

Medicamentos biológicos - Exemplos aprovados em Portugal

Biological medicines - Examples approved in Portugal

Carreiro A.L.¹, Sousa Lobo J.M.², Silva A.C.^{1,2}

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

Os medicamentos biológicos são obtidos por processos biotecnológicos que usam organismos vivos (ou parte deles), substratos complexos e diferentes tecnologias de ponta para a obtenção das substâncias ativas. Atualmente, estes medicamentos são uma das maiores fontes de inovação e desenvolvimento da indústria farmacêutica, tendo permitido o tratamento de doenças incuráveis e de doenças cujos tratamentos com medicamentos de síntese não são eficazes. Como exemplos destas doenças temos as oncológicas, hematológicas, reumatológicas, entre outras.

Com o fim das patentes dos primeiros medicamentos biológicos aprovados, surgiram os medicamentos biossimilares e, mais tarde, os *biobetters*, que se tornaram concorrentes dos biossimilares.

Na primeira parte deste artigo de revisão é feita uma contextualização sobre os medicamentos biológicos e alguns conceitos relacionados. De seguida, são descritas as etapas cruciais do desenvolvimento dos medicamentos biológicos. Por fim, são apresentados exemplos de classes de medicamentos biológicos aprovados em Portugal e as suas respetivas aplicações clínicas, incluindo as citocinas, os fatores de crescimento hematopoiéticos, as hormonas, os hemoderivados e as enzimas.

Atualmente, o número de medicamentos biológicos aprovados em Portugal é extenso e está em constante atualização. Entre as classes abordadas, as com maior número de medicamentos aprovados são as dos fatores de crescimento, das hormonas e dos fatores de coagulação.

Palavras-chave: Biológicos, medicamento biológico, medicamento biossimilar, *biobetters*, medicamentos biológicos em Portugal.

ABSTRACT

Biological drugs are obtained by biotechnological processes that use living organisms (or part of them), complex substrates and different cutting-edge technologies to obtain active substances. Currently, these drugs are one of the biggest sources of innovation and development in the pharmaceutical industry, having allowed the treatment of incurable diseases and diseases whose treatments with synthetic drugs are not effective. Examples of these diseases are oncological, hematological, rheumatological, among others.

After finishing the patents for the first approved biological medicines, biosimilar medicines and, later, biobetters emerged, which became competitors of biosimilars.

In the first part of this review article, the concept of biological medicines and some related terms are presented. Afterwards, the crucial steps of the development of biological medicines are described. Finally, examples of classes of biological medicines approved in Portugal and their respective clinical applications are presented, including cytokines, hematopoietic growth factors, hormones, blood products and enzymes.

Currently, the number of biological medicines approved in Portugal is extensive and is constantly being updated. Among the classes addressed, those with the highest number of approved medicines are growth factors, hormones and coagulation factors.

Keywords: Biologicals, biological medicine, biosimilar medicine, biobetters, biological medicines in Portugal.

¹ FP-ENAS (Unidade de Investigação UFP em Energia, Ambiente e Saúde), CEBIMED (Centro de Estudos em Biomedicina), Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Portugal.

² UCIBIO/REQUIMTE, MedTec-Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Departamento de Ciências do Medicamento, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Portugal.

Autoras para correspondência: Ana Catarina Silva (acsilva@ufp.edu.pt); Ana Luísa Carreiro (33605@ufp.edu.pt)

Submetido/Submitted: 06 de dezembro 2020 | Aceite/Accepted: 28 dezembro 2020

INTRODUÇÃO

Um medicamento biológico é um medicamento de origem biotecnológica constituído essencialmente por proteínas recombinantes, obtidas por técnicas de engenharia genética que usam sistemas vivos, como células vegetais, células animais, bactérias e fungos, para a sua produção. A técnica de engenharia genética mais utilizada é a do ácido desoxirribonucleico (DNA do inglês *deoxyribonucleic acid*) recombinante, que consiste na junção de fragmentos de DNA provenientes de organismos distintos, criando uma nova molécula de DNA que não existe naturalmente, o DNA recombinante. Deste modo, é possível produzir proteínas de interesse terapêutico, designadas por proteínas terapêuticas, proteínas recombinantes ou produtos biofarmacêuticos. Com efeito, os biofarmacêuticos dão origem aos medicamentos cuja substância ativa é idêntica a uma que existe naturalmente no organismo humano e, por vezes, os conceitos de produtos biofarmacêuticos e de medicamentos biológicos convergem. No entanto, o conceito de medicamento biológico é mais amplo, porque também inclui as substâncias ativas de origem biológica produzidas ou extraídas diretamente de organismos vivos, como, por exemplo, hemoderivados, alergénios, células somáticas, entre outros^{1,2,3,4}.

O fabrico industrial de medicamentos biológicos varia de acordo com o tipo de molécula que se pretende produzir e é muito elaborado e rigoroso, devido ao uso de organismos vivos e substratos complexos. Os métodos de produção exigem a elaboração prévia de vários processos, tais como o desenvolvimento de culturas de células hospedeiras ou de

organismos hospedeiros, o estabelecimento de bancos de células, entre outros. Depois da produção das proteínas terapêuticas, é necessário proceder à sua separação, purificação, formulação e acondicionamento, sendo estes processos fundamentais para garantir a pureza, atividade e segurança do medicamento biológico final⁵.

A variabilidade intrínseca dos medicamentos biológicos é um dos parâmetros mais controlados pelas indústrias e pelas autoridades reguladoras, e deve permanecer dentro de limites aceitáveis e predefinidos. Por isso, desde 1995, estes medicamentos são avaliados por procedimentos centralizados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA do inglês *European Medicines Agency*) e, no caso de um parecer positivo, adotado pelo Comité Científico, estão sujeitos a um processo de decisão formal para comercialização pela Comissão Europeia³.

Existem diversas classes de medicamentos biológicos, como, por exemplo, citocinas (interferões, interleucinas e fatores de necrose tumoral), fatores de crescimento hematopoiéticos, hormonas (insulina, eritropoietina, glucagon, gonodotrofinas e hormona de crescimento), hemoderivados (fatores de coagulação, anticoagulantes e agentes trombolíticos), enzimas, imunológicos (soros e vacinas recombinantes), anticorpos monoclonais, entre outros^{1,6}.

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Um medicamento biológico define-se como aquele em que a substância ativa requer o uso de um sistema vivo, como células vegetais, células animais, microrganismos, animais ou plantas, como parte fundamental do seu processo de

produção, e que temo como objetivo diagnosticar, prevenir, tratar e/ou curar doenças e os seus sintomas em seres humanos ou animais, exercendo ações farmacológicas, imunológicas e/ou metabólicas. Deste modo, um medicamento biológico tem origem biotecnológica, envolvendo a utilização de tecnologias de ponta como a técnica do DNA recombinante, o processo de hibridização, entre outras^{2,3,4,7,8}.

Geralmente, os medicamentos biológicos são difíceis de caracterizar devido às variáveis biológicas resultantes das suas características moleculares e da utilização de organismos vivos na sua produção. Deste modo, estes medicamentos são altamente regulamentados em relação à sua qualidade, segurança e eficácia, através da combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos, em conjunto com o processo de produção e respetivo controlo^{2,7,8}.

Tal como todos os medicamentos, os medicamentos biológicos possuem patentes e direitos reservados de modo a serem exclusivos. Após receberem autorização de comercialização, que é dada com base nos resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos, são designados por medicamentos biológicos de referência^{3,7}.

Os medicamentos biológicos são atualmente uma das maiores fontes de inovação e desenvolvimento da indústria farmacêutica, tendo revolucionado o tratamento de doenças incuráveis ou que recorriam a tratamentos convencionais pouco eficazes com medicamentos de síntese. Grande parte dos medicamentos biológicos são usados no tratamento de doenças crónicas, como, por exemplo, diabetes, hepatite B e C, artrite

reumatoide e diversos tipos de cancro; e para doenças agudas, como, por exemplo, enfarte do miocárdio e tromboembolismo^{3,9}.

MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES

Os primeiros medicamentos biológicos foram aprovados nos anos 80, o que significa que os seus direitos de exclusividade têm vindo a caducar desde o início dos anos 2000. Por este motivo, houve a oportunidade de desenvolver medicamentos idênticos aos medicamentos biológicos de referência, com as mesmas características e fins terapêuticos, os medicamentos biossimilares ou biossimilares. Este conceito foi introduzido na legislação europeia em 2005, tendo sido aprovado e comercializado em 2006 o primeiro medicamento biossimilar na União Europeia (UE), que incluía a hormona de crescimento humano somatotropina^{2,3,10}.

Um medicamento biossimilar define-se como um medicamento altamente similar ao medicamento biológico de referência, e que não apresenta diferenças clínicas significativas em relação a este. É geralmente produzido por um novo fabricante que é responsável por demonstrar a semelhança farmacocinética e farmacodinâmica entre os dois, em todos os aspetos essenciais. Quando um medicamento biossimilar é aprovado, destina-se a todas ou apenas a algumas das aplicações terapêuticas do medicamento biológico de referência e deve ser apresentado na mesma dose e via de administração^{2,8,10}.

Nos últimos anos, muitos biossimilares foram aprovados na UE, o que demonstra a existência de segurança e eficácia em todas as indicações terapêuticas aprova-

das, como os demais medicamentos biológicos de referência. Os biossimilares são sempre aprovados em conformidade com os mesmos padrões de qualidade, segurança e eficácia, aplicáveis a todos os medicamentos biológicos aprovados na UE¹⁰.

Geralmente, em termos moleculares, as substâncias ativas dos medicamentos biossimilares são proteínas. Deste modo, estas devem apresentar a mesma sequência de aminoácidos e estrutura tridimensional que a proteína do medicamento biológico de referência para garantir que uma atividade biológica idêntica em ambos os medicamentos¹⁰.

Ao desenvolver um medicamento biossimilar, o fabricante tem de demonstrar a sua similaridade com o respetivo medicamento de referência, analisando e caracterizando extensivamente a estrutura e a função de ambos. São usadas tecnologias específicas para comparar as características dos dois produtos, como, por exemplo, a pureza, a identidade química e a bioatividade. Os resultados desta comparação serão posteriormente utilizados para sustentar a biossimilaridade. Após demonstração desta, o biossimilar pode basear-se em toda a experiência adquirida com o medicamento biológico de referência, de modo a evitar uma repetição redundante dos ensaios clínicos já existentes. As pequenas diferenças que possam haver entre ambos os medicamentos, desde que em componentes clinicamente inativos, são aceitáveis e são cuidadosamente avaliadas, para garantir que o biossimilar segue os altos padrões de qualidade necessários à aprovação por parte das entidades reguladoras. De facto, são esperadas pequenas variações dentro do

mesmo produto, durante o processo de fabrico de medicamentos biológicos, independentemente de ser um biossimilar ou um biológico de referência, uma vez que estes são produzidos em organismos vivos. Estas diferenças, que podem ocorrer entre lotes, dentro do mesmo lote ou entre produtos, são minuciosamente controladas e monitorizadas, de modo a garantir a qualidade, segurança e eficácia do medicamento final^{3,8,10,11}.

Tal como em qualquer outro medicamento, a segurança dos biossimilares é monitorizada através da farmacovigilância e, apesar das suas diferentes vias de desenvolvimento, não requer qualquer requisito de segurança específico, visto que, nos últimos anos, o sistema da UE responsável pela monitorização não reconheceu quaisquer diferenças relativamente à natureza, gravidade ou frequência dos efeitos adversos, entre biossimilares e medicamentos biológicos de referência, não havendo necessidade de monitorização especial. Até à data, entre os vários biossimilares aprovados, nenhum foi retirado devido a problemas de segurança ou eficácia¹⁰.

A autorização de introdução no mercado (AIM) dos biossimilares é obtida através de uma avaliação regulamentar individual, onde o requerente do AIM tem de demonstrar os resultados dos estudos que comprovam a biossimilaridade entre o seu medicamento e o medicamento biológico de referência, seguindo os métodos descritos nas “orientações científicas sobre medicamentos biossimilares” do Comité de Medicamentos de Uso Humano da EMA³. A troca de medicamentos biológicos de referência pelos respetivos biossimilares ou entre um biossimilar e outro biossimilar, ga-

rantindo que se obtém o mesmo efeito clínico, não é da responsabilidade da EMA. A prescrição e aconselhamento de medicamentos biológicos é da competência dos Estados-Membros da EU e, como em qualquer outro medicamento, os profissionais de saúde têm a obrigação de eleger o melhor medicamento, tendo em conta a história clínica do doente¹⁰.

É importante perceber que os biossimilares não são considerados genéricos dos medicamentos biológicos. Nestes medicamentos está sempre implícita uma variabilidade intrínseca das substâncias ativas, associada aos organismos vivos que as produzem, e ao processo de produção industrial complexo, que faz com que não exista uma reprodução exata nem homogênea. Consequentemente, os medicamentos biossimilares necessitam de mais estudos antes da sua aprovação do que os medicamentos genéricos, que são produzidos por síntese química e cuja aprovação e desenvolvimento se baseia na demonstração de bioequivalência entre as respetivas substâncias ativas¹⁰.

Atualmente, os biossimilares constituem uma parte importante das terapias biológicas de sucesso disponíveis na UE, sendo garantida a segurança dos doentes. A concorrência que estes adquiriram pode ser vantajosa para os sistemas de saúde, tanto ao nível económico como ao nível de acessibilidade, uma vez que estes facilitam o acesso dos doentes aos medicamentos biológicos. Além disso, os biossimilares permitiram o acesso, por parte dos profissionais de saúde, à informação sobre estes medicamentos, nomeadamente sobre o seu desenvolvimento clínico, aprovação e monitorização, o que lhes permite ad-

quirir uma maior experiência com a sua utilização^{10,12}.

BIOBETTERS

Um *biobetter* contém a mesma substância ativa que o medicamento biológico de referência, mas apresenta diferenças ao nível molecular. Por exemplo, a existência de diferentes aminoácidos que compõem a proteína ou de peguilações, isto é, a adição de moléculas de polietilenoglicol (PEG) que aumenta o seu tempo de permanência na corrente sanguínea, em comparação com o respetivo medicamento biológico de referência. Estas modificações têm como objetivo melhorar a biodisponibilidade e reduzir a imunogenicidade, toxicidade e efeitos adversos que possam existir no medicamento biológico de referência. Ou seja, enquanto um biossimilar visa estabelecer a maior semelhança possível com o medicamento biológico de referência, um *biobetter* pretende ser superior a este, em um ou mais aspetos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos^{7,13,14,15,16}.

Não existe um seguimento regulatório específico para os *biobetters*, nem um método de comparação para o seu desenvolvimento, pelo que seguem a mesma via dos medicamentos biológicos de referência, sendo considerados medicamentos biológicos com uma nova substância ativa, apesar de algumas das suas etapas de produção estarem facilitadas, particularmente no conhecimento do alvo terapêutico, reduzindo assim as despesas e duração das etapas de desenvolvimento. Deste modo, o processo de aprovação de um *biobetter* será novo, visto que a empresa pretende obter um produto superior e não semelhante ao existente, de modo a não substituir sim-

plesmente o produto original, trazendo um novo e aprimorado recurso para um determinado tratamento. Apesar do menor custo no desenvolvimento nas etapas iniciais da produção, que se reflete no seu preço final, os *biobetters* não têm um valor consensual e podem ter custos mais elevados que os biossimilares^{7,13,14,15,17}. Na Figura 1 são apresentadas algumas das diferenças entre os medicamentos biológicos, biossimilares e *biobetters*.

Referência	Bioequivalência	Molécula melhorada
15 anos de desenvolvimento	8-10 anos de desenvolvimento	10 anos de desenvolvimento
Patenteável	Não patenteável	Patenteável
Preço de referência	Preço reduzido	Preço <i>premium</i>

Figura 1. Principais diferenças entre medicamentos biológicos, biossimilares e *biobetters*. Adaptado de¹⁷.

Como não utilizam o processo de desenvolvimento dos biossimilares, mas sim o de um “novo medicamento biológico”, os *biobetters* podem beneficiar de exclusividade de mercado e obter uma proteção de patente completa, mesmo que não tenham diferenças acentuadas relativamente ao medicamento biológico de referência. Este direito à exclusividade ou à patente é uma estratégia utilizada pelas indústrias dos medicamentos biológicos de referência para combater o desenvolvimento de biossimilares pela concorrência. Antes da patente expirar, estas indústrias desenvolvem um *biobetter*, optando, por exemplo, por uma alteração na via de administração, como é o caso do trastuzumab subcutâneo da Roche, que obteve autorização de comercialização em 2013, antes do Herceptin[®]

(trastuzumab intravenoso), comercializado pela mesma empresa, expirar, em 2014^{7,13,14,15}.

PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A produção de medicamentos biológicos pode ser dividida em 2 etapas, *upstream* (ascendente) e *downstream* (descendente), como demonstra a Figura 2. A primeira etapa consiste na biossíntese do produto, ou seja, é onde ocorre o crescimento celular necessário para produzir o produto biológico, e compreende diversos processos, tais como a seleção da linha celular, meio de cultura, padrões de crescimento e otimização de modo a obter as condições ideais de produção. Assim sendo, numa primeira instância é identificada e selecionada a sequência de DNA de interesse, que será responsável pela codificação da proteína que se pretende produzir. De seguida, esta é inserida num vetor de expressão, como, por exemplo, um plasmídeo, criando uma sequência funcional de DNA, o DNA recombinante^{18,19,20}.

A sequência de DNA recombinante é posteriormente introduzida nas várias linhas celulares, de modo a que estas produzam as proteínas recombinantes pretendidas. Nesta etapa, cada produtor possui o seu banco de células, capaz de produzir uma linha celular única, o que faz com que o seu método de produção seja próprio, único e irreproduzível^{18,19}. Posteriormente, as células mais efetivas são selecionadas e cultivadas em fermentadores ou biorreatores apropriados, onde decorre o processo de fermentação, que permite a produção do produto biofarmacêutico, ou seja, da proteína terapêutica, finalizando-se a etapa *upstream*

(ascendente). Nesta parte do processo é importante que as condições dos biorreatores sejam rigorosamente controladas (por exemplo, pH, temperatura, nutrientes, entre outros)^{18,19,20}.

Após produzida a proteína terapêutica, dá-se o início da etapa *downstream* (descendente), onde as células são retiradas do biorreator e são separadas as proteínas dos restantes componentes do meio, através de processos de filtração e centrifugação, para que sejam purificadas, estabilizadas e processadas, de modo a obter o medicamento biológico final^{18,20}.

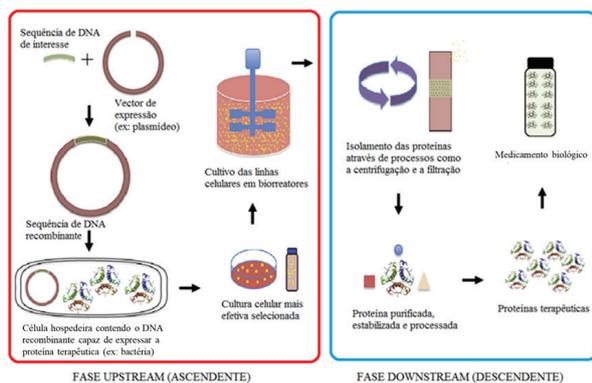


Figura 2. Etapas de produção de um medicamento biológico. Adaptado de¹⁹.

Cada etapa do processo de produção de um produto biofarmacêutico exige uma enorme investigação e pesquisa, desde o gene a ser expresso, linha celular, processos de purificação, controlo da qualidade, à preparação do medicamento final. Qualquer alteração em alguma destas etapas pode ter efeitos significativos na atividade biológica e no perfil de segurança do medicamento biológico final. Além disso, é muito difícil garantir uma consistência entre os diferentes ciclos de produção, o que leva à existência de pequenas diferenças entre lotes. Es-

tas variações podem ser aparentemente indetetáveis na estrutura da proteína, mas podem desencadear reações imunitárias indesejáveis nos doentes. Assim sendo, produção de medicamentos biológicos deve ser altamente controlada e monitorizada^{3,18,19,20}.

DISPENSA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EM PORTUGAL

Os medicamentos biológicos encontram-se, na sua maioria, em meio hospitalar, visto que o seu foco é sobretudo o tratamento de doenças raras, oncológicas, hematológicas, reumatológicas, entre outras. Em Portugal, o acesso a estes medicamentos pelos doentes é, em parte, suportado pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS), que é financiado pelo Estado. Grande parte destes medicamentos são de uso exclusivo hospitalar, e alguns só podem ser usados sob supervisão especial, durante todo o tratamento, devido aos efeitos secundários graves que poderão surgir. No entanto, alguns podem ser dispensados em farmácias comunitárias com um regime elevado ou até total de comparticipação, como, por exemplo, os medicamentos biológicos da classe das hormonas⁷.

Para implementar um melhor acesso aos medicamentos biológicos e à sua dinâmica de prescrição, tendo em conta a sustentabilidade do SNS, é necessário assegurar a redução dos custos destes, que apresentam forte impacto orçamental, embora não deva existir preferência na aquisição de biossimilares, relativamente aos medicamentos biológicos de referência. É importante que seja feita uma gestão conscienciosa que dependerá da deliberação da substituição e da manutenção do mesmo medicamen-

to durante um período mínimo de nove meses de terapêutica^{7,21}. As restantes normas e procedimentos da dispensa destes medicamentos são estabelecidas pelo hospital ou pela farmácia comunitária, tendo em conta a sua política interna⁷.

Exemplos de classes de medicamentos biológicos aprovados em Portugal

1. Citocinas

As citocinas são um grupo grande e diversificado de proteínas ou glicoproteínas fundamentais na mediação da resposta do sistema imunitário, capazes de alterar o comportamento e controlar as diversas atividades da própria célula ou de outras células. São produzidas por diferentes tipos de células, como, por exemplo, os leucócitos^{1,22}.

As citocinas são geralmente adminis-

tradas em pequenas doses e apresentam um índice terapêutico estreito. Várias citocinas estão a ser usadas na prática clínica, por serem essenciais na regulação de diferentes processos fisiológicos. A sua utilização melhora as respostas imunológicas em algumas infeções virais, sendo também eficazes em doenças autoimunes e no tratamento de alguns cancros^{1,22}.

Os principais tipos de citocinas utilizados em medicamentos biológicos são os interferões (INFs do inglês *interferons*), as interleucinas (ILs do inglês *interleukins*) e os fatores de necrose tumoral (TNFs do inglês tumor *necrosis factor*)¹. A Tabela 1 apresenta exemplos das diferentes aplicações clínicas dos INFs, ILs e TNFs e os respetivos nomes dos medicamentos biológicos aprovados em Portugal.

Tabela 1. Exemplos de diferentes tipos de citocinas recombinantes (INFs, ILs e TNFs), aplicações clínicas e medicamentos biológicos aprovados em Portugal. Adaptado de¹

Tipo de citocina	Aplicação clínica	Medicamento biológico	Referências
INF- α	Hepatite C crónica;	ViraferonPeg [®] (peginterferão alfa-2b)	[23]
		PegIntron [®]	[23]
	Hepatite B e C crónicas;	Pegasys [®] (peginterferão alfa-2a)	[23]
INF- β	Esclerose múltipla;	Betaferon [®] (interferão beta-1b)	[23]
		Avonex [®] (interferão beta-1a)	[23]
		Rebif [®] (interferão beta-1a)	[23]
		Plegridy [®] (peginterferão beta-1a)	[23]
		Extavia [®] (interferão beta-1b)	[23]

Tabela 1. Exemplos de diferentes tipos de citocinas recombinantes (INFs, ILs e TNFs), aplicações clínicas e medicamentos biológicos aprovados em Portugal. Adaptado de¹ (cont.)

Antagonista do receptor IL-1 (Anacinra)	Artrite reumatóide; Síndromes febris periódicas autoinflamatórias; Síndromes periódicas associadas à criopirina; Febre mediterrânica familiar; Doença de Still;	Kineret®	[23]
TNF-α-1a (Tasos-nermina)	Adjuvante em cirurgia para a remoção subsequente de um tumor, prevenindo ou retardando a amputação; Tratamento paliativo em sarcomas.	Beromun®	[23]

1.1. Interferões

Os INFs possuem diversas atividades biológicas, desde a regulação de respostas imunológicas e inflamatórias a processos de crescimento celular e apoptose e, consoante essas atividades, têm sido utilizados na prática clínica para promover respostas imunitárias contra infeções e para tratar diversos tipos de cancro e doenças autoimunes. Existem diferentes classes de INFs, incluindo os INF- α e INF- β , que possuem sequências de aminoácidos semelhantes e, por isso, ligam-se aos mesmos recetores celulares, gerando atividades biológicas idênticas, especialmente contra infeções virais e a proliferação de células tumorais. Por outro lado, os INF- γ incorporam uma sequência de aminoácidos diferente e ligam-se a recetores celulares distintos, tendo a sua atividade relacionada com respostas anti-inflamatórias e imunológicas^{1,24,25}.

Alguns exemplos de medicamentos biológicos, aprovados em Portugal, à base de INFs e as suas respetivas aplicações clínicas são apresentados na Tabela 1.

Que seja do nosso conhecimento, até à data, não existem biossimilares aprovados contendo INFs recombinantes, embora alguns se encontrem em desenvolvimento¹.

1.2. Interleucinas

As ILs são produzidas por macrófagos, eosinófilos, células endoteliais vasculares, fibroblastos e queratinócitos. A sua distribuição por famílias é feita com base na sua similaridade ou propriedade funcional do seu recetor. Têm um papel importante no sistema imune adaptativo e inato, onde a sua interação com as restantes células do sistema imunitário é fundamental para a homeostasia do organismo. Possuem uma atividade biológica complexa que inclui a regulação do desenvolvimento e diferenciação normal e maligna das células e a gestão de respostas imunológicas e inflamatórias. Tal como os INFs, as ILs ligam-se a recetores específicos à superfície das células, levando à produção de mais ILs, o que faz com que sejam um dos mais importantes marcadores biológicos na respos-

ta inflamatória aquando de uma infeção aguda. Contudo, a sua atividade não é compreendida na totalidade e o seu uso ainda é limitado, o que faz com que muitas ILs se encontrem em estudo^{1,26,27}.

Apenas um medicamento está aprovado em Portugal, como pode ser visto na Tabela 1, trata-se do Kineret[®] (Anacina) é um antagonista recombinante dos recetores da IL-1 usado inicialmente na terapêutica da artrite reumatoide e mais tarde aprovado para o tratamento de síndromes febris periódicas autoinflamatórias^{1,26,27}.

1.3. Fatores de necrose tumoral

Os TNFs são gerados essencialmente por macrófagos ativadas, podendo ser divididos em dois subgrupos, TNF- α e TNF- β , apesar de possuírem atividades biológicas semelhantes. Grande parte das suas atividades são efetuadas no contexto da defesa imunológica, regulando inúmeras funções celulares, embora só algumas sejam destrutivas e apoptóticas. Na Tabela 1 constam exemplos de medicamentos biológicos à base de TNFs existentes no mercado em Portugal e as suas respetivas aplicações clínicas. Relativamente a medicamentos biossimilares, ainda não existe nenhum disponível no mercado europeu^{1,28}.

Existe apenas um medicamento biológico em Portugal aprovado para o uso de TNFs, a tasonermina, com o nome comercial de Beromun[®]. Contém TNF α -1a recombinante e o seu uso está indi-

cado como suporte na remoção cirúrgica de tumores, para prevenir ou retardar a amputação, ou em situações paliativas, para sarcoma irsectável dos tecidos moles dos membros, em combinação com o melfalano¹.

2. Fatores de crescimento

Os fatores de crescimento (GFs do inglês *growth factors*) são produzidos por células hematopoiéticas e imunológicas e responsáveis pela regularização dos processos celulares de proliferação, diferenciação e/ou ativação celular. A superprodução de GFs é uma particularidade comum das células tumorais, o que origina a sua proliferação desregulada e das células adjacentes^{1,29}.

2.1. Fatores de crescimento hematopoiéticos

Os fatores de crescimento hematopoiético (HGFs do inglês *hematopoietic growth factors*) têm a capacidade de promover a proliferação e diferenciação de células derivadas de células-tronco hematopoiéticas. Os que apresentam relevância clínica são a IL-11, eritropoietina ou epoetina recombinante, darbepoetina alfa, o fator estimulante da colónia de granulócitos (G-CSF do inglês *granulocyte colony-stimulating factor*) e o fator estimulante da colónia de macrófagos granulócitos (GM-CSF do inglês *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*). A Tabela 2 apresenta as diversas aplicações clínicas dos HGFs e dos seus respetivos medicamentos biológicos e biossimilares aprovados em Portugal^{1,30}.

Tabela 2. Exemplos de diferentes tipos de fatores de crescimento hematopoiéticos (HGFs, G-CSF e GM-CSF), aplicações clínicas e respetivos medicamentos biológicos e biossimilares aprovados em Portugal. Adaptado de¹

Tipo de HGF	Aplicação clínica	Medicamento biológico	Referências
Epoetina alfa	Anemia causada por vários distúrbios;	Eporex[®] Epoetin Alfa Hexal[®] (biossimilar) Abseamed[®] (biossimilar) Binocrit[®] (biossimilar)	[23] [23] [23] [23]
Epoetina beta	Anemia originada por insuficiência renal crónica ou por neoplasias não-mielóides pós-quimioterapia;	NeoRecormon[®] Mircera[®] (metoxipolietilenoglicol-epoetina beta)	[23] [23]
Epoetina theta		Eporatio[®] Biopoin[®]	[23] [23]
Epoetina zeta	Anemia causada por vários distúrbios;	Silapo[®] (biossimilar) Retacrit[®] (biossimilar)	[23] [23]
Darbepoetina alfa	Anemia originada por insuficiência renal ou por quimioterapia mielossupressora;	Aranesp[®]	[23]
G-CSF ou filgrastim	Neutropenia e prevenção de neutropenia febril em doentes recebendo quimioterapia mielossupressora ou pacientes submetidos a quimioterapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea; Redução de efeitos graves da neutropenia em pacientes com neutropenia congénita, cíclica ou idiopática;	Neupogen[®] Tevagrastim[®] (biossimilar) Zarzio[®] (biossimilar) Ratiograstim[®] (biossimilar) Nivestim[®] (biossimilar) Filgrastim Hexal[®] (biossimilar) Accofil[®] (biossimilar) Grastofil[®] (biossimilar)	[23] [23] [23] [23] [23] [23] [23] [23]

Tabela 2. Exemplos de diferentes tipos de fatores de crescimento hematopoiéticos (HGFs, G-CSF e GM-CSF), aplicações clínicas e respetivos medicamentos biológicos e biossimilares aprovados em Portugal. Adaptado de¹ (cont.)

G-CSF ou pegfilgrastim	Neutropenia e prevenção de neutropenia febril em pacientes recebendo quimioterapia mielossupressora ou pacientes submetidos a quimioterapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea; Redução dos efeitos graves da neutropenia.	Neulasta®	[23]
		Lonquex®	[23]
		Ziextenzo® (biossimilar)	[23]
		Pelgraz® (biossimilar)	[23]
		Pelmeg® (biossimilar)	[23]
		Udenyca®	[23]
		Fulphila® (biossimilar)	[23]
Grasustek® (biossimilar)	[23]		

2.2. Outros fatores de crescimento

Existem outros GFs usados em diferentes indicações clínicas. No entanto, apenas o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF do inglês *insulin-like growth factor*) e o fator de crescimento nervoso (NGF do inglês *nerve growth factor*) estão aprovados em Portugal¹. Na Tabela 3 são apresentados exemplos de GFs recombinantes aprovados em Portugal, suas aplicações clínicas e medicamentos biológicos correspondentes.

3. Hormonas

As hormonas são substâncias bioquímicas produzidas por diferentes glândulas. Têm a capacidade de comunicar entre os diferentes órgãos e tecidos, regulando as suas atividades fisiológicas, tal como a digestão, metabolismo, respiração, entre outras. O mecanismo de ação das hormonas inclui a sua ligação a recetores específicos, desencadeando uma ação no alvo celular. Muitas destas ligações ativam posteriormente genes que regulam

Tabela 3. Diferentes tipos de fatores de crescimento (IGF e NGF), aplicações clínicas e medicamentos biológicos respetivos aprovados em Portugal. Adaptado de¹.

Fator de crescimento	Aplicação clínica	Medicamento biológico	Referências
IGF-I ou mecasemina	Deficiência grave do fator IGF-I;	Increlex®	[23]
NGF ou cenegermina	Queratite neurotrófica moderada ou grave em adultos;	Oxervate® (medicamento órfão)	[23]

a síntese de proteínas fundamentais ao organismo humano^{31,32}.

A classe das hormonas é a que possui maior número de medicamentos biológicos aprovados, as hormonas terapêuticas recombinantes, onde se inclui a insulina humana recombinante, que foi a primeira a ser aprovada nos anos 80³².

3.1. Insulina

A insulina é usada no tratamento da Diabetes *mellitus* do tipo 1 e tipo 2, quando existe uma produção ineficaz ou insuficiente da hormona. O seu uso na terapêutica tem como objetivo manter os níveis plasmáticos normais da glicose, podendo participar em outros processos metabólicos, através da síntese de glicogénio e ácidos gordos, e através da inibição da glicogenólise e a gliconeogénese. A produção industrial de insulina foi realizada após a descoberta da tecnologia do DNA recombinante, sendo anteriormente utilizada a insuli-

na de origem animal que originava imunogenicidade e não se conseguia obter em quantidades suficientes. A primeira insulina recombinante humana tem o nome comercial de Humulin[®], tendo sido o primeiro medicamento biológico a ser comercializado^{32,33}.

Atualmente, é comercializada a insulina recombinante humana e os análogos da insulina humana recombinante, formados pela alteração das sequências de aminoácidos da insulina humana original. Conforme a alteração, é possível obter-se diferentes perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos, dando origem às insulinas de ação rápida ou de curta duração, de ação intermediária e de ação lenta ou de ação prolongada. Na Tabela 4 são apresentados exemplos de medicamentos biológicos e biossimilares que contêm insulina recombinante humana e análogos de insulina, aprovados em Portugal^{32,33}.

Tabela 4. Exemplos de diferentes tipos de insulina humana recombinante e de análogos da insulina humana e respetivos medicamentos biológicos aprovados em Portugal. Adaptado de³²

Duração de Ação	Tipo de insulina	Medicamento biológico	Referências
Ação curta ou rápida	Insulina humana	Humulin [®]	[23]
		Insuman [®]	[23]
		Actrapid [®]	[23]
	Insulina lispro	Humalog [®]	[23]
		Liprolog [®]	[23]
Insulina lispro Sanofi [®] (biossimilar)	[23]		
Insulina aspártico (solúvel)	NovoRapid [®]	[23]	
	Fiasp [®]	[23]	
Insulina glulisina	Apidra [®]	[23]	

Tabela 4. Exemplos de diferentes tipos de insulina humana recombinante e de análogos da insulina humana e respetivos medicamentos biológicos aprovados em Portugal. Adaptado de³² (cont.)

Ação longa ou lenta	Insulina humana	Protaphane®	[23]
	Insulina glargina (Insulina glargina + Lixisenatido)	Lantus® Toujeo® Suliqua® Abasaglar® (biossimilar) Semglee® (biossimilar)	[23] [23] [23] [23] [23]
	Insulina detemir	Levemir®	[23]
	Insulina degludec	Tresiba®	[23]
	Insulina degludec + Liraglutido	Xultophy®	[23]
Ação intermediária, ação dupla ou ação longa combinada com ação rápida	Insulina humana (solúvel + isofânica)	Actraphane® Mixtard®	[23] [23]
	Insulina humana (isofânica)	Insulatard®	[23]
	Insulina lispro (solúvel + protamina)	Humalog® Mix Liprolog Mix®	[23] [23]
	Insulina aspártico (solúvel + protamina)	NovoMix®	[23]
	Insulina degludec + Insulina aspártico (solúvel)	Ryzodeg®	[23]

3.2. Glucagon

O glucagon é uma hormona produzida no pâncreas, mais propriamente, nas células α das ilhotas de *Langerhans*. Possui um papel importante no controlo da concentração plasmática da glicose no organismo, onde é responsável pela manutenção desses níveis durante o jejum e por estimular a sua produção hepática. A sua principal função é prevenir a hipoglicemia e promover a glicogenólise

e a gliconeogénese hepática, para que os níveis sanguíneos de glicose aumentem. Desse modo, o glucagon é frequentemente usado para prevenir a hipoglicemia causada pela administração de insulina em doentes com Diabetes *mellitus*^{32,34,35}. Na Tabela 5 são apresentados exemplos de glucagon recombinante e análogos, aprovados em Portugal, respetivas aplicações clínicas e medicamentos biossimilares.

Tabela 5. Exemplos de glucagon recombinante e análogos aprovados em Portugal, respetivas aplicações clínicas e medicamentos biológicos aprovados em Portugal. Adaptado de³²

Tipo de glucagon	Aplicação clínica	Medicamento biológico	Referências
Glucagon	Hipoglicemia grave em doentes durante o tratamento da Diabetes <i>mellitus</i> com insulina; Inibição da motilidade em exames do trato gastrointestinal;	GlucaGen®	[23]
	Hipoglicemia grave em adultos, adolescentes e criança com Diabetes <i>mellitus</i> ;	BAQSIMI®	[23]
Liraglutido (agonista do receptor GLP-1)	Adjuvante da dieta reduzida em calorias e ao exercício físico, no controlo crónico de peso em doentes adultos;	Saxenda®	[23]
	Adjuvante da dieta e exercício físico, no controlo da Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2;	Victoza®	[23]
Semaglutido (agonista do recetor GLP-1)	Adjuvante da dieta e exercício físico, no controlo da Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2;	Ozempic®	[23]
		Rybelsus®	[23]
Dulaglutido (agonista do recetor GLP-1)	Adjuvante à dieta e exercício físico, no controlo da Diabetes <i>mellitus</i> do tipo 2;	Trulicity®	[23]
Teduglutido (análogo de GLP-2)	Síndrome do intestino curto.	Revestive® (medicamento órfão)	[23]

3.3. Hormona de crescimento

A hormona de crescimento (GH do inglês *growth hormone*), também designada de GH humana ou de somatotropina, exerce uma função importante na regulação do crescimento corporal, do metabolismo celular e do ritmo circadiano. Trata-se de uma hormona secretada pela hipófise ou glândula pituitária anterior do hipotálamo, através de um processo regulado pelo fator de libertação de GH ou somatorrelina e pela hormona inibidora da libertação de GH ou somatosta-

tina. A sua atividade biológica baseia-se na promoção do crescimento ao nível dos ossos, das cartilagens e dos músculos e, além disso, estimula a síntese proteica, os efeitos anti insulina e lipolíticos e melhora a função renal. A GH atua tanto diretamente como indiretamente, ligando-se a recetores específicos das células ou ligando-se a recetores hepáticos, respetivamente, desencadeando diferentes efeitos no crescimento do organismo humano^{32,36}. É uma hormona clinicamente aprovada, com indicação no tra-

tamento de crianças com baixa estatura de diversas etiologias, incluindo a deficiência na própria hormona endógena, a síndrome de *Prader-Willi*, a síndrome de *Turner*, e a deficiência no gene “*homeobox*” para baixa estatura ou idiopática. Além destas indicações, a GH pode também ser utilizada no tratamento da falência do crescimento em crianças com insuficiência renal crónica e em recém-nascidos demasiado pequenos para a idade gestacional, na regulação do metabolis-

mo em situações de síndrome do intestino curto, na caquexia relacionada com a síndrome da imunodeficiência adquirida e na terapia de reposição em adultos com deficiência de GH. Existem ainda usos ilícitos por parte de atletas, para aumentar a massa muscular^{32,36}. Alguns exemplos de medicamentos aprovados em Portugal contendo GH recombinante são apresentados na Tabela 6, e também as suas aplicações clínicas e medicamentos biológicos.

Tabela 6. Exemplos de hormona de crescimento recombinante (GH), aplicações clínicas e respetivos medicamentos biológicos aprovados em Portugal. Adaptado de³².

Tipo de GH	Aplicação clínica	Medicamento biológico	Referências
Hormona de crescimento ou somatotropina	Crianças com baixa estatura associada à deficiência de GH, síndrome de Turner, deficiência de genes contendo toxinas domésticas ou idiopática e nascidas pequenas para a idade gestacional;	Humatrope[®]	[23]
	Tratamento a longo prazo da deficiência de GH;	Norditropin[®] Saizen[®] (medicamento órfão)	[23] [23]
	Crianças com baixa estatura associada à deficiência de GH, síndrome de Turner, síndrome de <i>Prader-Willi</i> , deficiência de genes <i>homeobox</i> ou idiopática e nascidas pequenas para a idade gestacional;	Genotropin[®] Zomacton[®] Omnitrope[®] (biossimilar)	[23] [23] [23]
	Crianças com baixa estatura associada à deficiência de GH, baixa estatura idiopática, síndrome de <i>Turner</i> e doença renal crónica.	Nutropin Aq[®]	[23]

3.4. Gonadotrofinas

As gonadotrofinas são hormonas geradas essencialmente na hipófise anterior, incluindo a hormona folículo-estimulante (FSH do inglês *follicle-stimulating hormone*), a hormona luteinizante (LH do inglês *luteinizing hormone*) e a gonadotrofina coriónica humana (hCG do inglês *human chorionic gonadotropin*). A FSH e a LH atuam nas gónadas, exercendo um papel importante na regulação da função reprodutiva e nas características sexuais. Em contrapartida, a hCG tem o seu centro de ação durante a gravidez^{32,37}.

No homem, a FSH participa na produção dos espermatozoides, regulando os estágios iniciais da espermatogénese, a LH participa na produção de testosterona e na espermiogénese, ou seja, na maturação espermática. Por outro lado, a hCG e a FSH estimulam a síntese de

esperma, sendo usadas no tratamento do hipogonadismo hipogonadotrópico. Na mulher, a FSH estimula a maturação do folículo ovariano, participa na síntese de estrogénio e glicosaminoglicanos e regula a função reprodutiva. Já a LH estimula a ovulação feminina de folículos maduros e, em conjunto com a FSH, participa na conversão de androgénios em estrogénios. A hCG, é produzida pelas mulheres grávidas, tendo funções relevantes ao longo da fase inicial da gravidez e, por isso, é muito usada em reprodução assistida e no tratamento da infertilidade feminina. Além destes usos, a hCG pode ser utilizada ilicitamente por atletas com o objetivo de produzir testosterona³². Na Tabela 7 são apresentados exemplos de gonadotrofinas recombinantes e análogos aprovados em Portugal, aplicações clínicas e os respetivos medicamentos biológicos.

Tabela 7. Exemplos dos diferentes tipos de gonadotrofinas aprovadas em Portugal, aplicações clínicas e respetivos medicamentos biológicos. Adaptado de ³²

Tipo de gonadotrofina	Aplicação clínica	Medicamento biológico	Referências
Folitrofina alfa (FSH)	Indução da ovulação e gravidez em mulheres anovulatórias; Desenvolvimento de múltiplos folículos ovulatórios em mulheres submetidas a tratamentos de fertilidade; Mulheres com deficiências graves de LH e FSH; Estimulação da espermatogénese no hipogonadismo hipogonadotrópico congénito ou adquirido;	Gonal-f®	[23]
		Ovaleap® (biossimilar)	[23]
Folitrofina beta (FSH)		Bemfola® (biossimilar)	[23]
		Puregon®	[23]

Tabela 7. Exemplos dos diferentes tipos de gonadotrofinas aprovadas em Portugal, aplicações clínicas e respetivos medicamentos biológicos. Adaptado de ³² (cont.)

Folitrofina delta (FSH)	Desenvolvimento de múltiplos folículos ovulatórios em mulheres submetidas a tratamentos de fertilidade;	Rekovel®	[23]
Corifollitrofina alfa (FSH de ação prolongada)		Elonva®	[23]
Lutrofina alfa (LH)	Indução da ovulação em mulheres com deficiências graves de LH e FSH;	Luveris®	[23]
Folitrofina alfa + Lutrofina alfa (FSH + LH)	Mulheres com deficiência de FSH e LH: indução da ovulação (FSH) e libertação de óvulos (LH);	Pergoveris®	[23]
Coriogonadotrofina alfa (hCG)	Mulheres tratadas com LH e FSH para estimulação dos ovários; Mulheres submetidas a tratamentos de fertilidade; Mulheres anovulatórias ou oligo-ovulatórias;	Ovitrelle®	[23]

3.5. Outras hormonas recombinantes

Existem outras hormonas recombinantes em uso clínico, como a hormona estimulante da tiroide (TSH do inglês *thyroid-stimulating hormone*) e a hormona paratiroideia (PTH do inglês *parathyroid hormone*)³².

A TSH possui uma estrutura similar à das gonadotrofinas, compreendendo uma subunidade α e β e é produzida pela hipófise anterior. Tem como alvo de ação a tiroide, onde exerce diferentes funções, desde a captação de iodo à produção de triiodotironina (T3 do inglês *triiodothyronine*) e tiroxina (T4 do inglês *thyroxine*). Além disso, a TSH tem ação preventiva na apoptose das células da tiroide e no desenvolvimento e crescimento desta glândula. Esta hormona

recombinante é utilizada para diagnosticar o cancro da tiroide e detetar cancros remanescentes em doentes pós-tiroidectomia³².

A hormona PTH é responsável pela regulação do metabolismo extracelular do fosfato e do cálcio. Esta, nos rins, promove a síntese da vitamina D que, por sua vez, aumenta a absorção intestinal de cálcio e inibe a reabsorção renal de fosfato. Deste modo, a PTH humana recombinante é usada no tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa e do hipoparatiroidismo crónico em homens³². Na Tabela 8 encontram-se exemplos destas hormonas recombinantes aprovadas em Portugal, seguidos das suas respetivas aplicações clínicas e medicamentos biológicos.

Tabela 8. Exemplos hormonas recombinantes aprovadas em Portugal, aplicações clínicas e medicamentos biológicos. Adaptado de³²

Tipo de hormona	Aplicação clínica	Medicamento biológico	Referências
Tirotropina alfa	Determinação da tiroglobulina sérica; Carcinoma diferenciado da tiroide de baixo risco; Deteção de tecido tireoidiano deixado após a cirurgia de remoção da tiroide;	Thyrogen®	[23]
Teriparatida (PTH)	Adjuvante em doentes adultos com hipoparatiroidismo crónico; Osteoporose em mulheres pós-menopausa e em homens com risco aumentado de fratura;	Forsteo® Movymia® (biossimilar) Terrosa® (biossimilar)	[23] [23] [23]
Hormona paratireóide (PTH)	Controle da hipocalcemia em doentes com hipoparatiroidismo crónico.	Natpar® (medicamento órfão)	[23]

4. Hemoderivados

As colheitas e transfusões sanguíneas são dos procedimentos mais comuns realizados em meio hospitalar. Destas podem ser extraídos produtos sanguíneos de interesse terapêutico, como glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plaquetas e plasma^{32,38}. Nesse sentido, uma transfusão sanguínea pode ser individualizada de acordo com as necessidades terapêuticas específicas de cada doente. Por exemplo, glóbulos vermelhos para anemias, plaquetas para trombocitopenia ou deficiência qualitativa de plaquetas, e plasma para problemas de coagulação. Contudo, a quantidade de sangue disponível nem sempre é a suficiente e algumas questões de segurança põe em questão estas terapias. Nesse sentido, várias proteínas sanguíneas terapêuticas têm sido produzidas por técnicas de engenharia genética, incluindo fatores de coagulação recombinantes, anticoagulantes e agentes trombolíticos^{32,38}.

4.1. Fatores de coagulação

A coagulação é um processo natural importante de defesa do organismo. Neste processo é produzido um coágulo, através da ação das plaquetas e fatores de coagulação sanguínea, geralmente com o intuito de impedir a saída de sangue, quando um vaso sanguíneo é danificado, mantendo-se no local do dano de modo a restabelecer a hemostasia. Este processo é essencial, pois garante a fluidez da corrente sanguínea e a integridade dos vasos sanguíneos, evitando hemorragias ou trombozes^{32,39,40}.

Existem cerca de doze fatores de coagulação diferentes que desempenham um papel importante na cascata de coagulação sanguínea. Um erro ou mutação genética na expressão destes fatores e cofatores sanguíneos pode originar doenças, como é o caso da hemofilia. Assim, os fatores de coagulação sanguínea são usados no tratamento da hemofilia, através da administração do respetivo

fator em falta. Estes podem ser obtidos diretamente de doadores de sangue ou ter origem recombinante. Quando obtidos diretamente existe um elevado risco de transmissão de doenças, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV do inglês *human immunodeficiency virus*) e as hepatites B e C³².

Alguns dos fatores de coagulação usados em medicamentos biológicos têm um domínio Fc incorporado melhorando assim a terapêutica. Por exemplo, adicionar o domínio Fc ao fator IX aumenta o seu tempo de semivida e, conseqüentemente, a sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica, como acontece com o

eftrenonacog alfa recombinante e com o efmoroctocog alfa. Outros fatores podem ser associados à albumina, como é o caso do albutrepenonacog alfa (fator IX humano), um medicamento órfão indicado para doentes com hemofilia B. Também existe fatores peguilados, como o fator VIII peguilado, onde a molécula de PEG aumenta o tempo de circulação do fator na corrente sanguínea, melhorando a eficácia terapêutica³². Os medicamentos biológicos, aprovados em Portugal à base destes fatores de coagulação recombinantes são exemplificados na Tabela 9, com a respetiva aplicação clínica e nome comercial.

Tabela 9. Exemplos de produtos sanguíneos recombinantes, nomeadamente fatores de coagulação do sangue, aprovados em Portugal, aplicações clínicas e medicamentos biológicos. Adaptado de³².

Tipo de fator de coagulação	Aplicação clínica	Medicamento biológico	Referências
Eptacog alfa (factor VIIa)	Hemofilia A e B; Deficiência em fator VII; Trombostenia de <i>Glanzmann</i>	Novoseven [®]	[23]
Octocog alfa (factor VIII)	Hemofilia A	Advate [®] Kogenate Bayer [®] Kovaltry [®] Iblias [®]	[23] [23] [23] [23]
Turoctocog alfa (factor VIII)	Hemofilia A	NovoEight [®]	[23]
Lonococog alfa (factor VIII)	Hemofilia A	Afstyla [®]	[23]
Susococog alfa (factor VIII)	Hemofilia A	Obizur [®]	[23]
Rurioctocog alfa pegol (factor VIII)	Hemofilia A	Adynovi [®]	[23]
Damococog alfa pegol (factor VIII)	Hemofilia A	Jivi [®]	[23]

Tabela 9. Exemplos de produtos sanguíneos recombinantes, nomeadamente fatores de coagulação do sangue, aprovados em Portugal, aplicações clínicas e medicamentos biológicos. Adaptado de³² (cont.)

Efmoroctocog alfa (factor VIII ligado à proteína de fusão Fc)	Hemofilia A	Elocta [®]	[23]
Moroctocog alfa (factor VIII)	Hemofilia A	Refacto AF [®]	[23]
Simoctocog alfa (fator VIII)	Hemofilia A	Nuwiq [®] Vihuma [®]	[23] [23]
Vonicog alfa (factor <i>von Willebrand</i>)	Doença de <i>von Willebrand</i>	Veyvondi [®]	[23]
Eftrenonacog alfa (factor IX ligado à proteína de fusão Fc)	Hemofilia B	Alprolix [®] (medicamento órfão)	[23]
Nonacog alfa (factor IX)	Hemofilia B	BeneFix [®]	[23]
Nonacog gama (factor IX)	Hemofilia B	Rixubis [®]	[23]
Nonacog beta pegol (factor IX ligado ao PEG)	Hemofilia B	Refixia [®]	[23]
Albutrepenonacog alfa (factor IX ligado à albumina)	Hemofilia B	Idelvion [®] (medicamento órfão)	[23]
Andexanet alfa	Reversão da anticoagulação para doentes medicados com rivaroxabano e apixabano;	Ondexxya [®]	[23]
Catridecacog (factor XIIIa)	Deficiência da subunidade do fator XIIIa congénito.	NovoThirteen [®]	[23]

4.3. Agentes trombolíticos

A trombólise é um processo endógeno onde agentes trombolíticos ou fibrinolíticos destroem trombos e coágulos sanguíneos. Estes originam a conversão do plasminogénio, uma glicoproteína sintetizada pelos rins, em plasmina, uma enzima que estimula a degradação proteolítica da fibrina, resultando na dissolução dos coágulos sanguíneos e, conseqüentemente, melhorando o fluxo sanguíneo do organismo. A ação dos agentes trombolíticos é sobretudo efi-

caz em coágulos recentes, pois os mais antigos são extensamente polimerizados por fibrina, tornando a trombólise mais difícil. Assim, a sua taxa de sucesso é maior quando a administração é feita precocemente, após a identificação do trombo^{32,43}. Os agentes trombolíticos são usados em diversas situações clínicas, tais como a terapia do tromboembolismo venoso, embolia pulmonar, doença oclusiva arterial sistémica, acidente vascular cerebral isquémico e no enfarte agudo do miocárdio. São

administrados via intravenosa e geram níveis de mediadores de plasminogénio exógenos superiores aos fisiológicos, que irão causar a dissolução do trombo presente no organismo. Existem vários agentes trombolíticos recombinantes aprovados em Portugal, incluindo as enzimas alteplase, reteplase e tenecteplase, com os nomes comerciais de Actilyse[®], Rapilysin[®], Metalyse[®], respectivamente. Estes originam diferentes respostas clínicas que estão relacionadas com as variações de farmacocinética, especificidade de ligação à fibrina e atividade trombolítica^{32,43}.

A alteplase é usada no tratamento de enfarte agudo do miocárdio e no acidente vascular cerebral agudo, enquanto a tenecteplase e a reteplase estão indicadas no tratamento de doentes com suspeita ou após episódios de ataque cardíaco. Entre todos os agentes trombolíticos, a reteplase é a que origina melhores resultados clínicos, devido à sua semivida mais longa. Na Tabela 10 são apresentados exemplos de diferentes agentes trombolíticos aprovados em Portugal, as suas aplicações clínicas e respetivos nomes comerciais³².

4.4. Outras enzimas terapêuticas

As enzimas têm diferentes utilizações farmacêuticas, sendo usadas em testes de diagnóstico e no tratamento de várias doenças e distúrbios, devido ao facto de serem moléculas com grande especificidade, afinidade e eficiência catalítica. São importantes em diversas reações químicas e biológicas e imprescindíveis em diversos processos bioquímicos do organismo. Tendo em conta estas propriedades, as enzimas são muito utilizadas em diferentes tratamentos, de forma isolada ou combinada^{32,44}.

Algumas enzimas são extraídas diretamente das suas fontes naturais, enquanto outras são produzidas através de técnicas de DNA recombinante com recurso a microrganismos hospedeiros. Estas últimas têm um rendimento maior em relação à quantidade obtida, à pureza, homogeneidade e facilidade de otimização do produto final. No entanto, quando são de fácil obtenção a partir da fonte natural, a sua origem recombinante é dispensada de modo a reduzir custos do produto final^{32,44}.

Apenas algumas enzimas terapêuticas recombinantes aprovadas em Portugal

Tabela 10. Exemplos de produtos sanguíneos recombinantes, nomeadamente agentes trombolíticos, aprovados em Portugal, aplicações clínicas e medicamentos biológicos. Adaptado de ³²

Tipo de agente trombolítico	Aplicação clínica	Medicamento biológico	Referências
Alteplase	Tratamento trombolítico no enfarte agudo do miocárdio e na obstrução de dispositivos de acesso venoso central;	Actilyse [®] Actilyse Cathflo [®]	[23]
Reteplase	Tratamento trombolítico na presença de indícios de enfarte agudo do miocárdio;	Rapilysin [®]	[23]
Tenecteplase	Tratamento trombolítico na presença de indícios de enfarte agudo do miocárdio;	Metalyse [®]	[23]

são utilizadas em terapia de reposição enzimática, quando existe alguma deficiência na enzima endógena ou a sua ausência, e como terapia adjuvante em

algumas doenças graves. Na Tabela 11 são apresentados exemplos destas enzimas, as suas aplicações clínicas e respetivos nomes comerciais³².

Tabela 11. Exemplos de enzimas terapêuticas aprovadas em Portugal, aplicações clínicas e medicamentos biológicos. Adaptado de³²

Tipo de enzima terapêutica	Aplicação clínica	Medicamento biológico	Referências
Agalsidase alfa	Doença de Fabry (alfagalactosidase A ausente ou insuficiente);	Replagal®	[23]
Agalsidase beta	Terapêutica de substituição enzimática prolongada em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Fabry (deficiência em alfagalactosidase A);	Fabrazyme®	[23]
Actilyse (ativador de tecido plasminogénio)	Acidente vascular cerebral isquémico agudo ou enfarte agudo do miocárdio;	Actilyse Cathflo®	[23]
Asparaginase (L-asparaginase)	Leucemia linfoblástica aguda;	Spectrila®	[23]
Pegaspargase	Terapêutica combinada antineoplásica na leucemia linfoblástica aguda;	Oncaspar®	[23]
Dornase alfa (deoxyribonuclease – DNase)	Fibrose cística (retenção de secreções purulentas e viscosas que afetam a função pulmonar, causando infeções);	Pulmozyme®	[23]
Elosulfasealfa (N-acetylgalactosamine-6-sulfatase)	Tratamento da mucopolissacaridose, tipo IVA (deficiência em N-acetylgalactosamine-6-sulfatase);	Vimizim® (medicamento órfão)	[23]
Galsulfase (N-acetylgalactosamine-4-sulfatase)	Mucopolissacaridose tipo VI (deficiência em N-acetilgalactosamina-4-sulfatase);	Naglazyme® (medicamento órfão)	[23]
Idursulfase (iduronate-2 sulfatase)	Síndrome de Hunter ou mucopolissacaridose tipo II (deficiência em iduronato-2-sulfatase);	Elapraxe®	[23]
Laronidase	Sintomas não neurológicos de mucopolissacaridose tipo I (deficiência em α -L-iduronidase).	Aldurazyme®	[23]

Tabela 11. Exemplos de enzimas terapêuticas aprovadas em Portugal, aplicações clínicas e medicamentos biológicos. Adaptado de³² (cont.)

Imiglucerase (glucocerebrosidase)	Doença de Gaucher tipo 1 e 3 (deficiência em glucocerebrosidase ou ácido beta-glucosidase);	Cerezyme®	[23]
Velaglucerase alfa (glucocerebrosidase)	Doença de Gaucher tipo 1 (deficiência em glucocerebrosidase que afeta o fígado, o baço e os ossos);	Vpriv® (medicamento órfão)	[23]
Rasburicase	Hiperuricemia aguda; Evita insuficiência renal em doentes sob quimioterapia;	Fasturtec®	[23]
Velmanase alfa	Alfa-manosidose leve a moderada: ausência congénita da enzima alfamanosidase.	Lamzede® (medicamento órfão)	[23]

CONCLUSÃO

A biotecnologia farmacêutica alcançou a ânsia que havia em inovar, de modo a satisfazer as necessidades existentes na área da saúde. A produção de medicamentos biológicos através de técnicas de engenharia genética constituiu um passo essencial à inovação da medicina, sendo atualmente indispensável o uso destes medicamentos em muitas terapias.

Com o fim das patentes de alguns medicamentos biológicos, surgiram os medicamentos biossimilares. A sua existência veio revolucionar esta área havendo cada vez mais interesse no seu desenvolvimento e inovação. Além disso, foram também desenvolvidos os *bio-betters*, que contêm a mesma substância ativa que o medicamento biológico de referência, mas apresentam melhorias ao nível molecular, tornando-se concorrentes no mercado dos biossimilares.

A maioria dos medicamentos biológicos aprovados em Portugal são destinados ao tratamento de doenças graves para as quais não existia uma terapia

convencional ou tão específica, sendo grande parte usados no tratamento de doenças crónicas e de diversos tipos de cancro. O acesso a estes medicamentos tem vindo a adaptar-se às necessidades dos doentes e é cada vez mais facilitado, estando muitos destes disponíveis em farmácia comunitária, o que é vantajoso para os doentes. Nesse sentido, seria uma mais valia implementar uma dinâmica de prescrição e de informação sobre os medicamentos biológicos aos doentes e profissionais de saúde, pois é importante a partilha de um conhecimento sólido sobre este tipo de medicamentos, de modo a obter uma maior confiança na sua utilização.

Em suma, o futuro da biotecnologia farmacêutica é muito promissor, a indústria e os investigadores têm diversas opções em aberto relativamente aos medicamentos biológicos, o que justifica as inúmeras pesquisas que estão a decorrer. O número de medicamentos biológicos aprovados, atualmente, em Portugal é grande e está em constante atualização.

Entre estes, as classes com maior número de medicamentos aprovados são os fatores de crescimento, as hormonas e os fatores de coagulação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

1. Silva, A, C, Lobo, J, M, S,. Cytokines and Growth Factors. *Adv Bio Eng.* 2019. 171. 87-113.
2. Homepage/Website <https://www.infarmed.pt/> [homepage na Internet]. Medicamentos biossimilares; [Consultado 2019 out 24]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/1_Orienta%ff%ff%ff%ffes_CNFT_Completa_Final.pdf/bd4475fc-147b-4254-a546-03b8cd63efff.
3. Homepage/Website <https://www.infarmed.pt/> [homepage na Internet]. O que precisa saber sobre medicamentos biossimilares; [Consultado 2019 nov 17]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Documento+informativo+de+consenso+sobre+biossimilares_0.pdf/dc4a6def-bc69-444f-a597-2e1c5e6bb-75f?version=1.0.
4. Verma, A, S, Agrahari, S, Rastogi, S, Singh, A,. Biotechnology in the realm of history. *Jou pha & bio sci.* 2011. 3. 321-323.
5. Sahoo, N, Choudhury, K, Manchikanti, P,. Manufacturing of Biodrugs. *Bio Dru.* 2009. 4. 217-229.
6. Barata, L, T,. Conceitos subjacentes à utilização dos medicamentos biológicos. *Rev Port Im.* 2017. 25. 157-164.
7. Homepage/Website <https://www.ordemfarmaceuticos.pt> [homepage na Internet]. Medicamentos Biossimilares - Regulamentação Europeia e Nacional e Acesso ao Mercado; [Consultado 2019 dez 2019]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2016/2016_Joana_Esparteiro.pdf.
8. Homepage/Website <https://www.fda.gov> [homepage na Internet]. Biological Product Definitions; [Consultado 2019 nov 2019]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/108557/download>.
9. Homepage/Website <https://www.interfarma.org.br/> [homepage na Internet]. Entendendo os Medicamentos Biológicos; [Consultado 2019 nov 08]. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/34-biologicos-site.pdf>.
10. Homepage/Website <https://www.ema.europa.eu/> [homepage na Internet]. European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications; [Consultado 2019 nov 08]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-users-centralised-procedure-similar-biological-medicinal_en.pdf.
11. Homepage/Website <https://www.bio.org> [homepage na Internet]. How do Drugs and Biologics Differ?; [Consultado 2019 nov 23]. Disponível em: <https://www.bio.org/articles/how-do-drugs-and-biologics-differ>.
12. Homepage/Website https://www.ema.europa.eu [homepage na Internet]. Medicamentos biossimilares na UE, Guia informativo para profissionais de saúde; [Consultado 2019 dez

- 11]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/bio-similars-eu-information-guide-health-care-professionals_pt.pdf.
13. Anour, R., Biosimilars versus ‘bio-betters’- a regulator’s perspective. *Gen Bio Ini Jou.* 2014. 4. 166-167.
14. Homepage/Website <http://www.gabionline.net/> [homepage na Internet]. Biosimilars or biobetters–what does the future hold; [Consultado 2019 dez 2019]. Disponível em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Biosimilars-or-bio-betters-what-does-the-future-hold>.
15. Homepage/Website <https://healthcarecurated.com/> [homepage na Internet]. Biobetters – why there is a need for them; [Consultado 2019 dez 22]. Disponível em <https://healthcarecurated.com/innovation/med-tech/bio-betters-why-there-is-a-need-for-them/>.
16. Sassi, A, B, Nagarkar, R, Hamblin, P., Biobetter Biologics. *App Stra Bio Vac Can The.* 2015. 199-217.
17. Homepage/Website <https://xprochem.com/> [homepage na Internet]. Imagine Endotoxin-Free Biosimilars We call them “Biobetters”; [Consultado 2020 set 14]. Disponível em: <https://xprochem.com/reinventing-bio-similar/>.
18. Homepage/Website <https://www.iapoamericas.org/> [homepage na Internet]. Relatório informativo sobre medicamentos biológicos e biossimilares; [Consultado 2020 jan 20]. Disponível em: https://www.iapoamericas.org/sites/default/files/files/IAPO_Biosimilars_Briefing_Paper_PT.pdf.
19. Jozala, A, F, Galdes, D, C, Tundisi, L, L, Feitosa, V, A, Breyer, A, A, Cardoso, S, L, et al. Biopharmaceuticals from microorganisms: from production to purification. *Bra Jou Micr.* 2016. 47. 51-63.
20. Homepage/Website <https://www.europabio.org> [homepage na Internet]. Guide on Biosimilars in Europe When Science Meets Policy; [Consultado 2020 jan 20]. Disponível em: https://www.europabio.org/sites/default/files/europabio_guide_to_biosimilars_europe_2014.pdf.
21. Homepage/Website <https://dre.pt/> [homepage na Internet]. Portaria n.º 48/2016; [Consultado 2020 mar 18]. Disponível em: https://dre.pt/home/-/dre/73934158/details/maximized?p_auth=VXXe2Bfc.
22. Cave, J., So, what exactly is a cytokine?. *BMJ.* 2009. 8. 89-91.
23. Homepage/Website <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> [homepage na Internet]. Infomed: Base de dados de medicamentos de uso humano; [Consultado 2020 set 20]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
24. Mondal, D., Pegylated Interferon Alpha-2b. *Ref Mod Bio Sci.* 2016.1-4.
25. Degrave, W, M, S, Mendonça-Lima, L., Interferons. *Cur Dev Bio Bioeng.* 2017. 51-70.
26. Akdis, M, Burgler, S, Cramer, R., Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *Jou All Cli Imm.* 2011. 3. 701-721.
27. Dembic, Z., Cytokines of the Immune System: Interleukins. *The Cyt Imm Sys.* 2015. 143-239.
28. Wallach, D, Kovalenko, A., Roles of

TNF and Other Members of the TNF Family in the Regulation of Innate Immunity. *Enc Imm.* 2016. 454-465.

29. Ekmekcioglu, S, Kurzrock, R, Grimm, E, A,. Hematopoietic Growth Factors and Cytokines. *The Mol Bas Can.* 2015. 4. 789-808.

30. Kato, T,. Hematopoietic Growth Factors. *Han Hor.* 2016. 314-335.

31. Homepage/Website <https://www.biologicscorp.com/> [homepage na Internet]. Biologics International Corp: Recombinant Hormones; [Consultado 2020 abr 30]. Disponível em: <https://www.biologicscorp.com/product/hormones/>.

32. Silva, A,C, Costa, C, P, Almeida, H, Moreira, J, N, Sousa Lobo, J, M,. Hormones, Blood Products, and Therapeutic Enzymes. *Adv Bio Eng.* 2019. 171. 115-153.

33. Furman, B, L,. Insulins. *Ref Mod Bio Sci.* 2017. 1-4.

34. Furman, B, L,. Glucagon. *Ref Mod Bio Sci.* 2017. 1-4.

35. Kemp, D, M, Habener, J, F. Glucagon and Glucagon-Like Peptides. *Enc*

End Dis. 2018. 2. 555-560.

36. Furman, B, L,. Somatotropin. *Ref Mod Bio Sci.* 2017. 1-4.

37. Rajendra K, T,. Gonadotropins. *Enc Rep.* 2018. 2. 130-136.

38. Shaz, B, H, Hillyer, C, D, Karp, J, K,. Blood Products. *Ref Mod Bio Sci.* 2014. 1-5.

39. Chamarchy, S,. Normal Coagulation and Hemostasis. *Pat Hum Dis.* 2014. 1544-1552.

40. Cardenas, J, C, Rein-Smith, C, M, Church, F, C,. Overview of Blood Coagulation and the Pathophysiology of Blood Coagulation Disorders. *Enc Cel Bio.* 2016. 714-722.

41. Adams, H, P,. Anticoagulant Treatment. *Enc Neu Sci.* 2014. 2. 214-218.

42. Dobesh, P, P, Stacy, Z, A,. Pharmacology of Oral Anticoagulants. *Str Pre Atr Fib.* 2019. 11-34.

43. Hogan, D, F,. Thrombolytic Agents. *Sma Ani Cri Care Med.* 2015. 2. 889-892.

44. Kunamneni, A, Ogaugwu, C, Goli, D,. Enzymes as therapeutic agents. *Enz Hum Ani Nut.* 2018. 301-312.