients. (consultado a 08/09/2017).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01146652?recrs=ad&cond=rheumatoid+arthritis&cny1=EU%3APT&draw=1&rank=9>
 58. Clinical trials. Long-term Safety and Efficacy of Sirukumab in Participants With RA Completing Studies CNTO136ARA3002 or CNTO136ARA3003. (consultado a 08/09/2017)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856309?recrs=ad&cond=rheumatoid+arthritis&cny1=EU%3APT&draw=2&rank=12>
 59. Bertsias George et al. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. *Eular On-line Course Rheum Dis.* 2012;(1909):476–505.
 60. Sousa, S., Raposo, A.E.. Lupus eritematoso sistémico. (consultado em 20/05/2017).
<http://www.spreumatologia.pt/doencas/lupus-eritematoso-sistemico>
 61. American College of Rheumatology. Lupus. 2017. (consultado em 20/05/2017).
<https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Lupus>
 62. Ding HJ, Gordon C. New biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(3):405–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2013.04.005>
 63. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2(June):16039.
 64. Bernal CB, Zamora LD, Navarra S V. Biologic therapies in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(2):146–53.
 65. Resumo das características do medicamento (belimumab). (consultado em 22/05/2017). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170320137420/anx_137420_pt.pdf

66. Clinical trials. Safety and Effectiveness of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus Registry (SABLE). (consultado em 12/09/2017). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01729455?recrs=ad&cond=Systemic+Lupus+Erythematosus&cntry1=EU%3APT&rank=5>
67. Clinical trials. A Phase II Study to Evaluate Safety and Efficacy of ALX-0061 in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus. (consultado em 12/09/2017). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437890?recrs=ad&cond=Systemic+Lupus+Erythematosus&cntry1=EU%3APT&rank=4>
68. Gottlieb AB. Psoriasis: emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(1):19–34.
69. CUF. Psoríase. 2016. (consultado em 12/05/2017). <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/artigo/psoríase-o-que-deve-saber>
70. Carolina Almeida da Silva A, Paula Franco Lambert A. Anticorpos Monoclonais Na Terapêutica Da Psoríase. 2011;VIII(4):1808–804.
71. Hospital dos Lusíadas. Psoríase. (consultado em 12/05/2017). <https://rotasaude.lusiadas.pt/psoríase/>
72. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5):826–50.
73. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature.* 2007;445(7130):866–73. <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature05663>
74. Silva KDS, Silva EAT Da. Psoríase e sua relação com aspectos psicológicos, stress e eventos da vida. *Estud Psicol.* 2007;24(2):257–66.
75. Resumo das características do medicamento (acitretina). (consultado em 17/10/2017). http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6012&tipo_doc=rcm
76. Carvalho S, Torres T, Selores M. Tratamento da psoríase com agentes biológicos: para além dos inibidores do $\text{tnf } \alpha$ – o presente e o futuro. *Rev da Soc Port Dermatologia e Venereol.* 2012;70(3).
77. Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O’Neill JL. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: A review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(6):365–74.
78. Resumo das características do medicamento (ustecinumab). (consultado em 18/06/2017). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161111136124/anx_136124_pt.pdf
79. Resumo das características do medicamento (secucinumab). (consultado em 18/06/2017). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_pt.pdf

80. EMA. Isekizumab. (consultado em 18/06/2017).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003943/human_med_001977.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
81. EMA. Adalimumab. (consultado em 18/06/2017).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
82. EMA. Brodalumab. (consultado em 18/06/2017).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003959/human_med_002054.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
83. Clinical Trials. Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry. (consultado em 20/09/2017).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00508547?recrs=ad&cond=Psoriasis&cntry1=EU%3APT&rank=2>
84. Clinical trials. Study Evaluating the Safety and Effectiveness of Etanercept for the Treatment of Pediatric Psoriasis. (consultado em 20/09/2017).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01100034?recrs=ad&cond=Psoriasis&cntry1=EU%3APT&rank=3>
85. National Multiple Sclerosis Society. What is MS?. (consultado em 21/07/2017).
<https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS>
86. Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla. O que é a esclerose múltipla?. (consultado em 21/07/2017). <http://www.spem.pt/esclerose-multipla/o-que-e-a-esclerose-multipla>
87. Hospital dos Lusíadas. Esclerose múltipla. (consultado em 21/07/2017).
<https://rotasaude.lusiadas.pt/esclerose-multipla-o-que-deve-saber/>
88. Resumo das características do medicamento (interferão β 1b). (consultado em 23/07/2017). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137464/anx_137464_pt.pdf
89. EMA. Interferão β 1a. (consultado em 23/07/2017).
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000136/WC500048682.pdf
90. Resumo das características do medicamento (natalizumab). (consultado em 23/07/2017). http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf
91. Resumo das características do medicamento (alemtuzumab). (consultado em 23/07/2017). http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf
92. EMA. Daclizumab. (consultado em 23/07/2017).

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003862/WC500210600.pdf
93. Circular informativa-recomendações provisórias de segurança. (consultado em 20/10/2017)<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1878974/Circular+Informativa+086/43ad7430-6d0e-4747-bfcd-d739d339949d>
 94. Clinical trials. A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis. (consultado em 17/09/2017). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01247324?recrs=ad&cond=Multiple+Sclerosis&cntry1=EU%3APT&draw=1&rank=6>
 95. Clinical trials. A Study of Ocrelizumab in Participants With Primary Progressive Multiple Sclerosis. (consultado em 17/09/2017). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01194570?recrs=ad&cond=Multiple+Sclerosis&cntry1=EU%3APT&draw=1&rank=8>
 96. Clinical trials. Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Ocrelizumab in Participants With Early Stage Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). (consultado em 17/09/2017). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085810?recrs=ab&cond=Multiple+Sclerosis&cntry1=EU%3APT&rank=3>
 97. Clinical trials. Efficacy and Safety of Ofatumumab Compared to Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. (consultado em 17/09/2017). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792231?recrs=ad&cond=Multiple+Sclerosis&cntry1=EU%3APT&draw=2&rank=12>
 98. Clinical trials. Tysabri Observational Program. (consultado em 17/09/2017). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00493298?recrs=ab&cond=Multiple+Sclerosis&cntry1=EU%3APT&rank=7>
 99. Papacosta NG, Nunes GM, Pacheco RJ, Cardoso MV, Guedes VR. ARTIGO DE REVISÃO DOENÇA DE CROHN : UM ARTIGO DE REVISÃO CROHN' S DISEASE : A REVIEW ARTICLE. 2017;4(2):25–35.
 100. CUF. Doença de Crohn. (consultado em 18/07/2017). <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/doenca-de-crohn>
 101. Aaron E. Walfish, Beth Israel, David B. Sachar DHDJ. Doença de Crohn. (consultado em 18/07/2017). <http://www.msdmanuals.com/pt/casa/distúrbios-digestivos/doencas-inflamatórias-intestinais-dii/doença-de-crohn>
 102. Nielsen OH, Bjerrum JT, Seidelin JB, Nyberg C, Ainsworth M. Biological treatment of crohn's disease. Dig Dis. 2013;30(SUPPL. 3):121–33.
 103. Dryden Jr. GW. Overview of biologic therapy for Crohn's disease. Expert Opin Biol Ther. 2009;9(8):967–74.

104. Resumo das características do medicamento (vedolizumab). (consultado em 18/07/2017). http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf
105. Clinical trials. A Non-Interventional Clinical Study to Evaluate Long-Term Safety and Effectiveness of HUMIRA (Adalimumab) in Pediatric Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. (CD). (consultado em 19/09/2017). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02130362?recrs=ad&cond=Crohn+Disease&entry1=EU%3APT&rank=3>
106. Clinical trials. Post-Marketing Use Of Inflectra (Infliximab) For Standard Of Care Treatment Of Inflammatory Bowel Disease. 19/09/2017). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02539368?recrs=ad&cond=Crohn+Disease&entry1=EU%3APT&rank=6>
107. CUF. Colite ulcerosa. (consultado em 25/07/2017). <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/colite-ulcerosa>
108. MSD- inventing for life. Colite ulcerosa. (consultado em 25/07/2017). <http://msd.pt/gastroenterologia/colite-ulcerosa/>
109. Danese S, Fiorino G, Peyrin-biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G. Biological Agents for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *Ann Intern Med.* 2014;160(December 2013):704–11.
110. Aaron E. Walfish, Beth Israel, David B. Sachar DHDJ. Colite ulcerosa. (consultado em 25/07/2017). <http://www.msdmanuals.com/pt/casa/distúrbios-digestivos/doenças-inflamatórias-intestinais-dii/colite-ulcerativa>
111. Clinical trials. Study for Participants With Ulcerative Colitis Previously Enrolled in Etrolizumab Phase II/III Studies. (consultado a 02/09/2017) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02118584?recrs=ad&cond=Ulcerative+Colitis&entry1=EU%3APT&rank=1>
112. Clinical trials. An Efficacy and Safety Study of Vedolizumab Intravenous (IV) Compared to Adalimumab Subcutaneous (SC) in Participants With Ulcerative Colitis. (consultado a 02/09/2017) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02497469?recrs=ad&cond=Ulcerative+Colitis&entry1=EU%3APT&rank=6>
113. Clinical trials. A Study Comparing the Efficacy and Safety of Etrolizumab to Infliximab in Participants With Moderate to Severe Ulcerative Colitis Who Are Naïve to Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors. (consultado a 02/09/2017) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02136069?recrs=ad&cond=Ulcerative+Colitis&entry1=EU%3APT&rank=2>
114. Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2010. *Nat Biotechnol.* 2010;28(9):917–24.