

**Medicamentos Biológicos em Portugal:
Avaliação da Posição do País no Mercado
Europeu
Experiência Profissionalizante na Vertente de
Investigação e Farmácia Comunitária**

André Manuel Patrocínio Bastos

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Mestrado Integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Fani Pereira de Sousa

junho de 2023

Declaração de Integridade

Eu, André Manuel Patrocínio Bastos, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 37988 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 12 / 06 / 2023

Agradecimentos

À minha orientadora, a Professora Doutora Fani Pereira de Sousa, pela disponibilidade, apoio, paciência e profissionalismo, sem os quais não seria possível a concretização deste trabalho.

À Diretora Técnica da Farmácia Sena Padez, Dra. Teresa Alexandra Sena Padez, pelos conhecimentos transmitidos durante o período do estágio curricular. Agradeço igualmente a toda a equipa por todo o cuidado que sempre tiveram para comigo.

Aos meus pais, pela força constante e presença assídua no meu caminho académico. Pelos valores que, desde cedo, me ensinaram e que moldaram a pessoa que sou hoje. Por acreditarem em mim e proporcionarem-me oportunidades únicas na vida. São o meu exemplo de persistência, esperança e mérito.

Aos meus irmãos e restante família, por me incentivarem, diariamente, a alcançar o próximo objetivo.

À Catarina, pelo otimismo e ajuda incondicional neste desafio que assinala um marco importante na minha vida.

A todos os meus grandes amigos pelos bons e maus momentos que partilhámos e pelas memórias que permanecerão para sempre comigo.

Resumo

A presente dissertação foi desenvolvida no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e encontra-se dividida em dois capítulos: Capítulo 1, com a descrição das aptidões adquiridas durante o estágio curricular em Farmácia Comunitária, e, Capítulo 2, com a apresentação do trabalho de investigação.

O Capítulo 1 consiste numa breve caracterização e organização da farmácia comunitária, bem como numa descrição de todos os processos do circuito do medicamento, desde o seu aprovisionamento e armazenamento, à dispensa ao utente. Resume também a experiência, as competências e conhecimentos obtidos e, ainda, as atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária que decorreu entre 8 de fevereiro e 25 de junho de 2021, na farmácia Sena Padez, no Fundão.

O Capítulo 2, referente à componente de Investigação, compreende uma coletânea e análise dos medicamentos biológicos comercializados em Portugal e no resto da Europa, até dezembro de 2022.

Os medicamentos biológicos, também denominados de biofármacos ou biofarmacêuticos, são moléculas cuja substância ativa é produzida ou extraída de uma fonte biológica, como células animais, células vegetais ou microrganismos. Estes produtos podem ser utilizados para diagnosticar, prevenir, tratar ou curar doenças ou condições humanas para as quais não existe uma resposta com medicamentos tradicionais produzidos por síntese química.

A primeira parte deste trabalho de revisão apresenta a contextualização do tema e dos conceitos mais importantes, de modo a auxiliar a compreensão dos tópicos seguintes. Numa segunda parte, são descritas duas classes de medicamentos biológicos e respetivos biofármacos, nomeadamente os fatores de coagulação e os produtos baseados em anticorpos, tanto comercializados como não comercializados em Portugal, mas disponíveis no resto da Europa. Destaca-se, ainda, aqueles que não apresentam medicamento biológico alternativo no mercado português. No final do trabalho, em anexo, encontram-se descritos todos os medicamentos biológicos aprovados em Portugal e no resto da Europa.

Foram analisadas, através da base de dados da Agência Europeia do Medicamento (EMA do inglês *European Medicine Agency*) e do Infomed, dez categorias de biofármacos, concretamente: fatores de coagulação, anticorpos monoclonais (mAb)s, hormonas, fatores

de crescimento, citocinas, vacinas, enzimas, proteínas de fusão, medicamentos de terapia celular e medicamentos de terapia genética e, por fim, outros produtos recombinantes.

O objetivo deste trabalho visa detetar padrões de oferta e de procura ao longo dos anos, averiguar quais são os medicamentos disponíveis no mercado europeu e quais os que são efetivamente, comercializados em Portugal. Além disso, tem, também, o propósito da compilação e uniformização da informação existente neste sentido, podendo ser utilizado como instrumento de consulta aos profissionais de saúde.

Nas últimas décadas, a investigação e a inovação na área da biotecnologia farmacêutica possibilitaram o desenvolvimento de um grande número de biofármacos cada vez mais específicos para determinadas doenças. Dos mais de 300 medicamentos biológicos aprovados na Europa, os produtos baseados em mAbs, os fatores de coagulação, as hormonas e os fatores de crescimento são as classes de medicamentos com mais medicamentos aprovados. Os biossimilares representam mais de 20% do mercado biológico europeu. O mercado português tem, aproximadamente, a mesma percentagem de biossimilares, contudo, apresenta cerca de dois terços dos biofármacos aprovados pela EMA. Tal pode dever-se a vários fatores, principalmente, a procura deste tipo de produtos e os preços dos mesmos que, após avaliação, podem ser considerados proibitivos para o orçamento disponível no serviço nacional de saúde. Apesar destes desafios, Portugal desenvolveu protocolos para aplicar aos medicamentos que não têm aprovação de comercialização, tornando-os, assim, acessíveis a doentes que necessitam de tratamentos que, de outra forma, não poderiam ser efetuados.

Palavras-chave

Medicamentos biológicos, biossimilares, *biobetters*, fatores de coagulação, anticorpos monoclonais, hormonas, fatores de crescimento, citocinas, vacinas, enzimas, proteínas de fusão, terapia celular, terapia genética, mercado Português, mercado Europeu

Abstract

This review was developed within the framework of completing the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences and is divided into two chapters: Chapter 1, with the description of the skills acquired during the curricular internship in Community Pharmacy, and Chapter 2, with the presentation of the investigation work.

Chapter 1 consists of a brief characterization and organization of the community pharmacy, as well as a description of all the processes of the medication circuit, from its supply and storage to dispensing to the user. It also summarizes the experience, skills, and knowledge obtained, as well as the activities carried out during the internship in community pharmacy, which took place between February 8 and June 25, 2021, at the Sena Padez pharmacy, in Fundão.

Chapter 2, referring to the Research component, comprises a collection and analysis of biological medicines marketed Portugal and in the rest of Europe, until December 2022.

Biological medicines, also named biopharmaceuticals, are molecules whose active substance is produced or extracted from a biological source, such as animal cells, plant cells or microorganisms. They are used to diagnose, prevent, treat or cure human diseases or conditions that could not be effectively treated with traditional medicines produced by chemical synthesis.

The first part of this revision work presents the contextualization of the subject and the main related concepts to facilitate the understanding of the following content. In a second part, two classes of biological medicines and corresponding biopharmaceuticals, namely the clotting factors and antibody-based products, that are marketed or not marketed in Portugal but available in the rest of Europe are described,. Also worth mentioning are those for which there is no alternative biological medicine on the Portuguese market. At the end of the work, in the appendix, there are presented all the biological medicines approved in Portugal and the rest of Europe.

Ten categories of biopharmaceuticals were analysed, through the database of the European Medicines Agency (EMA) and Infomed, specifically: clotting factors, monoclonal antibodies, hormones, growth factors, cytokines, vaccines, enzymes, fusion proteins and cell therapy drugs, gene therapy drugs and other recombinant products.

This document aims to detect patterns of supply and demand over the years to figure out which medicines are available on the European market and which ones are, effectively marketed in Portugal. In addition, it also has the purpose of standardizing existing information in this regard and can be used as a consultation tool for health professionals.

In recent decades, the search for innovation in the field of pharmaceutical biotechnology has allowed the development of a large number of biopharmaceuticals that are increasingly specific to several diseases. Of the more than 300 biological medicines approved in Europe, products based on mAbs, clotting factors, hormones and growth factors are the classes with the most approved products. Biosimilars account for more than 20% of the European biologics market. The Portuguese market has about the same percentage of biosimilars, but has about two-thirds of the biopharmaceuticals approved by the EMA. This may be due to several factors, most notably the market demand for these products and their prices, which may be prohibitively expensive for the national healthcare budget after evaluation. Despite these challenges, Portugal has developed protocols for biological medicines that do not have regulatory approval, making them available to patients for treatments that could not otherwise be provided.

Keywords

Biological medicine, biosimilar, biobetter, clotting factors, monoclonal antibodies, hormones, growth factors, cytokines, vaccines, enzymes, fusion proteins, cell therapy, gene therapy, Europe, Portugal, market

Índice

Capítulo 1 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....	1
1. Introdução	1
2. Caracterização e Organização da Farmácia.....	1
2.1. Localização.....	1
2.2. Horário de funcionamento.....	2
2.3. Espaço Exterior	2
2.4. Espaço Interior.....	3
2.4.1. Sala de atendimento ao público	3
2.4.2. Gabinete de Atendimento Personalizado	4
2.4.3. Armazém	5
2.4.4. Zona de Receção e Realização de Encomendas.....	5
2.4.5. Laboratório	5
2.4.6. Outros espaços.....	6
2.5. Recursos Humanos	6
2.6. Recursos Informáticos	6
2.7. Postos Farmacêuticos.....	7
3. Informação e documentação científica.....	8
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	9
4.1. Definição de medicamento	9
4.2. Medicamento Genérico	11
4.3. Fórmulas magistrais e preparações oficinais.....	12
4.4. Medicamentos homeopáticos	12
4.5. Produtos para alimentação especial e dietéticos.....	13
4.6. Produtos fitoterapêuticos.....	13
4.7. Produtos Cosméticos.....	13
4.8. Dispositivos Médicos	13
4.9. Medicamento de uso veterinário.....	14
4.10. Sistemas de classificação de medicamentos.....	14

5. Aprovisionamento e Armazenamento	14
5.1. Critérios para a seleção de um fornecedor	15
5.2. Critérios de aquisição de produtos	16
5.3. Realização de Encomendas	16
5.4. Receção e Conferência de encomendas	17
5.5. Estabelecimento de preços.....	19
5.6. Armazenamento.....	20
5.7. Controlo de prazos de validade	20
6. Preparação de medicamentos.....	22
6.1. Preparações extemporâneas.....	22
7. Tríade Farmacêutico-Utente-Medicamento	23
7.1. Atendimento ao público	23
7.2. Farmacovigilância	24
7.3. Programa VALORMED	25
8. Dispensa de Medicamentos.....	25
8.1. Tipos de prescrições médicas	26
8.2. Análise e validação da prescrição médica.....	27
8.2.1. Validação da prescrição por via eletrónica.....	27
8.2.2. Validação da prescrição por via manual	27
8.3. Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes	28
8.4. Dispensa de medicamentos comparticipados	29
8.4.1. Medicamentos comparticipáveis.....	29
8.5. Regimes de comparticipação	30
8.5.1. Regime geral de comparticipação.....	30
8.5.2. Regime especial de comparticipação	31
8.5.2.1. Protocolo da Diabetes Mellitus.....	31
8.6. Automedicação e dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica	31
9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	32
9.1. Produtos para alimentação especial e dietéticos.....	32
9.2. Fitoterapia e suplementos alimentares.....	33
9.3. Produtos de dermofarmácia e higiene	34

9.4. Dispositivos médicos.....	35
9.5. Medicamentos de uso veterinário	36
10. Serviços Farmacêuticos.....	36
10.1. Determinação de Parâmetros Bioquímicos	36
10.2. Medição da Pressão Arterial.....	37
10.3. Medição de Parâmetros Antropométricos	38
10.4. Administração de Injetáveis.....	38
10.5. Programa de Troca de Seringas.....	39
10.6. Preparação individualizada da medicação	40
11. Receituário e faturação	41
12. COVID-19	42
12.1. Consequências das medidas implementadas para a pandemia.....	42
12.2. Testagem à COVID-19	42
13. Conclusão	44
14. Bibliografia	45
Capítulo 2 - Medicamentos Biológicos em Portugal: Avaliação da Posição do País no Mercado Europeu	52
1. Introdução	52
1.1. Biotecnologia: A Biotecnologia Vermelha.....	52
1.2. Medicamento Biológico.....	54
1.2.1. Enquadramento Histórico	54
1.2.2. Definição.....	55
1.2.3. Medicamentos Biossimilares	56
1.2.4. <i>Biobetters</i>	57
2. Metodologia.....	59
3. Medicamentos Biológicos Comercializados em Portugal.....	59
3.1. Fatores de Coagulação.....	62
3.1.1. Fator VIII	64
3.1.2. Outros Fatores de Coagulação	65
3.2. Produtos baseados em anticorpos monoclonais	65

4. Medicamentos Biológicos não comercializados em Portugal autorizados pela Agência Europeia do Medicamento.....	90
4.1. Biofármacos com Alternativa Biológica em Portugal	92
4.2. Biofármacos sem Alternativa Biológica em Portugal	95
5. Conclusão	105
6. Bibliografia.....	107
Anexos	113
Anexo I: Diplomas de participações especiais	113
Anexo II: Lista de situações passíveis de automedicação.....	115
Anexo III: Medicamentos biológicos comercializados em Portugal.....	117
Anexo IV: Medicamentos Biológicos não comercializados em Portugal autorizados pela Agência Europeia do Medicamento	131
Anexo V: Alvos terapêuticos dos produtos baseados em mAbs disponíveis em Portugal	140

Lista de Figuras

Figura 1 - Comparação entre origem das substâncias e peso molecular de moléculas químicas e biológicas. Adaptado de [12].	55
Figura 2 - Representação do número de biofármacos, organizados por classe, comercializados em Portugal e no resto da Europa até dezembro de 2022.	60
Figura 3 - Representação do número de biofármacos aprovados na União Europeia, por intervalo de tempo, até dezembro de 2022.	62
Figura 4 - Representação esquemática da cascata de coagulação. Adaptado de [17].	62
Figura 5 - Estrutura da proteína primária do FVIII e os seus diversos domínios. Adaptado de [21].	65
Figura 6 - Estrutura geral do anticorpo: Imunoglobulina G (IgG). Adaptado de 24.	67
Figura 7 - Tipos de anticorpos monoclonais e nomenclatura. Adaptado de 24.	68
Figura 8 - Exemplos de estruturas de fragmentos de anticorpo. Adaptado de 23.	69
Figura 9 - Tipos de estruturas de anticorpos biespecíficos. Adaptado de 23.	69
Figura 10 - Conjugado Anticorpo-Fármaco. Adaptado de 23.	70

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Biossimilares comercializados em Portugal, à data de dezembro 2022.....	60
Tabela 2 - Fatores de coagulação recombinantes disponíveis no mercado português.	63
Tabela 3 - Produtos baseados em mAbs comercializados em Portugal.	70
Tabela 4 - Produtos baseados em mAbs comercializados em Portugal para o tratamento de patologias oncológicas.....	81
Tabela 5 - Produtos baseados em mAbs comercializados em Portugal para o tratamento de patologias inflamatórias.....	86
Tabela 6 - Medicamentos biológicos não comercializados em Portugal autorizados pela EMA com alternativa equivalente no mercado português.....	92
Tabela 7 - Comparação de medicamentos com semaglutido como substância ativa.	94
Tabela 8 - Medicamentos biológicos autorizados pela EMA, sem alternativa equivalente disponível no mercado português.	96
Tabela 9 - Medicamentos com PAPs deferidos, não comercializados. [45].....	99
Tabela 10 - Alvos terapêuticos dos produtos baseados em mAbs sem alternativa equivalente em Portugal.....	103

Lista de Acrónimos

ADCC	Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpos
ADCP	Fagocitose Celular Dependente de Anticorpos
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
Ang-2	Angiopoetina-2
ANGPTL3	Proteína Semelhante à Angiopoetina 3
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
BAFF	Proteína Humana Solúvel Estimuladora dos Linfócitos B
BCMA	Antigénio de Maturação das Células B
BHK	Fibroblastos de rim de hamster recém-nascido do inglês <i>Baby Hamster Kidney</i>
BiTE	Anticorpo monoclonal biespecífico de células T
BsAbs	Anticorpos biespecíficos
CAF	Conjugado Anticorpo-Fármaco
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CCR4	Recetor de Quimiocina CC Tipo 4
CD	<i>Cluster</i> de Diferenciação
CDC	Citotoxicidade Dependente do Complemento
CEDIME	Centro de Documentação e Informação do Medicamento
CGRP	Péptido Relacionado com o Gene da Calcitonina
CHO	Célula de ovário de hamster chinês do inglês <i>chinese hamster ovary cell</i>
CLAV	Centro de Informação Antivenenos
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CNK	Células Assassinas Naturais, Células Natural <i>Killer (Natural Killer Cells)</i>
CNP	Código Nacional do Produto
CNPEM	Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
CTLA-4	Antigénio 4 do Linfócito T Citotóxico
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção-Geral da Saúde
DLR	Proteína da Espícula do SARS-CoV-2
DT	Diretora Técnica
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EGFR	Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EUA	Estados Unidos da América
Fab	Fragmento de Ligação ao Antígeno
Fc	Fragmento Cristalizável
FCEV	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FEFO	<i>First Expired, First Out</i>
FGF23	Fator de Crescimento do Fibroblasto-23

FIX	Fator IX
FSP	Farmácia Sena Padez
FVIII	Fator VIII
G-CSF	Fatores de Estimulação das Colónias de Granulócitos
GD2	Disialogangliosídeo 2
HEK	Células de rim de embrião humano do inglês <i>Human Embryonic Kidney</i>
HER2	Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2
IFNAR1	Subunidade 1 do Recetor de Interferão Tipo I
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IVA	Imposto sobre Valor Acrescentado
LAG-3	Gene de Ativação Linfocitária 3
mAb	Anticorpo monoclonal
MET	Transição Epitelial-mesenquimal
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NCA95	Antigénio Não-específico de Reatividade Cruzada 95
NSo	Células do mieloma de camundongo
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAP	Programa de Acesso Precoce
PCSK-9	Pró-Proteína Convertase Subtilisina/Quexina de Tipo 9
PD1	Proteína de Morte Celular Programada 1
PDL1	Ligante de Morte Programada 1
PEG	Polietilenoglicol
PER.C6	Células da retina humana
PVA	Preço de Venda do Armazenista
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa a Medicamento
RANKL	Ligando do Recetor Ativador Nuclear Kappa B
RSV	Vírus Respiratório Sincicial
SAMS	Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários
scFv	Fragmento de cadeia única variável
SLAMF7	Proteína Membro 7 da Família da Molécula de Sinalização de Ativação do Linfócito
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SP2/o	Linha não secretora ou sintetizadora de Imunoglobulina derivada de uma linha celular criada pela fusão de uma célula de baço e do mieloma de camundongo
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α
Trop-2	Antigénio 2 da Superfície Celular Trofoblástica
TSLP	Linfopoiétina Estromal Tímica

UBI Universidade da Beira Interior
UE União Europeia
URF Unidade Regional de Farmacovigilância

Capítulo 1 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

O estabelecimento reconhecido, presentemente, como farmácia comunitária, deve o seu nome às exigências de uma sociedade moderna e aos profissionais de saúde da própria farmácia. Anteriormente denominada de Farmácia de Oficina, devido à preparação officinal de medicamentos ou de substâncias medicamentosas *in situ* [1], viu o seu propósito alterado por um “boom” significativo na produção e desenvolvimento da indústria farmacêutica que, por um lado, permitiu a entrada gradual de novos medicamentos no mercado a cada ano e fornecimento constante, mas, por outro, tirou a parte de oficina da farmácia. Portanto, a atividade farmacêutica começou a centrar-se cada vez mais no cidadão, vindo a desenvolver-se serviços de apoio à comunidade pela farmácia, passando assim, a usar-se, mais frequentemente, a designação de Farmácia Comunitária [1].

O farmacêutico comunitário é o profissional de saúde mais acessível, sendo o mais próximo do utente para disponibilizar uma panóplia de serviços de qualidade, uma vez que a rede de farmácias portuguesas está bem disseminada pelo território nacional. Para além do tratamento da doença e dos sintomas causados pela mesma, o farmacêutico tem as ferramentas para a manutenção da saúde do utente. Para tal, faz-se sempre acompanhar de informações atualizadas nas áreas legais, éticas, científicas e técnicas de modo a corresponder ao profissionalismo exigido pelo seu papel na sociedade atual.

É com isto em mente que exponho, no presente relatório, as atividades e conhecimentos teórico-práticos adquiridos no decorrer do estágio em farmácia comunitária, durante o período de 8 de abril a 25 de junho de 2021, na Farmácia Sena Padez (FSP), no concelho do Fundão, sob orientação da sua proprietária e diretora técnica (DT), Dra. Teresa Alexandra Sena Padez.

2. Caracterização e Organização da Farmácia

2.1. Localização

A FSP localiza-se na periferia do centro urbano do Fundão, na Avenida Eugénio de Andrade, lote n.º 65. Uma avenida movimentada que desvia o tráfego da Avenida da Liberdade. É relativamente recente e apresenta perspectivas de construção de novos lotes

de habitação. Com abertura no ano de 1976, a farmácia encontrava-se, inicialmente, instalada na freguesia da Fatela, a aproximadamente 9 km do seu local atual. Em 2007, foi transferida para o seu local atual, de modo a abranger um leque populacional mais denso da cidade. A população da freguesia da Fatela não ficou sem o seu local de saúde, uma vez que houve substituição por uma parafarmácia. Esta, aliada aos dois postos farmacêuticos que a FSP detém nas aldeias das Quintãs e da Capinha, caracterizam a máxima extensão da cobertura dos cuidados oferecidos pelos seus profissionais de saúde. Cuidados estes que são uma mais-valia para a população idosa da região, muitas vezes, com dificuldades de deslocação ou outras incapacidades.

Nos termos legais, o período de funcionamento, a identificação do farmacêutico responsável e da farmácia, encontram-se afixadas na fachada, de forma visível, e o seu funcionamento apresenta-se de acordo com o artigo 6.º da Deliberação n.º 833/2019, de 1 de agosto. [2]

2.2. Horário de funcionamento

As farmácias do centro da cidade do Fundão têm, no mínimo, dois horários diferentes devido à semana de serviço. O horário de funcionamento, fora da semana de serviço, está estipulado das 8h30 às 20h, de segunda a sexta-feira, sem pausa para almoço, e, aos sábados, das 9h às 13h, respeitando o limite mínimo de 44 horas semanais e o período temporal obrigatório de abertura ao público, imposto pela Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro, respeitando as modificações da Portaria n.º 14/2013, de 11 de janeiro. Excecetuando a semana de serviço, a farmácia encontra-se encerrada aos sábados à tarde, domingos e feriados. [3, 4]

O serviço de atendimento é intercalado pelas 5 farmácias da cidade, encontrando-se cada farmácia de serviço de 5 em 5 semanas. Durante a semana de serviço, no momento deste relatório, a FSP encontra-se em funcionamento desde as 8h30 à meia-noite, durante a semana, e, das 9h à meia-noite, aos fins de semana. Dependendo das horas a que se desloca à farmácia, o utente pode deparar-se com duas situações: antes das 22h, é atendido dentro da farmácia, entrando pela porta automática, e, das 22h até à meia-noite, é atendido ao postigo. Após a meia-noite, passa a farmácia de disponibilidade onde o utente, ligando para a linha de apoio 1400, recebe orientação que um farmacêutico foi sinalizado para o atender numa determinada hora desta janela temporal. [5,6]

2.3. Espaço Exterior

O espaço físico exterior da farmácia é de extrema importância para a identificação imediata por parte dos utentes que, ao deslocarem-se pela avenida Eugénio de Andrade,

não podem deixar de ver a cruz verde a 100 metros da fachada da farmácia. A cruz verde não só identifica que existe uma farmácia nas imediações, como também revela informações úteis ao utente, como as horas e a temperatura do momento. Este elemento identificativo, o vocábulo “Farmácia Sena Padez” e o respetivo logotipo estilizado na parte superior da sua única entrada encontram-se sempre iluminados durante a noite em que a farmácia está de turno, conforme o artigo 28.º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Uma placa com o nome da DT, o horário de funcionamento e a indicação da farmácia de serviço completam a informação essencial para a identificação da farmácia. [7-9]

Por localizar-se ao nível da rua, a farmácia permite o acesso a todo o tipo de utentes, incluindo os utentes com mobilidade reduzida, uma vez que conta com duas rampas nas suas imediações. Encontra-se protegida pela própria arquitetura do loteamento em que se insere, possibilitando ao utente um espaço onde se possa resguardar das intempéries, enquanto este aguarda no exterior. O utente que se desloca na sua viatura pode contar com dois lugares de estacionamento exclusivos para utentes da farmácia e um lugar reservado para pessoas com deficiência. [9] As suas três grandes janelas são muitas vezes preenchidas com montras publicitárias que informam acerca das atuais campanhas disponíveis.

2.4. Espaço Interior

O espaço interior da farmácia deve integrar um certo número de divisões, numa determinada disposição espacial, de forma a conceber a melhor harmonia possível entre produtos, serviços, utentes e profissionais de saúde. A FSP conta não só com as divisões mínimas obrigatórias exigidas por lei (sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento prioritário), como também com um gabinete de direção técnica e uma área comum para os seus profissionais. [10]

2.4.1. Sala de atendimento ao público

Na área de atendimento ao público, é possível encontrar três balcões de atendimento paralelos, cada um equipado com um computador, com o *software* Sifarma 2000 e Sifarma Atendimento, um leitor de códigos de barras e uma impressora de recibos, cujo funcionamento permite, também, a impressão da informação relacionada com a dispensa de medicação, na parte posterior das receitas manuais e das receitas eletrónicas desmaterializadas. Existe, ainda, uma impressora de etiquetas de posologia que se encontra na zona do posto de atendimento do meio, para facilitar o fluxo de trabalho, e um caixeiro automático que possibilita aumentar a agilidade da venda a dinheiro e diminuir os erros durante as transações.

Face à situação pandémica causada pelo vírus SARS-CoV-2, todos os balcões de atendimento estão protegidos por uma barreira de acrílico, para limitar a exposição de partículas entre farmacêutico e utente, e o atendimento efetua-se a uma distância de, pelo menos, 1 metro, com o auxílio de marcas no chão. Estas medidas, aliadas ao uso de máscara obrigatório, são postas em prática todos os dias, de acordo com as orientações da Direção-Geral da Saúde (DGS). [11]

Na zona atrás do balcão de atendimento, fora do alcance do utente, opta-se por colocar produtos que requerem aconselhamento prévio por parte de um farmacêutico ou de outro profissional igualmente qualificado. É o caso dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) com mais procura e sazonalidade e dos medicamentos de uso veterinário.

Na zona de espera, delimitada pelos 3 balcões de atendimento e pela porta automática com os dísticos de proibição de entrada de animais, existência de livro de reclamações, linha 1400, encontram-se duas gôndolas exclusivas do programa de fidelidade das Farmácias Portuguesas “Saúda”, para destacar os produtos com algum tipo de desconto ou com possibilidade de troca por pontos acumulados no cartão, um expositor com a revista homónima ao programa de fidelidade, uma mesa interativa para crianças, uma balança eletrónica para medição do peso, da altura, do índice de massa corporal (IMC) e da massa gorda, uma cadeira para o utente aguardar a sua vez e gôndolas de marcas específicas. Expostos, ao redor desta zona, encontram-se os lineares de acesso ao utente, divididos de forma lógica e por categorias: puericultura, dermocosmética, podologia, espaço animal, recém-nascidos, suplementos alimentares, saúde oral, alergias, higiene íntima e produtos ortopédicos. [12] Toda a área visível ao público é abrangida por um sistema de vigilância. Para além disto, a saída e a zona com extintor encontram-se devidamente identificadas.

2.4.2. Gabinete de Atendimento Personalizado

No gabinete de atendimento personalizado o farmacêutico e profissionais, como os podólogos, dão as suas consultas, proporcionando um ambiente mais inócuo e maior privacidade ao utente comparativamente à sala de atendimento. Aqui, podemos encontrar uma marquesa, uma mesa e duas cadeiras para a realização dos serviços farmacêuticos, como a medição da glicémia e medição da tensão arterial, como também, todo o material para o efeito. É de salientar a informação afixada nas paredes com fluxogramas dos valores da glicémia, colesterol e tensão arterial, com o fim de ser um instrumento de apoio visual ao aconselhamento e esclarecimento de qualquer dúvida do utente. Afixados, na porta do gabinete, encontram-se uma inscrição da direção técnica e propriedade da farmácia e os preços dos respetivos serviços farmacêuticos. [7-9]

2.4.3. Armazém

O armazém da FSP percorre todo o centro do seu *back office* e está disposto por forma farmacêutica, compreendendo 2 módulos organizados por ordem alfabética de nome comercial, 1 módulo para excedentes e produtos essenciais de farmácia, como álcool e compressas, e um frigorífico para armazenar os medicamentos que necessitam de refrigeração.

O que apresenta maior destaque é o módulo das gavetas basculantes. Este armazena todos os medicamentos cuja forma farmacêutica é sólida: comprimidos, cápsulas e granulados. Neste espaço, também é possível encontrar medicamentos dispostos em gavetas específicas: psicotrópicos, soluções orais com volume igual ou inferior a 40 mL, discos transdérmicos, ampolas bebíveis, medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), pílulas, suplementos alimentares e laxantes.

Os restantes módulos são armários e estão separados do módulo das gavetas basculantes por uma parede divisória. O módulo para excedentes e essenciais de farmácia situa-se na parte posterior do armazém, juntamente com o frigorífico. Já o outro módulo encontra-se apoiado na parede divisória e armazena as formas farmacêuticas semissólidas e soluções cutâneas, os colírios e géis oftálmicos, dispositivos inalatórios, soluções orais com volume superior a 40 mL, xaropes e suspensões orais.

2.4.4. Zona de Receção e Realização de Encomendas

Esta área é caracterizada pela sua bancada em forma de parábola, com o efeito de aumentar o espaço onde o colaborador pode trabalhar. No centro, encontra-se um computador equipado com todos os instrumentos de um computador de balcão de atendimento, apresentando uma impressora de código de barras, o sistema de videovigilância e uma impressora multifunções. O colaborador que receciona ou realiza as encomendas tem ao seu dispor armários de ambos os lados, para proceder à arrumação de documentos fiscais, listas de psicotrópicos e benzodiazepinas e consumíveis, como rolos de papel. Dado a sua função, esta zona encontra-se diretamente ligada ao armazém para que o tempo de entrada dos produtos na farmácia e arrumo no seu devido lugar seja o mais curto possível.

2.4.5. Laboratório

O espaço designado para a realização de manipulados e de preparações extemporâneas está equipado com um lavatório, uma bancada e armários para armazenamento de materiais de laboratório, documentação, matérias-primas e equipamentos para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos exigidos pela Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro. [13]

2.4.6. Outros espaços

A FSP conta, ainda, com uma casa de banho e uma área de descanso para os seus colaboradores, equipada com micro-ondas, cacifos e local de refeições. Para terminar, perpendicularmente à área comum, encontra-se o gabinete de direção técnica, destinado a funções contabilísticas e de gestão e onde se encontra grande parte da bibliografia farmacêutica.

2.5. Recursos Humanos

Os recursos humanos são pedras basilares extremamente relevantes no sucesso e imagem da farmácia de oficina, de tal forma que existe a filosofia de colaboração com todos os profissionais de saúde, promovendo, junto deles e do doente, a utilização segura, correta, eficaz, informada e racional dos medicamentos, bem como a filosofia de certificação da máxima qualidade dos serviços prestados, em harmonia com as boas práticas de farmácia, conforme o definido no artigo 87.º do Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro. [14]

O quadro técnico, a cargo da proprietária e DT, Dra. Teresa Padez, especialista em farmácia comunitária pela Ordem dos Farmacêuticos (OF), é constituído, até ao término do estágio, por sete profissionais: seis farmacêuticos (a própria DT, Dr. José Pedro Henrique, Dra. Joana Batista, Dr. Gustavo Melo, Dr. Gonçalo Campos e Dra. Cláudia Gomes) e uma técnica auxiliar de farmácia (Inês Neves). É de salientar, ainda, o contributo de uma equipa de limpeza e de um técnico oficial de contas.

2.6. Recursos Informáticos

A introdução de recursos informáticos, em ambiente de farmácia de oficina, permite agilizar todos os processos envolvidos na tríade farmacêutico-utente-medicamento, desde a receção do produto à sua saída, passando pelo respetivo atendimento e gestão de numerário.

Durante o presente estágio, tive a oportunidade de entrar em contacto com o *software* informático Sifarma 2000, fornecido pela GLINTT® - *Global Intelligence Technologies*. A vantagem deste tipo de programa foca-se na concentração de toda uma panóplia de requisitos exigidos para a gestão eficaz do medicamento numa única plataforma, cujos módulos essenciais, como atendimento e receção de encomendas, se encontram acessíveis a todos os colaboradores, após a introdução do seu código pessoal.

No módulo atendimento, é possível cruzar informações entre o módulo dos produtos e o módulo do utente, fornecendo as ferramentas essenciais para a dispensa do medicamento correto ao utente, permitindo, também, o esclarecimento de qualquer tipo de dúvidas que

possam surgir. Entre essas ferramentas incluem-se a informação científica do produto (indicações terapêuticas, grupo terapêutico, efeitos adversos, posologia, entre outras), informação do utente (dados pessoais e histórico de produtos dispensados) e a possibilidade de colocar informação no perfil do utente, para que alertas apareçam em forma de pop-up, aquando do atendimento. No atendimento, existe uma secção específica para vendas com participação, vendas sem participação, vendas suspensas e serviços.

É, através do Sifarma 2000, que são efetuadas as encomendas e respetiva receção, as devoluções, a faturação, o controlo do receituário, o controlo de validades, a etiquetagem de produtos de venda livre e a gestão de *stocks*, através do estabelecimento de *stocks* mínimos e máximos, de forma a ter sempre na farmácia um número adequado de produtos à exigência da população abrangida.

Numa fase mais avançada do estágio, também interagi com o Sifarma Atendimento. Este apresenta, num *layout* mais intuitivo, a gestão de vários utentes num mesmo atendimento, como, também, a gestão do tempo, de maneira mais eficiente. Permite, ainda, abortar a venda na fase de pagamento, sem necessidade de a anular, o que o programa antigo não permitia. É de realçar a inexistência da possibilidade de realizar vendas suspensas no programa mais atualizado.

A FSP tem, ainda, a particularidade de ter uma impressora de etiquetas de posologia, uma impressora de etiquetas para marcação de produtos de venda livre e um caixeiro com tecnologia GLINTT®, completamente integrado nos sistemas informáticos utilizados, cuja vantagem assenta na minimização de erros operacionais, pois todos os erros passam a ser facilmente identificáveis, sendo possível associar, de forma praticamente instantânea, um erro à respetiva venda. Em caso de dúvida ou de dificuldades técnicas do programa, a GLINTT® é contactada, remotamente, para auxiliar no problema em questão.

2.7. Postos Farmacêuticos

A extensa área do concelho do Fundão, aliada à baixa densidade populacional fora do centro urbano, criam o mote para a inviabilidade de um estabelecimento em determinadas áreas, como uma farmácia comunitária, pois não se consegue ter o fluxo de dinheiro necessário para colmatar as despesas, dado o número reduzido de pessoas que beneficiam dos seus serviços. De forma a garantir as necessidades de saúde a estas populações mais isoladas, as farmácias podem instalar postos farmacêuticos, conforme a legislação. [2]

Considera-se “posto farmacêutico móvel” o estabelecimento que se destina à dispensa ao público de medicamentos, cujo funcionamento fica obrigatoriamente a cargo de um Farmacêutico, no caso, a DT, e que é dependente de uma Farmácia cujo alvará se encontra averbado. [2] Podem ser instalados postos dependentes de uma farmácia do mesmo município ou de municípios limítrofes, nos locais onde não exista farmácia ou posto farmacêutico móvel a menos de dois quilómetros, em linha reta, e cada farmácia não pode ter mais que quatro postos farmacêuticos móveis averbados no seu alvará. [2]

No posto farmacêutico só é permitida a venda de produtos de saúde e de medicamentos. Ambos podem ter *stock* permanente, sendo regido pela sazonalidade e pelas necessidades da população. O farmacêutico responsável tem como função garantir a adequação das condições de conservação dos medicamentos e produtos de saúde, incluindo o seu transporte de e para o posto, de acordo com as boas práticas de farmácia. [2]

No que diz respeito ao período de funcionamento, o posto farmacêutico móvel das Quintãs encontra-se aberto à segunda-feira, das 15h00 às 17h00, e terça, quarta, quinta e sexta-feira, das 10h00 às 12h00. O posto da Capinha encontra-se aberto ao público à segunda-feira, das 10h00 às 12h00, e terça e sexta-feira, das 15h00 às 17h00.

Tive oportunidade de visitar o posto da Capinha, que carece de sistema informático, onde é necessário anotar em papel o que é dispensado no momento do atendimento, para posterior registo no programa informático da farmácia. O registo na farmácia é efetuado selecionando o terminal do Sifarma 2000 para o posto em questão, para se poder gerir o *stock* do mesmo. Tanto no posto como na farmácia, acompanhei e realizei, com supervisão, tarefas intrínsecas a este processo: aviar a receita, registar a venda e o seu valor e transferir o produto para o posto.

3. Informação e documentação científica

O farmacêutico deve sempre procurar atualizar e adquirir conhecimento científico, pois a área da saúde está em constante desenvolvimento. Para tal, é necessário rodear-se de fontes de informação credíveis e atualizadas. Portanto, é importante que a farmácia apresente uma diversidade de documentação científica suscetível de ser consultada pelos colaboradores, quando ocorre alguma dúvida ou mudança no paradigma relativo ao exercício da profissão.

A legislação portuguesa requer que a farmácia disponha nas suas instalações da Farmacopeia Portuguesa, em edição de papel, em formato eletrónico ou *online*, a partir de sítio da Internet reconhecido pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de

Saúde, I.P. (INFARMED) [7]. Na biblioteca da farmácia, é também possível consultar o Formulário Galénico Português, Índice Nacional Terapêutico, Direito Farmacêutico, Prontuário Terapêutico, entre outros. As fontes de informação digital mais consultadas, no dia a dia da farmácia, são o Sifarma 2000 e a base de dados de medicamentos do INFARMED, o Infomed.

Existem dois centros de documentação e informação científica que podem ser contactados por via telefónica para esclarecer qualquer dúvida relacionada com medicamentos, suplementos alimentares e produtos de saúde: o Centro de Informação do Medicamento (CIM), da Ordem dos Farmacêuticos (OF), e o Centro de Documentação e Informação do Medicamento (CEDIME), da Associação Nacional de Farmácias (ANF). Além disso, o INFARMED, a ANF e a OF, mantêm, constantemente, os farmacêuticos informados com as suas publicações periódicas de revistas e circulares informativas.

Uma das fontes de informação, muitas vezes não mencionada, são os delegados de informação médica que, apesar de se focarem no seu produto em questão, realçam informação diferenciadora em comparação com os outros produtos semelhantes, o que permite direccionar o atendimento para um público mais específico.

Durante o atendimento, ou até mesmo durante a prestação de serviços, é disponibilizada ao utente informação em suporte físico, de forma a complementar e realçar aspetos mais complexos, quer seja a utilização de uma caneta de insulina, quer seja as condições de armazenamento de determinado produto. Este material pode ser encontrado em forma de folhetos, revistas e panfletos.

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

As ferramentas mais importantes do farmacêutico de oficina são os medicamentos e produtos de saúde, sendo essencial o conhecimento de toda a panóplia de produtos com que trabalha e da legislação associada aos mesmos. Num ambiente com tamanho arsenal, é necessário estabelecer bem os conceitos e aprimorar as diferenças entre os mais variados produtos, pois só assim se consegue ter uma base para o aconselhamento informado ao utente.

4.1. Definição de medicamento

O conceito de medicamento encontra-se definido no artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, como: “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano

com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”. [15]

Partindo do conceito legal de medicamento, qualquer substância de dispensa em farmácia que não se enquadre dentro da definição de medicamento é considerada um produto de saúde. Exemplos claros são os produtos para alimentação especial e dietéticos, produtos cosméticos e de higiene corporal, suplementos alimentares e produtos veterinários.

Os medicamentos podem ser classificados, quanto à dispensa ao público, em MNSRM e Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM). Estes últimos são divididos em 3 grupos: medicamentos de receita médica renovável, medicamentos de receita médica especial e medicamentos de receita médica restrita. [15]

Os medicamentos sujeitos a receita médica renovável destinam-se a utentes com determinadas doenças específicas ou que são submetidos a tratamentos prolongados e que possam, no respeito pela segurança da sua utilização, ser adquiridos mais de uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica. [15]

Os medicamentos sujeitos a receita médica restrita são medicamentos cuja utilização esteja destinada a situações e meios particulares, designadamente, uma das seguintes situações:

- ❖ Destinarem-se a uso exclusivo hospitalar;
- ❖ Destinarem-se a patologias cujo diagnóstico seja efetuado apenas em meio hospitalar ou estabelecimentos com meios adequados;
- ❖ Destinarem-se a pacientes em tratamento ambulatorio, mas a sua utilização ser suscetível de causar efeitos adversos muito graves. [15]

Os medicamentos sujeitos a receita médica especial necessitam de preencher, pelo menos, uma das seguintes condições:

- ❖ Contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico;
- ❖ Possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicoddependência ou ser utilizados para fins ilegais;
- ❖ Contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior. [15]

Os psicotrópicos ou estupefacientes são medicamentos que atuam diretamente no Sistema Nervoso Central, podendo ser depressores ou estimuladores do mesmo. Têm uso clínico como antitússicos e analgésicos e são muito usados em doenças do foro psiquiátrico e oncológico. Dado o seu mecanismo de ação, são sujeitos a receita médica especial, pois podem levar a habituação e, até dependência, tanto psíquica como física, devendo, portanto, estar sob vigilância. Anexado ao Decreto de Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, encontram-se as tabelas de substâncias psicotrópicas e estupefacientes sob vigilância em Portugal. [16,17]

Os critérios que permitem diferenciar os MSRM dos MNSRM têm como fundamentação uma das seguintes condições:

- ❖ Arriscam a saúde do doente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- ❖ Arriscam a saúde do doente, quando utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- ❖ Incluem substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, dentro das quais seja imprescindível aprofundar a sua atividade ou reações adversas;
- ❖ São submetidas a administração por via parentérica. [15]

Todos os medicamentos que não se enquadrem nestas condições são MNSRM. Incluídos neste grupo estão ainda os MNSRM-EF, cujo protocolo de dispensa individualizado foi estabelecido e disponibilizado no *site online* do INFARMED, considerando o perfil de segurança e indicações terapêuticas de cada medicamento assim classificado. [18]

4.2. Medicamento Genérico

Define-se como medicamento genérico todo o “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”. [15]

De acordo com o artigo 120.º-A do decreto referido anteriormente, as farmácias devem ter, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que acomodam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo, devendo dispensar-se o de menor preço, salvo se o utente exercer o direito de opção. [15]

Atualmente, grande parte do *stock* da farmácia inclui medicamentos genéricos. A sua introdução no mercado leva a uma maior oferta disponível, tanto para a farmácia como

para o utente, havendo sempre alternativas, caso algum fator de produção, político ou económico, impeça um medicamento de chegar ao seu destino. Não só existe a vantagem de serem mais acessíveis que o medicamento de referência, como também, a sobressaturação de genéricos leva a uma redução de preços entre laboratórios de medicamentos genéricos, uma vez que a farmácia tem obrigatoriamente de adquirir três medicamentos com a mesma substância ativa dos cinco mais baratos do respetivo grupo homogéneo. [15]

4.3. Fórmulas magistrais e preparações oficiais

O conceito de preparado oficial encontra-se no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, que o define como “qualquer medicamento preparado segundo as indicações de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”. [15]

O conceito de fórmula magistral também se encontra no mesmo decreto e é definido como “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”. [15]

Estas preparações de medicação individualizada representam um papel cada vez menor nas farmácias da região do Fundão, uma vez que a prescrição das mesmas tem vindo a diminuir, dado que o mercado farmacêutico atual dispõe de preparações que, outrora, teriam de ser realizadas em contexto de farmácia. Quando existe uma prescrição com um preparado oficial ou fórmula magistral na FSP, a mesma é analisada e avaliada no que toca à sua preparação no local. Caso não se reúnam as condições, a farmácia tem protocolos com outras farmácias fora do concelho, dentro de áreas urbanas com maior volume populacional, de forma a proceder-se à preparação do medicamento em causa e respetivo envio.

4.4. Medicamentos homeopáticos

O Estatuto do Medicamento define medicamento homeopático como “medicamento obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios”. [15]

4.5. Produtos para alimentação especial e dietéticos

A alimentação especial corresponde às necessidades nutricionais especiais das pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados, das pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse motivo, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos e, por fim, dos lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde.

De acordo com a legislação, os produtos para alimentação especial são “gêneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo”. [19]

4.6. Produtos fitoterapêuticos

De acordo com a legislação, os produtos fitoterapêuticos são qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”. [15]

4.7. Produtos Cosméticos

Segundo o Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, alterado pelo Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro, define-se produto cosmético como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”. [20, 21]

4.8. Dispositivos Médicos

O Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, define dispositivo médico como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios (...)”

Os dispositivos médicos são integrados em quatro classes, conforme os possíveis riscos associados à utilização dos mesmos no corpo humano: I (baixo risco), IIa e IIb (médio risco) e III (alto risco). [22]

4.9. Medicamento de uso veterinário

Conforme o artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro, um medicamento veterinário é “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”. [23]

4.10. Sistemas de classificação de medicamentos

De forma a facilitar a pesquisa de medicamentos, estes são agrupados de acordo com características intrínsecas em sistemas de classificação, como:

- Classificação por *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Code*: adotada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), agrupa os fármacos, de acordo com o órgão ou sistema anatómico sobre o qual atuam, e as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. É o sistema de classificação predefinido para o Sifarma 2000. [24]

- Classificação Farmacoterapêutica: categoriza os fármacos, segundo a sua ação terapêutica. É comum ser acompanhada pela respetiva correspondência com a classificação, anteriormente mencionada, com o objetivo de agilizar o uso destas ferramentas. É o tipo de classificação mais comum e pode ser encontrada no Prontuário Terapêutico. [25]

- Classificação por Forma Farmacêutica: classifica os fármacos, segundo o estado final apresentado pelas substâncias ativas ou excipientes, depois de sujeitas às operações farmacêuticas necessárias, com o fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado. A Farmacopeia Portuguesa é um exemplo onde este sistema de classificação é empregue. [26]

5. Aprovisionamento e Armazenamento

Uma farmácia tem como objetivo prestar os melhores serviços de saúde ao utente, proporcionando informação, meios e produtos com qualidade, no período mais breve possível e na quantidade correta, atendendo às capacidades económicas do próprio estabelecimento. Consegue-se alcançar este objetivo, recorrendo a uma gestão eficaz e à

experiência empírica do farmacêutico. É este profissional que analisa o balanço entre a oferta e a procura e define as projeções para o escoamento de um produto, antes que finde a sua validade, evitando quebras e consequentes perdas.

Em todo o circuito do medicamento, desde a receção ao armazenamento, a gestão representa um papel de grande importância para fazer chegar os medicamentos e os produtos de saúde aos utentes, sendo, portanto, uma das *skills* essenciais a interiorizar neste enquadramento.

5.1. Critérios para a seleção de um fornecedor

A experiência empírica do farmacêutico e a análise da melhor relação preço/serviço prestado conduz à seleção de mais do que um fornecedor, pois, caso um produto esteja esgotado no armazém principal, há sempre a possibilidade de recorrer a uma alternativa. As farmácias podem, assim, trabalhar com diversos fornecedores, podendo estes ser grossistas, delegados comerciais ou os próprios fabricantes dos produtos.

A seleção das entidades que fornecem a farmácia com medicamentos e produtos de saúde recai sobre um conjunto de condições e critérios estabelecidos pela DT, designadamente:

- ❖ Condições de entrega e devoluções (tempo de resposta das encomendas, política de devoluções, prazos e periodicidade de entregas);
- ❖ Condições dos produtos (disponibilidade de produtos e manutenção da sua integridade ao longo do circuito do medicamento);
- ❖ Condições económicas (preços praticados, descontos e bonificações e facilidade de pagamento).

É de salientar a integração da FSP num grupo de farmácias a nível nacional, permitindo negociar e obter condições de aquisição mais favoráveis e de forma mais rápida.

Considerando os critérios e condições acima descritos, a farmácia trabalha com três fornecedores grossistas, a Plural e a Cooprofar, como armazenistas preferenciais, e a Alliance Healthcare, para casos pontuais.

A farmácia pode, ainda, adquirir os seus produtos, através do contato direto com o fabricante, ou, por intermédio dos delegados comerciais que visitam regularmente o estabelecimento, proporcionando promoções, campanhas e propostas de aquisição em pessoa. Este tipo de compra é efetivado para medicamentos esgotados no fornecedor grossista e/ou para produtos com uma elevada rotatividade de *stock*, permitindo adquirir estes últimos a preços mais competitivos.

5.2. Critérios de aquisição de produtos

O local de disposição e a ocupação do espaço físico dos produtos representam pilares fundamentais na organização de uma farmácia. Com a variedade de produtos no mercado é importante ser criterioso quando se procede à sua aquisição, de forma a aproveitar o máximo de área útil e potenciar as respetivas vendas, tendo em conta as necessidades dos utentes e a sustentabilidade da farmácia. Para além dos descontos e bonificações, consideram-se, também, as campanhas de marketing, cujas publicidades aumentam a exposição de produtos aos utentes, criando um aumento pela procura dos mesmos.

Na aquisição de produtos sazonais, é relevante criar um plano atempado de compras com o objetivo de reforçar o *stock* de produtos cujas vendas aumentam em determinadas épocas do ano. A sazonalidade é, portanto, um dos fatores a considerar para a realização da encomenda de artigos que tenham rotatividade dependente da altura do ano, como protetores solares no verão ou antitússicos no inverno.

A identificação de cada artigo numa ficha de produto individual, no programa Sifarma 2000, possibilita obter dados sobre a sua rotatividade, por meio de gráficos de compra e venda, e estabelecer um *stock* máximo e mínimo adequado a esse mesmo produto.

5.3. Realização de Encomendas

Na terceira semana de estágio, fiquei a conhecer todo o sistema de elaboração de encomendas. Estas podem classificar-se, quanto à necessidade do produto, de duas maneiras distintas possíveis, de forma a repor ou reforçar o *stock*, em: encomendas diárias e diretas e, de forma a satisfazer a necessidade dos utentes após o atendimento ou chamada telefónica, em encomendas instantâneas e encomendas por via verde.

As encomendas diárias são geradas através do programa Sifarma 2000, de forma automática. É criada uma proposta de encomenda com todos os produtos que atingiram o seu valor mínimo de *stock* previamente estipulado. Sendo este o tipo de encomendas que mobiliza o maior número de produtos, a proposta tem de ser cuidadosamente revista e/ou alterada pela DT e remetida para os fornecedores, respeitando o horário de envio de encomendas estabelecido por estes. Com a finalidade de repor os *stocks*, este tipo de encomendas é realizado duas vezes por dia, correspondendo ao período da manhã e de tarde.

As encomendas diretas são efetivadas contactando o laboratório diretamente, permitindo adquirir, de modo geral, produtos de dermocosmética e MNSRM com maiores benefícios e vantagens económicas para a farmácia, como descontos e bonificações. Este contacto é

muitas vezes realizado por um delegado de informação médica que, para além de discutir termos comerciais mais favoráveis, concede formação aos colaboradores da farmácia, o que contribui para o alargamento do conhecimento destes e, posteriormente, dos utentes, acerca das novas gamas de produtos a serem introduzidas no mercado.

As encomendas instantâneas são ferramentas bastante úteis do Sifarma 2000, na eventualidade de, durante um atendimento, haver falta de um produto. Neste tipo de encomendas, consultando a ficha do produto, é possível conjugar informação da disponibilidade do produto no armazenista, horário previsto para a sua chegada e respetivo preço no ato da dispensa.

As encomendas por via verde consistem num mecanismo excepcional de fornecimento às farmácias, com origem na colaboração conjunta de várias associações no setor do medicamento. Têm o objetivo de melhorar o acesso dos cidadãos aos medicamentos que apresentam escassez no mercado, através de uma distribuição racional, ao fazer com que os distribuidores mantenham um *stock* fixo destes medicamentos e ao exigir à farmácia a presença de uma prescrição médica válida. O prazo máximo para a entrega do medicamento é de 12 horas, após encomenda através deste mecanismo. Desde 5 de abril de 2018, o protocolo conta com uma adição significativa de medicamentos, como o Pradaxa® e o Bydureon®, em relação ao documento de 2015. [27]

5.4. Receção e Conferência de encomendas

A receção de encomendas é o procedimento que permite a introdução dos produtos previamente encomendados, no programa Sifarma 2000, com o fim de substituir aqueles que saíram de *stock* ou mesmo reforçar as quantidades destes produtos. Este processo efetua-se no início da manhã e no início da tarde, de forma linear no que diz respeito às encomendas diárias, idealmente repondo os produtos num curto intervalo de tempo. Nestes períodos do dia, chegam encomendas de vários fornecedores em caixas particulares (banheiras) com a identificação do próprio fornecedor e acompanhadas pela fatura ou guia de remessa e respetivo duplicado, que contém informação, como: o número da fatura, a data, a quantidade de produtos encomendados e fornecidos, o código nacional do produto (CNP), o preço de venda à farmácia (PVF), o preço de venda ao público (PVP) e o preço de venda do armazenista (PVA), caso a encomenda seja proveniente de um armazenista.

Em termos de qualidade, o colaborador faz uma análise crítica das condições dos produtos que receciona, averiguando quaisquer defeitos que tenham, para, no caso de não estar de acordo com o estipulado, avisar a DT e proceder a uma reclamação ao fornecedor. Faz,

também, uma pré-seleção dos produtos termolábeis, pois estes têm prioridade na receção e no armazenamento.

Depois, deve conferir a fatura com a encomenda realizada e os produtos um a um, atualizando o PVF e o PVP. Este último deve ser sempre atualizado, tomando em consideração se existe MSRM em *stock* ou não; se existir MSRM em *stock* com preço diferente do rececionado, coloca-se um elástico nos que apresentam os preços mais antigos, para que estes sejam vendidos primeiro. Se o PVP for diferente para outro tipo de produto, após atualização de preços, estes são reunidos no *back office* e são impressas etiquetas com o novo preço. Outro aspeto a ter em conta, na conferência de encomendas, é a atualização das validades dos produtos, tendo a atenção de deixar no programa a validade mais curta. Com o objetivo de facilitar a arrumação para todos os tipos de encomendas, os produtos são colocados numa bancada dividida em zonas distintas com inscrições, como “A-P” e “P-Z” e “*stock* negativo”.

Nas encomendas feitas através do programa Sifarma 2000, o colaborador insere o número da referência de uma encomenda na área “Receção de Encomendas”. Nesta área, estão todas as encomendas a rececionar e cujos números de referência podem estar associados a uma mesma fatura, daí ser importante comparar os produtos encomendados com os produtos recebidos. Nestes casos, é necessário agrupar os diferentes números de referência e gerar a encomenda a rececionar. Posteriormente, abre-se a encomenda e insere-se o número da fatura, o valor faturado e o número de unidades encomendadas. Após a introdução destes valores, procede-se à introdução dos produtos fornecidos no programa, através do leitor de código de barras.

Nas situações em que a encomenda não foi feita através do Sifarma 2000, como as encomendas diretas e as encomendas realizadas por via telefónica, é necessário criar a encomenda na função “Gestão de Encomendas” para a poder rececionar. Estas, primeiro, têm de ser confirmadas pelos colaboradores, através da fatura ou da guia de remessa, e, só depois, introduzidos manualmente os produtos.

No final da receção de todos os produtos fornecidos, compara-se o número de produtos registados e o seu preço total com os valores da fatura. A partir deste passo, direcionamos a atenção para os artigos que, por alguma razão, não puderam ser enviados, sendo necessário seleccionar a listagem dos mesmos e voltar a encomendar a outro fornecedor ou, no caso de produtos pendentes, esperar que venham na próxima encomenda. De seguida, as etiquetas são automaticamente impressas e atribuídas aos respetivos produtos que são devidamente arrumados no local adequado.

No caso de constarem psicotrópicos e estupefacientes na encomenda a rececionar, as respetivas faturas são fotocopiadas e são arquivadas durante 3 anos, num dossiê destinado a estes medicamentos. [28]

Desde os primeiros dias de estágio, tive a oportunidade de contactar com o processo de receção dos produtos em ambiente de farmácia comunitária, o que me permitiu alargar os meus conhecimentos ao nível do circuito do medicamento.

5.5. Estabelecimento de preços

O regime de preços dos medicamentos comparticipados é regulado pelo conselho diretivo do INFARMED, sendo, nestes casos, considerado como preço máximo o preço fixado por lei, ou seja, o PVP dos medicamentos comparticipados está pré-estabelecido e o seu valor já se encontra impresso na respetiva embalagem. [28, 29]

Por outro lado, os preços dos produtos de venda livre não comparticipados não possuem PVP fixado por lei, pelo que este tem de ser calculado. O cálculo do preço é da responsabilidade da farmácia, no momento da receção de encomenda, e baseia-se em fatores, como [29]:

- ❖ PVA;
- ❖ Margem de comercialização do distribuidor grossista;
- ❖ Margem de comercialização do retalhista;
- ❖ Taxa sobre comercialização de medicamentos;
- ❖ IVA.

Após o cálculo, o operador responsável pela receção de encomendas procede à impressão de etiquetas. Estas devem ter vários elementos caracterizadores do produto, como o seu PVP, o seu CNP, o código de barras para leitura ótica e a taxa de Imposto sobre Valor Acrescentado (IVA) aplicada ao produto.

O Estado pode sempre intervir na limitação das margens de lucro de certos produtos de venda livre, através de decretos-lei, portarias ou despachos, sempre que a situação atual o justifique, como por exemplo, a limitação da margem de lucro ao máximo de 15% em dispositivos médicos e equipamentos de proteção individual, como também, no álcool etílico, no gel desinfetante de base alcoólica e nos testes rápidos à Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19). [30, 31]

5.6. Armazenamento

Os locais onde os produtos são armazenados devem ser do conhecimento de todos os colaboradores da farmácia e devem manter-se nas condições ideais de conservação. Deste modo, garante-se um aumento do tempo útil de atendimento, o que se revela num maior enfoque no utente. De acrescentar que a qualidade e a segurança dos medicamentos e produtos de saúde é, assim, igualmente assegurada.

De forma a obter-se métricas para a garantia da qualidade dos produtos, as condições de temperatura e de humidade são alvo de monitorização, em tempo real [9]. Para tal, a FSP dispõe de dois termohigrómetros. Um destes aparelhos localiza-se no interior do frigorífico, onde se encontram os produtos termolábeis, estando a controlar o intervalo de temperaturas entre os 2º C e os 8º C. Em contrapartida, a temperatura ambiente da farmácia deve ser inferior a 25º C e a humidade inferior a 60%.

Os medicamentos encontram-se organizados por ordem alfabética e por dosagem, na gaveta respeitante à sua forma farmacêutica, segundo as divisões mencionadas em 2.4.3. Dependendo da sazonalidade, são atribuídos novos locais de arrumo de maior destaque a determinados produtos de venda livre, o que se traduz numa maior visibilidade por parte do utente. Todo este procedimento tem em conta a regra *First Expired, First Out* (FEFO), isto é, os medicamentos de validade mais curta são colocados por cima ou à frente dos restantes, de modo que sejam dispensados em primeiro lugar.

5.7. Controlo de prazos de validade

As características originais dos produtos são preservadas através de um controlo metódico dos prazos de validade, aquando da entrada do produto na farmácia, e com a realização de listagens, no fim de cada mês, com os produtos cujo prazo de validade se encontra próximo do término.

Aquando da receção de encomendas, como foi referido anteriormente, tem-se o cuidado de comparar a validade real do produto e a validade que consta no programa informático, para, no caso de estas diferirem, proceder-se à sua alteração, quando a validade do produto a rececionar é inferior à validade indicada pelo programa, ou, quando não existe *stock* do produto. A realização deste passo crítico possibilita um conhecimento total da vida útil de cada produto, demonstrando-se bastante útil para a impressão das listagens periódicas mensais dos produtos cuja validade é igual ou inferior a 3 meses. Durante o levantamento da listagem, a Dra. Joana verifica a validade de cada produto fisicamente e aponta aqueles que não estão em concordância para, depois, terem os seus prazos atualizados no Sifarma 2000. Em relação ao tipo de produtos, os MSRM são segregados,

se a sua validade se encontrar dentro do período de tempo da listagem, e alocados em prateleiras devidamente identificadas para serem devolvidos, consoante o período de recolha dos fornecedores. Já os outros tipos de produtos podem ser dispensados até ao limite do prazo de validade, se se concluir que o período de utilização, por parte do utente, não ultrapassa esse mesmo prazo. Na impossibilidade de uma devolução ao fornecedor, e, na eventualidade de se concluir que o produto não irá ser escoado, o produto segue para quebra. Durante o meu estágio, realizei e acompanhei inúmeras vezes esta tarefa.

Numa forma célere de escoar o *stock* de produtos cuja validade se encontra próxima, emite-se um comunicado a todos os colaboradores, oral ou escrito, para dar a conhecer a urgência na sua remoção do *stock*.

5.8. Devoluções

As devoluções dos produtos aos fornecedores são efetuadas quando um produto não apresenta as condições apropriadas para entrar ou se manter no *stock* da farmácia. São várias as razões para certo produto ser devolvido:

- ❖ Prazo de validade reduzido ou expirado;
- ❖ Embalagem danificada;
- ❖ Não existir conformidade com o estado de conservação;
- ❖ Produto não consta na fatura;
- ❖ Recolha do produto pelo INFARMED ou pelo fornecedor;
- ❖ Suspensão da comercialização;
- ❖ Envio da quantidade incorreta.

Após a segregação dos produtos a devolver, o operador emite uma nota de devolução, contendo o número da devolução, o motivo desta, a identificação da farmácia, o número da fatura em que o produto foi debitado, o distribuidor, a identificação e a quantidade do produto. São, depois, impressas três cópias deste documento e prontamente rubricadas e carimbadas pelo colaborador responsável pela devolução. O original e o duplicado seguem com o produto num saco fechado para o fornecedor e o triplicado fica arquivado na farmácia, até à conclusão do processo de devolução.

A proposta de devolução é, posteriormente, avaliada pelo fornecedor que decide se a aceita ou não. Na aprovação da nota de devolução, existem dois caminhos possíveis: a substituição do produto ou a emissão de uma nota de crédito, sendo o valor do produto devolvido parcialmente ou na íntegra. Por outro lado, se a proposta de devolução for

recusada, o produto retorna à farmácia e esta emite uma nota de quebra, para que o produto saia de *stock*.

No decorrer do meu estágio, tomei conhecimento e participei ativamente em todo o processo associado às devoluções.

6. Preparação de medicamentos

A preparação de medicamentos manipulados, em contexto de farmácia comunitária, é uma prática que data desde a sua origem e que apresenta, como mote, a dosagem do medicamento certo para as necessidades do doente como indivíduo, e não como um coletivo. Isto é, face às necessidades de um doente que precisa de uma dosagem diferente das disponíveis, atualmente, no mercado farmacêutico, existe a opção de fazer um preparado oficial ou uma fórmula magistral com um tratamento único individualizado. Para tal, o farmacêutico recorre a formulários galénicos, farmacopeias e respetivas monografias e à própria receita médica, no caso das fórmulas magistrais. Embora esta prática tenha a sua relevância, a evolução da indústria farmacêutica introduz, a cada ano, opções para estes nichos, diminuindo o papel das farmácias comunitárias na preparação de manipulados.

Durante o meu estágio na FSP, não tive oportunidade de preparar estes medicamentos, mas tomei conhecimento das boas práticas farmacêuticas a observar no preparo de medicamentos manipulados, como, por exemplo, o acondicionamento em local fresco e ao abrigo da luz, das matérias-primas em recipientes adequados com o respetivo rótulo, identificando o produto e as suas características. Para além do rótulo, as matérias-primas têm sempre um boletim analítico associado, de forma a verificar se o produto se encontra em conformidade com os critérios estipulados pela Farmacopeia Portuguesa. [13]

6.1. Preparações extemporâneas

Ao contrário dos medicamentos supramencionados, que necessitam de seleção e preparação das suas matérias-primas e embalagens por parte do farmacêutico, as preparações extemporâneas são formulações que necessitam apenas da adição de água purificada, no momento da dispensa, para serem reconstituídas, uma vez que a embalagem e as matérias-primas são asseguradas pelo fornecedor que expõe no rótulo as indicações para o correto manuseamento, uso, preparo e posterior acondicionamento da preparação. A reconstituição é feita no momento para garantir uma maior estabilidade, pois são preparações instáveis, quer a nível físico, quer a nível químico, sendo importante informar o utente acerca da correta utilização e armazenamento destes medicamentos.

Estas preparações apresentam-se sob a forma de pós liofilizados ou de grânulos que formam soluções ou suspensões, de acordo com a sua solubilidade. A adição de água é faseada para obter o maior contacto possível das partículas com a água. Segui as indicações da DT, acompanhado, e depois com autonomia, para este tipo de formulações: numa primeira fase, solta-se o pó ou os grânulos do fundo e das paredes do frasco e adiciona-se dois terços de água purificada; em seguida, fecha-se e agita-se o frasco; após este passo, perfaz-se com água, até à marca de referência, e termina-se com uma nova agitação.

7. Triáde Farmacêutico-Utente-Medicamento

7.1. Atendimento ao público

Desde os primeiros dias de estágio pude ver, de perto, a relação entre farmacêutico, utente e medicamento. O farmacêutico, como profissional de saúde mais próximo do utente, é visto como a primeira opção para o esclarecimento de dúvidas, incertezas e desinformação que este possa ter, representando uma ponte acessível e confiável entre a comunidade e a saúde. De forma a ser um promotor da saúde eficiente, o farmacêutico adapta o seu discurso ao utente, uma vez que cada pessoa acarreta características diferentes, como a idade, o sexo, o comportamento, a linguagem verbal e não verbal. Após uma primeira abordagem, o profissional reúne informação útil com perguntas gerais e/ou perguntas específicas, com o intuito de criar empatia, segurança, confiança, conhecer e dar-se a conhecer aos utentes.

A interação com o utente deve respeitar a ética da profissão, devendo ser um atendimento personalizado com foco nas necessidades e capacidades do utente, não se baseando, meramente, em vantagens comerciais ou económicas para a farmácia. Seguindo estas máximas, e, com o conhecimento do perfil do utente, o farmacêutico consegue orientar o atendimento, de modo a proporcionar os serviços e produtos mais adequados para cada caso.

Durante o atendimento, avalia-se e interpreta-se a prescrição médica e discute-se a real necessidade dos produtos prescritos, evitando-se, assim, erros clínicos. Apresenta-se, também, toda a informação dos medicamentos complementada com algumas medidas não farmacológicas. O modo de administração, o modo de conservação e a posologia são as informações mais comumente cedidas, no entanto, quando solicitadas ou quando apresentam relevância clínica, informações acerca de reações adversas aos medicamentos (RAM), contraindicações e, ainda, efeitos secundários são também facultados ao utente.

Para implementar esta prática, o farmacêutico transmite o seu conhecimento científico, aliando um discurso personalizado com informação escrita na própria embalagem ou impressa em etiquetas de posologia, para garantir o uso correto do medicamento. Nos casos em que o utente é analfabeto, o sistema informático permite imprimir pictogramas nestas etiquetas, oferecendo uma alternativa à informação escrita. [9, 32]

7.2. Farmacovigilância

A associação entre o uso de talidomida, durante a gravidez, e casos de malformação congénita representa um ponto de viragem na regulação do medicamento, após a sua introdução no mercado, pois este acontecimento levou a OMS a iniciar, na década de 60, um centro de farmacovigilância e um projeto-piloto de deteção de RAM previamente desconhecidas. O projeto daria origem ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) e aos Centros Nacionais de Farmacovigilância, através do Despacho Normativo n.º 107/92, de 27 de junho, no ano de 1992.

Atualmente, a OMS define farmacovigilância como “o conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das reações adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos.” [33, 34]

A notificação da suspeita de uma reação adversa pode ser realizada por profissionais de saúde e utentes. Podem realizar a notificação através do preenchimento do formulário *online* do Portal RAM, da ficha de notificação para profissionais ou para utentes, ou, através do contacto telefónico para a sua Unidade Regional de Farmacovigilância (URF). Apesar de, no decorrer do estágio, não terem existido situações que implicassem notificação de Reação Adversa a Medicamento (RAM), interiorizei que o farmacêutico, como profissional com maior contacto com os medicamentos e utentes a que se destinam, detém a responsabilidade de garantir e monitorizar a segurança dos medicamentos, através da identificação e da comunicação de reações adversas à URF, para futura análise e interpretação da relação benefício-risco dos medicamentos e as implicações para a saúde pública. As consequências regulamentares de determinado fármaco são, depois, publicadas no Boletim de Farmacovigilância. [34, 35]

Ao preencher o formulário de notificação de RAM é necessário apresentar quatro informações fundamentais para que esta seja considerada válida:

- ❖ a(s) reação(ões) adversa(s);
- ❖ o(s) medicamento(s) suspeito(s) de ter(em) causado a RAM;

- ❖ os dados do doente (como iniciais ou idade ou sexo);
- ❖ os meios de contacto do notificador da RAM (garantia de confidencialidade).

Complementando a informação supracitada, deve incluir-se o maior número de detalhes relevantes para facilitar a avaliação do caso. [35]

7.3. Programa VALORMED

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos, responsável pela recolha e tratamento dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, de origem doméstica, incluindo aqueles cujos prazos de validade já tenha findado. Constituída em 1999, visa proteger a saúde pública e preservar o ambiente, através de um sistema autónomo de gestão de resíduos cujas características diferem dos resíduos urbanos. [36]

O farmacêutico tem, aqui, o papel de dar a conhecer ao utente o programa da VALORMED e o seu valor intrínseco na promoção e sensibilização dos benefícios da entrega das embalagens e medicamentos na farmácia. Para os utentes depositarem estes resíduos existem contentores próprios e acessíveis na farmácia e nos postos farmacêuticos, na zona de atendimento.

Sempre que o contentor se encontre na sua capacidade máxima, o farmacêutico deve fechá-lo, seleccionar o distribuidor que o irá levantar e identificá-lo através do Sifarma 2000, imprimindo um talão com a identificação da farmácia, o número de série do contentor e espaços para a assinatura do farmacêutico e do armazenista.

8. Dispensa de Medicamentos

O farmacêutico deve adaptar o atendimento ao utente, contudo, independentemente do utente em questão, deve informar sobre a posologia, o modo de administração, condições de conservação, efeitos adversos e, idealmente, medidas não farmacológicas. Para além de assegurar que toda a informação é compreendida e que o utente não tem dúvidas, deve garantir, também, que a dispensa é efetuada de forma correta, inserindo todos os dados e arquivando todos os documentos necessários. Deve, então, aliar os seus conhecimentos científicos, através de uma comunicação clara e objetiva ao processo burocrático da dispensa, tendo por base os tipos de prescrições médicas, a sua análise e validação, medicamentos com exigências especiais para a sua dispensa, regimes de comparticipação, entidades e complementaridades.

8.1. Tipos de prescrições médicas

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de contactar com os dois modelos de prescrição médica: o modelo de prescrição por via eletrónica e o modelo de prescrição por via manual. Este último é efetuado em modelo pré-impreso e representa o tipo de prescrição médica menos comum, uma vez que só pode ser realizado em situações excecionais de falência do sistema informático, de indisponibilidade da prescrição através de dispositivos móveis, ou, nas situações de prescrição em que o utente não tenha a possibilidade de receber a prescrição desmaterializada ou de a materializar. [37, 38]

Aquando da dispensa de medicamentos de uma prescrição por via manual, o farmacêutico deve ter atenção para seleccionar a entidade correta responsável pela comparticipação e, no final do atendimento, deve imprimir, no verso da receita, todos os medicamentos e quantidades que foram dispensadas com as respetivas comparticipações. Depois da impressão, deve pedir ao utente que assine o verso e, de seguida, guardar a receita numa gaveta própria.

A prescrição por via eletrónica pode ser materializada ou desmaterializada. A primeira consiste na receita médica impressa em papel, através de meios eletrónicos. Já a segunda consiste em receitas enviadas por e-mail ou por mensagem de telemóvel, acessíveis através dos aparelhos eletrónicos individuais.

A prescrição eletrónica desmaterializada tem o objetivo de facilitar a comunicação entre profissionais e de diminuir os erros de prescrição e dispensa. Outra vantagem deste modelo é a possibilidade de dispensar a medicação conforme a necessidade do utente, sem prejuízo do conteúdo total da receita, ao longo do seu prazo de validade.

É de salientar que, salvo o disposto nos números 5 a 8 da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, alterada pela Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro, no caso de receita materializada ou manual, podem ser prescritos até quatro medicamentos ou produtos de saúde distintos, em receitas distintas, não podendo, em caso algum, o número total de embalagens prescritas ultrapassar o limite de duas por medicamento ou produto, nem o total de quatro embalagens. Já, no caso das receitas desmaterializadas, podem ser prescritos, mas em linhas de prescrição distintas, produtos de saúde e medicamentos distintos, sendo que cada linha de prescrição só pode incluir um produto de saúde ou um medicamento, até um máximo de duas embalagens de cada. No ato de prescrição, apenas se pode prescrever quatro embalagens do mesmo medicamento, se se apresentarem sob a forma de embalagem unitária. [37, 39]

8.2. Análise e validação da prescrição médica

8.2.1. Validação da prescrição por via eletrónica

De acordo com a Portaria n.º 224/2015, de 27 de junho, a prescrição por via eletrónica só é válida se incluir:

- ❖ Número da receita;
- ❖ Local de prescrição ou respetivo código;
- ❖ Identificação do médico prescriptor;
- ❖ Nome e número de utente;
- ❖ Entidade financeira responsável;
- ❖ Regime especial de comparticipação de medicamentos, onde a letra “R” representa os pensionistas e a letra “O” representa os utentes abrangidos por outro regime especial de comparticipação.

Para a validade das receitas eletrónicas materializadas ser reconhecida, estas devem ainda conter:

- ❖ Denominação comum internacional (DCI) da substância ativa;
- ❖ Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;
- ❖ Denominação comercial do medicamento, se aplicável;
- ❖ Código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos (CNPEM), se aplicável;
- ❖ Data de prescrição e assinatura do prescriptor.
- ❖ Para a validade das receitas eletrónicas desmaterializadas ser reconhecida, estas devem ainda conter a hora da prescrição e as linhas de prescrição, que incluem:
 - ❖ Menção do tipo de linha;
 - ❖ Número da linha, identificada univocamente e constituída pelo número da prescrição e pelo número de ordem da linha de prescrição;
 - ❖ Tipo de medicamento ou produto de saúde prescrito;
 - ❖ Data do termo da vigência da linha de prescrição.
- ❖ São admitidas até um máximo de três vias da receita eletrónica, onde cada via tem validade de seis meses, a partir da sua data de emissão.

8.2.2. Validação da prescrição por via manual

Para a validade das receitas manuais ser reconhecida, estas devem conter:

- ❖ Vinheta identificativa do local de prescrição, se aplicável;
- ❖ Vinheta identificativa do médico prescriptor;

- ❖ Identificação da especialidade médica, se aplicável, e contacto telefónico do prescriptor;
- ❖ Identificação da exceção nos termos do n.º 1, do artigo 8.º, da Portaria n.º 224/2015, de 27 de junho;
- ❖ Nome e número de utente e, sempre que aplicável, de beneficiário de subsistema;
- ❖ Entidade financeira responsável;
- ❖ Regime especial de comparticipação de medicamentos;
- ❖ Denominação comum internacional da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, dimensão e número de embalagens;
- ❖ Se aplicável, designação comercial do medicamento;
- ❖ Data de prescrição e assinatura do prescriptor.

Não é admitida mais do que uma via da receita manual e são apenas válidas por um período de 30 dias, a partir da sua data de emissão. [37]

8.3. Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes

A prescrição de psicotrópicos e estupefacientes, como a morfina e o alprazolam, respetivamente, está sujeita a uma legislação mais rigorosa. Em termos legais, a prescrição destas substâncias não pode constar na receita materializada ou por via manual, onde sejam prescritos outros medicamentos ou produtos de saúde, e, quando prescritos em receitas eletrónicas, estas devem ser identificadas com as letras “RE” – receita especial. [32, 37]

O farmacêutico deve sempre analisar e interpretar a prescrição destes medicamentos e registar todos os dados, de forma crítica e rigorosa, ao longo do atendimento, uma vez que se tratam de substâncias com ação direta no sistema nervoso central e que, por isso, podem ser usadas para fins ilícitos, causando dependência física e psicológica. De acordo com a Portaria n.º 224/2015, de 27 de junho, o farmacêutico deve registar no sistema informático: [37]

- ❖ Identificação do doente ou do seu representante;
- ❖ Identificação da prescrição através do seu número;
- ❖ Identificação da farmácia, nomeadamente, o nome e número de conferência de faturas;
- ❖ Identificação do medicamento, nomeadamente, o número de registo e a quantidade dispensada;
- ❖ Data da dispensa.

Após registo destes dados, é impresso, para além da fatura, o comprovativo da dispensa destas substâncias e são realizadas cópias da receita, no caso das prescrições manuais e materializadas. Estas cópias e comprovativos são arquivados num *dossiê* específico, por um período mínimo de três anos, organizados por data da dispensa.

No fim de cada mês, são tiradas listagens, em duplicado, para a gestão de psicotrópicos e estupefacientes, com o fim de garantir o controlo rigoroso de entradas e saídas destas substâncias imposto pelo INFARMED. As listagens são carimbadas e rubricadas pelo farmacêutico responsável e, depois, arquivadas no respetivo *dossiê*. Até ao dia 8 do mês seguinte à dispensa, os comprovativos de registo e as receitas aviadas são enviadas por correio registado e, com aviso de receção, para o INFARMED. Já o relatório anual de entradas e saídas destes medicamentos é enviado, até ao dia 31 de janeiro do ano seguinte, para a mesma entidade. [32, 37]

8.4. Dispensa de medicamentos participados

Na sequência de medidas que visam um aumento da qualidade de vida da população portuguesa em geral e a garantia de uma justiça social plena, existe a comparticipação de medicamentos, em que parte ou a totalidade do seu PVP é, previamente, assegurada pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS), subsistemas e/ou por entidades externas em regime de complementaridade. Como exemplos de subsistemas, deparei-me com o Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários (SAMS) e Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios. Como exemplo de entidades externas ao SNS, deparei-me com várias seguradoras. Quando a comparticipação ou parte desta é assegurada por estas entidades externas ao SNS, é fundamental anexar a fotocópia do comprovativo, que certifica que o utente tem direito a essa comparticipação adicional, à fotocópia da receita médica.

No decorrer do atendimento, é essencial que todos os documentos, dados e medicamentos dispensados estejam em ordem, para não se correr o risco de perdas monetárias para a farmácia ou para o utente. Como todo o procedimento associado às comparticipações envolve a obrigação de conter detalhes específicos para que o reembolso seja emitido, as receitas são conferidas e corrigidas no que diz respeito a eventuais erros e omissões, antes do envio para o centro de conferência de faturas ou para as outras entidades responsáveis pelo reembolso do valor da comparticipação adicional.

8.4.1. Medicamentos participáveis

A comparticipação de medicamentos deve, em termos legais, verificar uma das seguintes situações: [40]

- a) Medicamentos contendo novas substâncias ativas com um mecanismo de ação farmacológico inovador que venham preencher uma lacuna terapêutica definida por uma maior eficácia e/ou tolerância que tratamentos alternativos já existentes;
- b) Novos medicamentos, com composição qualitativa idêntica à de outros já comercializados e comparticipados, se, em idêntica forma farmacêutica, apresentarem preço 5% inferior ao mais baixo dos comparticipados não genéricos, sendo o preço expresso por unidade de massa da substância ativa;
- c) Nova forma farmacêutica, novas dosagens ou nova embalagem de medicamentos já comparticipados com igual composição qualitativa, desde que seja demonstrada ou reconhecida vantagem e necessidade de ordem terapêutica e vantagem económica;
- d) Novos medicamentos que não constituam inovação terapêutica significativa nem possuam composição qualitativa idêntica à de outros já comparticipados, se apresentarem vantagens económicas relativamente a medicamentos já comparticipados, utilizados com as mesmas finalidades terapêuticas e possuindo idênticos mecanismos de ação comprovados através da documentação entregue;
- e) Associações medicamentosas em cuja composição entrem substâncias ativas já comparticipadas, se for demonstrada a sua vantagem terapêutica e se o preço não for superior ao somatório dos preços dos mesmos medicamentos quando administrados isoladamente em idênticas posologias;
- f) Associações medicamentosas de substâncias ativas que não existam no mercado isoladamente e que demonstrem vantagens sobre medicamentos do mesmo grupo terapêutico, através dos resultados de ensaios clínicos realizados.

8.5. Regimes de comparticipação

O utente do SNS tem o acesso ao medicamento facilitado, a nível económico, através de um regime geral e de um regime especial de comparticipação.

8.5.1. Regime geral de comparticipação

No regime geral de comparticipação, plano 01, o Estado organiza a comparticipação no preço dos medicamentos em quatro escalões, de A a D, de acordo com as indicações terapêuticas do medicamento, a sua utilização e as entidades que o prescrevem. O Estado comparticipa 90% do valor dos medicamentos do escalão A, o qual representa os medicamentos indispensáveis à vida. Os escalões B, C e D têm uma comparticipação de 69%, 37% e 15%, respetivamente. [41]

8.5.2. Regime especial de participação

O regime especial de participação mais comumente encontrado ao longo do estágio, o plano 48, está direcionado aos pensionistas cujo rendimento total anual não excede 14 vezes o salário mínimo nacional, sendo que o Estado auferir um acréscimo na participação de medicamentos de 5 pontos percentuais no escalão A e 15 pontos percentuais nos restantes escalões. Todos os beneficiários deste tipo de regime de participação têm os seus medicamentos genéricos participados a 100%. [42]

Adicionalmente, contactei com regimes especiais de participação relacionados a grupos especiais de utentes com patologias específicas, nomeadamente, a psoríase, a doença inflamatória intestinal e a doença de Alzheimer. Estes regimes são sujeitos a despacho ou diploma e o prescriptor deve mencionar o despacho relativo à situação do utente nas receitas médicas, para que este tenha direito à participação. (Anexo I)

8.5.2.1. Protocolo da Diabetes Mellitus

Os utentes com Diabetes Mellitus, beneficiários do SNS, têm as suas tiras-teste e sensores participados em 85% do seu PVP máximo, bem como as suas agulhas, seringas e lancetas participadas na totalidade. Tal acontece, porque estes produtos estão ao abrigo do protocolo do Programa Nacional de Prevenção da Diabetes Mellitus que visa, através de um plano próprio (“DS”), diminuir a incidência desta doença, derrubando a barreira económica que impede a determinação diária dos valores da glicémia. [43, 44]

8.6. Automedicação e dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

O aumento do número de estabelecimentos de venda de MNSRM e a grande variedade destes produtos, aliado ao marketing e conhecimento empírico de certos medicamentos de venda livre, impulsiona a procura e o consumo direto dos mesmos por parte dos utentes. Esta prática designa-se de automedicação, quando executada de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e, sem gravidade, com assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde. No entanto, a automedicação apresenta-se limitada às situações clínicas listadas em anexo (Anexo II). [45] Nestas situações, é comum que o utente, por hábito ou por influências externas (publicidade, aconselhamento de conhecidos do utente), solicite um determinado MNSRM. Face a uma situação de automedicação, o farmacêutico deve fazer uma análise crítica e objetiva de cada situação para concluir se realmente existe a necessidade do medicamento solicitado ou se há ocultação de um problema de saúde maior. Nesta situação, se a gravidade da condição do utente o justificar, deve referenciar-se ao médico. [9] Tendo por base o historial clínico e perfil farmacológico do utente, o farmacêutico deve

aconselhar sobre a utilização racional do melhor MNSRM, com o objetivo de diminuir os riscos associados a alterações metabólicas e a interações químicas e físicas. É de salientar a existência de uma subcategoria de MNSRM, os MNSRM-EF, que, embora possam ser dispensados sem prescrição médica, estão sujeitos a protocolos de dispensa específicos e requerem a intervenção do farmacêutico. [18]

No período de estágio, deparei-me com muitos episódios em que recorri ao aconselhamento de MNSRM, realizando algumas perguntas para tomar conhecimento do quadro sintomático presente, como por exemplo, a duração e a intensidade dos sintomas. Após a recolha desta informação, garanti que o utente ficava esclarecido em relação ao uso do medicamento, reforçando a posologia no final do atendimento. Ao longo dos meses, pude constatar que há uma clara relação entre o tipo de medicamentos solicitados e a sazonalidade. Tive, também, a oportunidade de fazer uma comparação das vendas de MNSRM, no ano anterior ao estágio, com as vendas no momento, tendo concluído que ocorreu uma diminuição de casos de automedicação. Uma vez que nos encontrávamos em plena pandemia do coronavírus SARS-COV-2, as medidas de segurança para a saúde pública, como a deslocação limitada e o uso de máscara, cujo efeito barreira impede a entrada de alérgenos e microrganismos infecciosos, poderão ter contribuído para este fenómeno.

9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

9.1. Produtos para alimentação especial e dietéticos

Para além das situações em que a alimentação normal se encontra comprometida, os produtos dietéticos para alimentação especial são aconselhados para exames médicos que exijam uma redução na ingestão de alimentos, para situações pós-operatórias e para utentes que apresentam perda de massa muscular e de peso, uma vez que contêm, na sua composição, ingredientes hipercalóricos e hiperproteicos que satisfazem as necessidades nutricionais especiais dos utentes.

É de salientar que, leites de soja, misturas de aminoácidos, triglicéridos de cadeia média, pó dietético sem proteínas, com hidratos de carbono e lípidos enriquecidos com vitaminas e minerais, e produtos dietéticos hipoproteicos são comparticipados a 100%, desde que prescritos por centros de tratamento designados pelo Instituto de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães ou por unidades hospitalares de doenças metabólicas protocoladas com o referido Instituto. [46]

Ao longo do meu estágio curricular, familiarizei-me com a gama de produtos dietéticos para alimentação especial FORTIMEL® e pude concluir que a faixa etária que mais

necessitou deste tipo de produtos corresponde aos idosos, especificamente, a idosos com quadros clínicos de disfagia.

No que diz respeito aos produtos de alimentação especial direcionados para lactentes (crianças com idade inferior a 12 meses) e crianças de pouca idade (1 a 3 anos), podemos encontrar na FSP, principalmente, leites, farinhas e fórmulas de transição. [47]

No aconselhamento deste tipo específico de produtos para alimentação especial, o farmacêutico, nas situações em que não há impedimento por doença (como fenilcetonúria e galactosemia), realça as vantagens que o leite materno traz para o bebé e o aleitamento para a mãe. [48]

Para o bebé, o leite materno:

- ❖ Tem a quantidade ideal de vitaminas, proteínas e gordura;
- ❖ Está sempre pronto e à temperatura adequada;
- ❖ Estudos defendem que o leite materno previne a obesidade, diabetes e infeções.
- ❖ Para a mãe, a amamentação:
 - ❖ Ajuda-a a recuperar o peso anterior à gravidez;
 - ❖ Previne hemorragias no pós-parto;
 - ❖ Promove a involução uterina;
 - ❖ Pesquisas defendem que reduz o risco de cancro da mama, do ovário e de osteoporose;
 - ❖ Contribui para estabelecer um vínculo afetivo com o bebé, desde muito cedo.

Nas situações em que não é, de todo, possível proceder ao aleitamento, a farmácia disponibiliza várias categorias de leites das gamas de Aptamil®, NAN® e Nutribén®, categorizadas de acordo com fatores, como a idade, alergias e complicações digestivas, tendo-se, como exemplo, os leites antidiarreicos, anticólicas e hipoalergénicos.

9.2. Fitoterapia e suplementos alimentares

A fitoterapia é o estudo milenar das funções terapêuticas das plantas medicinais para prevenção e tratamento de doenças e manutenção da saúde. O aumento da preocupação da população com a ingestão de alimentos e com a relação risco/benefício para o seu organismo leva a um cuidado redobrado com a origem dos constituintes dos mesmos, concluindo, por vezes, que os produtos de origem natural apenas apresentam benefícios. Apesar dos medicamentos à base de plantas não ostentarem nenhuma substância ativa que não seja de origem natural, estes têm ação farmacológica no nosso organismo que pode ser potenciada a níveis tóxicos, se tomados em excesso.

Os suplementos alimentares são produtos que se destinam a complementar o regime alimentar normal, fornecendo os nutrientes que se encontram em falta ou em quantidade insuficiente no organismo, para que este realize as suas funções de maneira ideal. São comercializados em forma doseada, como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes; saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós. [49]

Tratando-se de géneros alimentícios, a Direção-Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV) é a autoridade competente responsável pelas políticas de segurança alimentar, que responde às novas exigências e garante uma segurança alimentar eficaz. [50]

O utente deve ser sempre informado de que os suplementos alimentares não devem substituir um regime alimentar variado e saudável e que não devem ser encarados como medicamentos, uma vez que não possuem propriedades curativas ou preventivas.

No momento do aconselhamento, o farmacêutico deve procurar saber o historial clínico e as condições fisiopatológicas do utente, bem como o perfil farmacológico e o uso de outros produtos de saúde, para determinar se a toma de um produto à base de plantas ou um suplemento ajudará na situação em que o utente se encontra e, ainda, para descartar problemas de saúde que necessitem de referenciação médica. Nos casos em que o utente requer um produto específico, o farmacêutico deve indagar sobre o uso do mesmo para saber se satisfaz as necessidades reais do utente, uma vez que este pode interpretar de forma incorreta a informação acerca da relação entre a sua situação e o produto que se dispõe a comprar.

Um exemplo de produtos fitoterapêuticos que pode dispensar foram chás, cujas plantas medicinais com ação laxativa estão indicadas na prisão de ventre, nas dietas de controlo de peso e na regulação do trânsito intestinal. Ex.: MANASUL® e BEKUNIS®.

Em relação aos suplementos alimentares dispensados, dou, como exemplo, os multivitamínicos para o reforço da imunidade, manutenção do funcionamento normal dos ossos e cartilagens. Ex.: Gama de ABSORVIT® e CENTRUM®.

9.3. Produtos de dermofarmácia e higiene

Inserem-se dentro da definição de produtos cosméticos, descrita em 4.7, os produtos de beleza e maquilhagem, produtos de higiene oral, como colutórios e pastas dentífricas, géis de banho, desodorizantes, shampoos, protetores solares, cremes, pomadas, leites, entre outras preparações de aplicação tópica. Dentro de cada classe de produtos, existem peculiaridades que diferenciam o produto, no que toca a fatores intrínsecos ao utente,

como o tipo de pele, patologias tegumentares e faixa etária. Também se distinguem uns dos outros, consoante a altura do dia (creme de noite versus creme de dia) e o fim a que se destinam (batom hidratante *versus* batom para embelezar os lábios). Esta variedade de aplicações e produtos foca-se no objetivo de estabelecer um tratamento personalizado e, para tal, o farmacêutico rodeia-se de um constante conhecimento do seu arsenal de dermofarmácia e de higiene para aconselhar a melhor alternativa ao utente, através de formações recorrentes, muitas vezes, patrocinadas pelas próprias marcas.

Dado o rápido crescimento do setor da dermocosmética e da higiene, cabe ao INFARMED e ao Centro de Informação Antivenenos (CIAV) regular e controlar todos os produtos e toda a informação associada, tanto quantitativa (quantidade de substâncias), como qualitativa (tipo de substâncias), de forma a garantir a proteção da saúde pública e assegurar a preservação dos direitos humanos.

Na primeira semana de estágio, tomei conhecimento de várias gamas destes produtos e das diferentes abordagens que se deve ter para cada classe dos mesmos. Mais tarde, aprimorei a capacidade de introduzir produtos que complementam o tratamento, durante o atendimento - *cross-selling*, procurando sempre aconselhar sobre o modo de aplicação correto. As situações clínicas mais recorrentes na FSP foram acne ligeira a moderada, herpes labial, onicomicoses, rosácea e lesões cutâneas. Na área da cosmética propriamente dita, a secção dos perfumes foi a mais requisitada; já, na área da higiene, foram os géis de banho e colutórios.

9.4. Dispositivos médicos

Como referido em 4.8, os dispositivos médicos são categorizados em quatro classes, segundo os riscos associados à sua utilização. [22]

No decurso do meu estágio tive a oportunidade de dispensar, sob orientação, ou de assistir a atendimentos respeitantes a:

- ❖ Dispositivos médicos de classe de baixo risco (classe I), onde se enquadram a maior parte dos dispositivos não invasivos: meias de compressão, canadianas, seringas sem agulha, material de penso, soluções de lavagem ou irrigação e algodão, e ligaduras;
- ❖ Dispositivos médicos de classe de risco médio-baixo (classe IIa): compressas de gaze, termómetros e medidores de tensão, agulhas, lancetas e luvas cirúrgicas;
- ❖ Dispositivos médicos de classe de risco médio-baixo (classe IIb): canetas de insulina, preservativo masculino e diafragma;

- ❖ Dispositivos médicos de alto risco (classe III): pensos com medicamentos e dispositivo intrauterino sem substâncias associadas.

9.5. Medicamentos de uso veterinário

Para realizar o melhor aconselhamento sobre medicamentos de uso veterinário, o farmacêutico está em constante formação nesta área, uma vez que quem vai receber o fármaco não é uma pessoa, mas sim o seu animal. Para cada animal, existe uma farmacocinética e uma farmacodinâmica diferente, daí a importância de um profissional de saúde com conhecimentos adequados para transmitir a informação acerca da utilização deste tipo de medicamentos: o modo de administração, a posologia ajustada ao peso e à idade do animal, e os animais a que se destinam. Em caso de dúvida, existe sempre a possibilidade de se recorrer a uma equipa de médicos-veterinários.

Os medicamentos de uso veterinário mais procurados, dentro do “Espaço Animal” da FSP, foram os desparasitantes internos e externos para cães e gatos (ex.: Drontal® e Frontline Combo®, respetivamente). Na dispensa de medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária, os mais prescritos foram anticoncecionais orais (ex.: Pilusoft®) e antibióticos (ex.: Terramicina®).

10. Serviços Farmacêuticos

10.1. Determinação de Parâmetros Bioquímicos

O conhecimento científico da população portuguesa tem vindo a aumentar, gradualmente, com a exposição de informação sobre a importância da manutenção de níveis controlados de glucose, colesterol e triglicéridos no sangue. Para tal, a FSP disponibiliza os meios essenciais às suas respetivas medições.

Este tipo de serviço é, usualmente, procurado por utentes com idade avançada que optam por realizar a medição na farmácia, dada a segurança, confiança e disponibilidade que o farmacêutico oferece. Segurança, porque é o farmacêutico a manusear os materiais cortantes e a colocar estes últimos e as tiras de teste nos recipientes adequados, para posterior inceneração. Confiança, uma vez que o conhecimento do processo de medição está otimizado e os aparelhos calibrados, resultando em valores fiáveis. Disponibilidade, pois o farmacêutico está sempre pronto para esclarecer qualquer dúvida que o utente apresente, para interpretar e analisar os resultados e para aconselhar acerca dos hábitos alimentares e da adesão à terapêutica.

Uma percentagem significativa dos utentes que se submete à medição dos seus parâmetros bioquímicos, na FSP, não o faz por indicação médica, mas sim, por iniciativa

própria. Este rastreio contribui para a prevenção da doença e deve ser incentivado, uma vez que a probabilidade de cura de uma doença, no seu estado inicial, é muito maior do que a de uma doença, após evidência dos seus sinais e sintomas.

A determinação destes parâmetros bioquímicos efetua-se no gabinete de atendimento personalizado descrito em 2.4.2., seguindo as boas práticas farmacêuticas para a farmácia comunitária. Antes das medições de glicémia e de triglicéridos, o utente é questionado se está em jejum, devendo realizar-se um jejum mínimo de 8 e 12 horas, respetivamente.

Os testes não se iniciam antes que o farmacêutico coloque as luvas e desinfete o local com álcool etílico a 70%, seguindo as normas da DGS relativas à pandemia da COVID-19. Em seguida, desinfeta-se o dedo do utente com álcool e efetua-se a punção capilar, com recurso a uma lanceta descartável, e recolhe-se o sangue para a tira de teste que é, posteriormente, introduzida no aparelho de medição relativo ao parâmetro que se deseja medir. Para finalizar, estanca-se o sangue com uma compressa seca, aguarda-se os resultados e descarta-se o material para os contentores corretos.

No que diz respeito à medição dos valores de glicémia, esta é imediata e é realizada num aparelho específico para o efeito, diferentemente das medições do colesterol e dos triglicéridos, que demoram, aproximadamente, três minutos, podendo, no entanto, ser determinadas no mesmo aparelho, tendo-se a atenção de usar as tiras específicas para cada parâmetro. Outra diferença a realçar é a quantidade de sangue que cada tira aporta, sendo que as tiras para medição dos níveis de glucose são as que exigem menos volume. No final deste serviço, os dados do teste são registados no boletim do utente para que este se faça acompanhar das variações dos seus parâmetros bioquímicos.

Durante o período de estágio, tive oportunidade de realizar os três tipos de testes acima enunciados.

10.2. Medição da Pressão Arterial

A medição da pressão arterial é o teste com o qual mais contactei na FSP. É dos mais relevantes para combater a morbilidade e a mortalidade associada às doenças cardiovasculares, avaliando a resposta do utente à terapia anti-hipertensiva de maneira simples e eficaz. O rastreio por conta própria tem um maior papel na medição da pressão arterial, quando comparado com os parâmetros bioquímicos mencionados anteriormente.

Antes de se iniciar o teste, deve-se questionar o utente se realizou algum tipo de exercício físico prévio e se fumou ou bebeu álcool ou algum estimulante nos últimos 30 minutos.

Nos casos em que a resposta é positiva, o utente deve repousar, sentado, por um período mínimo de cinco minutos, para normalizar o ritmo cardíaco.

Após o repouso, o utente deve permanecer sentado, ajustar a postura (costas direitas, pernas a fazer um ângulo de 90° e paralelas) e colocar o braço na mesa, para que se encontre ao nível do coração. É preciso ter atenção à roupa do utente que, quando puxada para cima, não pode apertar em demasia o membro superior, pois há o risco de interferir nos valores da tensão arterial. Em seguida, coloca-se a braçadeira sobre a artéria braquial e inicia-se a medição.

Por comodidade, o tensiómetro da FSP tem um programa que permite contar com um intervalo de descanso. A sua ação só é iniciada depois de cinco minutos e, ao longo do seu funcionamento, vai realizar três medições consecutivas com um intervalo de um minuto. Por fim, calcula a média destes três valores.

Os valores são apontados no boletim pessoal do utente, para acompanhar as variações relativas às medições anteriores, e são também registados na folha de registo mensal, com a data, o sexo do utente, o serviço farmacêutico e uma rubrica. Conclui-se com o esclarecimento de dúvidas que possam existir e realça-se a importância da adoção de um estilo de vida saudável e da adesão à terapêutica.

10.3. Medição de Parâmetros Antropométricos

Para a medição da altura, do peso e do IMC, a farmácia dispõe de um equipamento na zona de atendimento que, após recolha dos dados do utente, imprime um talão com os resultados. Nas situações em que os valores obtidos sejam díspares dos valores de referência, o farmacêutico procura elaborar o perfil do utente com uma série de perguntas direcionadas para causas primárias, como os hábitos alimentares. Na eventualidade de existir uma alteração evidente num curto espaço de tempo em que a rotina alimentar não tenha sido alterada, o farmacêutico direciona as perguntas para causas secundárias, como efeitos adversos da medicação e patologias. De acordo com os valores obtidos, e, verificando o historial do doente, pode ser necessário encaminhar para o médico.

10.4. Administração de Injetáveis

A administração de injetáveis em farmácia comunitária, como preparações injetáveis subcutâneas e vacinas fora do Plano Nacional de Vacinação, apenas é realizada por farmacêuticos habilitados com uma formação reconhecida pela OF ou por enfermeiros, específica e exclusivamente, contratados para esse efeito. O profissional com este curso, para além de saber executar os procedimentos de administração de injetáveis, tem de se

fazer acompanhar dos conhecimentos para a resolução de problemas que possam surgir durante este serviço, como, por exemplo, reações anafiláticas.

O material necessário no gabinete de serviços farmacêuticos supramencionados consiste em:

- ❖ Marquesa ou cadeira reclinável;
- ❖ Armário adequado à arrumação do material a utilizar no processo de vacinação;
- ❖ Superfície de trabalho que permita a preparação da vacina;
- ❖ Contentores para resíduos cortantes, perfurantes e material contaminado;
- ❖ Contentor com tampa e pedal para lixo comum;
- ❖ Desinfetante de mãos, desinfetante de superfície, álcool a 70^o, compressas, luvas e pensos rápidos. [51, 52]

O suporte básico de vida é garantido pela FSP, através de equipamentos e meios necessários ao tratamento urgente de uma reação anafilática, nomeadamente:

- ❖ Adrenalina 1:1000 (1 mg/mL);
- ❖ Oxigénio com debitómetro a 15 L/min;
- ❖ Ressuscitadores autoinsufláveis com reservatório de vários tamanhos e respetivas máscaras faciais;
- ❖ Mini nebulizador com máscara e tubo, de uso único;
- ❖ Soro fisiológico (administração intravenosa);
- ❖ Salbutamol (solução respiratória);
- ❖ Hidrocortisona e prednisolona (injetáveis);
- ❖ Esfigmomanómetro;
- ❖ Estetoscópio. [51]

Nos registos da farmácia, deve constar o nome do utente, a sua data de nascimento, o nome da vacina, lote e via de administração e a identificação profissional do farmacêutico que administrou o injetável. [51]

10.5. Programa de Troca de Seringas

O programa de troca de seringas, vigente desde 2017, visa combater os problemas de saúde associados à partilha de seringas entre utilizadores de drogas injetáveis e as doenças sexualmente transmissíveis. Para tal, a farmácia atua como local onde o consumidor, gratuitamente, pode trocar 2 seringas usadas por um *kit* que contém:

- ❖ Duas seringas;

- ❖ Dois toalhetes desinfetantes;
- ❖ Um preservativo;
- ❖ Duas ampolas de água bidestilada;
- ❖ Dois filtros;
- ❖ Dois recipientes para preparação da substância;
- ❖ Duas carteiras de ácido cítrico;
- ❖ Um folheto informativo. [53]

Durante o estágio, assisti a um caso de um utente que pretendia adquirir um *kit*, contudo, apenas tinha uma seringa para troca. Aqui, não foi negada a entrega do *kit*, porém, reforçou-se a importância de trazer sempre as duas seringas usadas para realizar a troca e alguns hábitos de higiene e de saúde que o utente deve adotar para evitar futuras complicações.

10.6. Preparação individualizada da medicação

A preparação individualizada da medicação é o serviço a partir do qual o farmacêutico organiza a medicação do utente, por meio de caixas dispensadoras (ou alvéolos em fitas ou discos de alvéolos), com o objetivo de o ajudar a gerir melhor a sua medicação.

Este serviço é direcionado a:

- ❖ Utentes com dificuldades no processo de uso de medicamentos;
- ❖ Utentes identificados com limitações físicas, incluindo dificuldades na manipulação dos medicamentos, dificuldades cognitivas ligeiras, não adesão à terapêutica não intencional e pouca autonomia nas atividades do dia a dia);
- ❖ Utentes com regimes terapêuticos complexos;
- ❖ Utentes cuja terapêutica é da responsabilidade de um cuidador com dificuldade em gerir a medicação;
- ❖ Utentes incluídos em programas específicos acordados com as entidades locais;
- ❖ Utentes a tomar vários medicamentos de forma crónica;
- ❖ Utentes ativos que se ausentem, frequentemente, por períodos curtos. [54]

De salientar que determinados medicamentos e formas farmacêuticas comportam-se de maneira diferente, após serem removidos do seu blister, isto é, a sua estabilidade altera-se quando expostos a um ambiente com mais luz e mais humidade. Daí a importância de conhecer as formas farmacêuticas higroscópicas (orodispersíveis, efervescentes, dispersíveis, pastilhas e liofilizados orais), pois não podem fazer parte deste procedimento.

O mesmo se aplica aos medicamentos sensíveis à luz ou que requerem precauções especiais de conservação (refrigeração). [54]

No último mês de estágio, tive oportunidade de realizar este serviço para uma utente que apresentava não adesão à terapêutica, de forma não intencional. Semanalmente, a utente trazia a sua caixa de medicamentos vazia e eu tinha a função de organizar a sua medicação, de acordo com as boas práticas, para os diferentes períodos do dia: manhã, almoço, tarde e noite, por sete dias. Como se tratava de um serviço exclusivo para esta utente, foi tudo registado apenas no seu perfil do utente, no programa informático.

11. Receituário e faturação

No início de cada mês, o valor das participações feitas no mês anterior, através de receitas materializadas, é reembolsado à farmácia. Para que este processo ocorra sem devolução de receitas, é importante confirmar que todos os campos foram preenchidos de forma correta, com a identificação, a assinatura e o número de utente, a vinheta e a assinatura do médico, a data e a validade da receita, que é de 30 dias ou 6 meses, caso sejam prescritas em triplicado. Para além disto, é necessário verificar se os medicamentos prescritos correspondem aos medicamentos dispensados e impressos no verso da receita.

Ao longo de cada mês, pude acompanhar o procedimento em que as receitas são conferidas, carimbadas, assinadas e, posteriormente, agrupadas por organismos, número de lote e número de receita.

Os lotes podem ter, no máximo, 30 receitas, à exceção do último. Cada lote apresenta um verbete de identificação com a entidade de faturação, data, nome da farmácia, número do lote, número de receitas, o PVP dos medicamentos faturados, repartido no total pago pelo utente, e o total a pagar pela respetiva entidade.

Acompanhando o verbete, encontram-se, também, a fatura mensal de medicamentos e a relação de resumo de lotes. A fatura mensal de medicamentos apresenta os valores totais faturados para os regimes de participação de cada uma das entidades e é impressa em quadruplicado, sendo que o documento original e o duplicado seguem com o receituário, o triplicado é enviado para a ANF e o quadruplicado é arquivado na farmácia. A relação de resumo de lotes é impressa em duplicado para os casos do SNS e, em quadruplicado, para as restantes entidades.

As receitas materializadas, cuja participação fica a cargo do SNS, são enviadas, via CTT, para o Centro de Conferência de Faturas (CCF), até dia 5 de cada mês; já as receitas

com participação de outros subsistemas são enviadas para ANF, até dia 10. De salientar a vantagem das receitas sem papel que carecem deste processo, uma vez que toda a informação é enviada, automaticamente, para o CCF, através do Sifarma 2000. Caso suceda algum erro nas receitas, estas são devolvidas e a farmácia tem um prazo máximo de 60 dias para reenviar as receitas corrigidas.

12. COVID-19

12.1. Consequências das medidas implementadas para a pandemia

A situação pandémica da COVID-19 obrigou a que medidas já mencionadas, como a presença de barreiras de acrílico nos balcões, a distância mínima de interação entre farmacêutico e colaborador, o uso obrigatório de máscara e a limitação da margem de produtos afetos à pandemia, fossem estipuladas. Outras medidas, também implementadas durante o estágio, passaram pela distribuição de álcool gel, utilização de capas protetoras de plástico para os terminais de multibanco e estabelecimento de um número máximo de pessoas que podem permanecer dentro da farmácia.

Como consequência das medidas para combater o agente infeccioso desta doença, notei algum desconforto em utentes mais idosos no que diz respeito à respiração e à audição. Mesmo num espaço com temperatura controlada, a máscara cria um ambiente mais quente em torno da face limitando o fluxo de ar, o que acaba por dificultar a respiração de utentes que apresentam problemas respiratórios. As barreiras de acrílico, a distância mínima de 1 metro e as máscaras dificultavam a comunicação com o utente que apresenta audição condicionada. Estes fatores causavam frustração nos utentes que, muitas vezes, desciam a máscara para respirar e comunicar melhor. Quando tal se sucedia, o utente era sempre lembrado que estas medidas visavam a sua proteção e que devia aplicá-las corretamente.

Com menos frequência, denotava-se alguns utentes com as mãos bastante secas, devido ao uso recorrente de álcool gel. Nestas situações, aconselhava-se a desinfecção apenas quando necessário e a utilização de um creme de mãos para repor a camada hidrolipídica da pele.

12.2. Testagem à COVID-19

No âmbito da situação pandémica, a Universidade da Beira Interior (UBI) possibilitou a todos os seus integrantes um rastreio facultativo à COVID-19, durante os meses de abril e junho. Face ao exposto, voluntariei-me para auxiliar no processo de rastreio, entre o dia 26 e 30 de abril de 2021.

Nestes 5 dias, tive oportunidade de trabalhar com profissionais de saúde, como Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica, médicos, alunos de Medicina e de Ciências Farmacêuticas. Todos tinham um papel a cumprir para o sucesso do rastreio, desde o preenchimento de um formulário com dados pessoais, à colheita da amostra nasal recorrendo a uma zaragatoa, terminando na interpretação de resultados e envio do resultado por correio eletrónico aos voluntários.

Eu, especificamente, fiquei a cargo do preenchimento dos formulários e da interpretação de resultados, ficando a colheita da amostra para a restante equipa. No final do processo, o resultado era validado por um Técnico de Diagnóstico e Terapêutica, farmacêutico ou médico.

13. Conclusão

O estágio curricular que realizei na FSP revelou-se um desafio gratificante que me permitiu consolidar e aprofundar os conhecimentos adquiridos, ao longo dos cinco anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Durante este período, pude aplicar e aprimorar os ensinamentos teóricos e práticos obtidos em todas as vertentes da farmácia comunitária, desde informações sobre princípios ativos e excipientes ao processo burocrático que rege uma farmácia.

Outro dos aspetos no qual notei uma melhoria, ao longo do estágio, foi a interação com os utentes, ao nível da dispensa e aconselhamento do medicamento. No atendimento, senti que melhorei a minha capacidade de comunicação com os utentes, averiguando a perceção que estes tinham das suas doenças e dos cuidados intrínsecos a estas. Como consequência, consegui reforçar a minha habilidade de transmitir informação sobre a importância da adesão à terapêutica e do uso racional e seguro do medicamento.

A toda a equipa da FSP, agradeço o profissionalismo, a ajuda e a disponibilidade incansáveis que apresentaram em prol da minha formação enquanto estagiário, durante estes cinco meses.

14. Bibliografia

- [1] Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária. [citado a 2 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- [2] Deliberação n.º 833/2019, de 1 de agosto de 2019. Ministério da Saúde - INFARMED. Diário da República, 2ª série. N.º 146. 2019. Estabelece o regime de concurso e os requisitos de funcionamento dos postos farmacêuticos móveis. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/a/123640021>
- [3] Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 177. 2012. Define o horário padrão de funcionamento das farmácias de oficina. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/a/175950>
- [4] Portaria n.º 14/2013, de 11 de janeiro. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 8. 2013. Primeira alteração à Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/a/588745>
- [5] Linha Nacional 1400 [citado a 2 de maio de 2021]. Disponível em: <http://academiadasaude.pt/linha-assistencia-farmacutica-as-populacoes/>
- [6] Decreto-Lei n.º 53/2007, de 8 de março. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 48. 2008. Regula o horário de funcionamento das farmácias de oficina. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/a/519156>
- [7] Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 168. 2007. Regime jurídico das farmácias de oficina. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/a/641053>
- [8] Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 148. 2012. Procede à segunda alteração ao Decreto-Lei n.º 307/2007. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/a/179131>
- [9] Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). 3ª ed. Conselho Nacional de Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos. 2009. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmacuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf

[10] Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Ministério da Saúde - INFARMED. Diário da República, 2ª série. N.º 145. 2014. Regulamentação das áreas mínimas das farmácias. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/a/55031218>

[11] Norma da Direção-Geral da Saúde N.º 007/2020 de 29 de março de 2020. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0072020-de-29032020-pdf.aspx>

[12] Farmácias Portuguesas. Condições Gerais. [citado a 5 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/condicoes-gerais>

[13] Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro. Ministério da Saúde - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Diário da República, 2ª série. N.º 303. 2004. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/a/3185327>

[14] Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série-A. N.º 261. 2001. Aprova o novo Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/a/607644>

[15] Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 167. Estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/176-2006-540387>

[16] Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Ministério da Justiça. Diário da República, 1ª série-A. N.º 18. 1993. Legislação de combate à droga. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/1993/01/018a00/02340252.pdf>

[17] INFARMED. Saiba mais sobre Psicotrópicos e Estupefacientes Ed. Vol. 22. [citado a 19 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf

[18] INFARMED. Lista de DCI identificadas pelo INFARMED como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa. [citado a 19 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci

[19] Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. 1ª série. N.º 118. 2010. Estabelece o regime geral dos géneros alimentícios destinados a alimentação especial. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2010/06/11800/0219802201.pdf>

[20] Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 185. 2008. Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2008/09/18500/0682606905.pdf>

[21] Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 205. 2010. Primeira alteração ao Decreto-Lei n.º 189/2008 de 24 de setembro. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2010/10/20500/0467904727.pdf>

[22] Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 115. 2009. Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios e transpõe para a ordem jurídica interna a Diretiva n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de setembro. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2009/06/11500/0370703765.pdf>

[23] Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Diário da República, 1ª série. N.º 209. 2009. Estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2009/10/20900/0810608215.pdf>

[24] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2022. 25th ed. Oslo; 2021. Disponível em: https://www.whocc.no/filearchive/publications/2022_guidelines_web.pdf

[25] Despacho n.º 4742/2014, de 2 de abril. Ministério da Saúde - Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Diário da República, 2ª série. N.º 65. 2014. Aprova a classificação farmacoterapêutica de medicamentos. Revoga o Despacho n.º 2977/2014, do Secretário de Estado da Saúde. Disponível em: <https://files.dre.pt/2s/2014/04/065000000/0886008869.pdf>

[26] Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 32. 2013. Procede à sétima alteração ao Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano,

transpondo a Diretiva n.º 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 15 de dezembro de 2010. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2013/02/03200/0079900912.pdf>

[27] Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica – (APIFARMA). Protocolo de colaboração de Via Verde do Medicamento. 2018. Disponível em: <https://www.apifarma.pt/wp-content/uploads/2021/03/INFARMED-Protocolo-Via-Verde-Medicamento.pdf>

[28] Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. Ministério da Justiça. Diário da República, 1ª série-B. N.º 236. 1994. Revê a legislação de combate à droga. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/1994/10/236b00/61836198.pdf>

[29] Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 173. 2017. Altera o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2017/09/17300/0531605332.pdf>

[30] Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 125. 2015. Estabelece as regras e procedimentos de formação, alteração e revisão dos preços dos medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados, bem como as respetivas margens de comercialização. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2015/06/12501/0000600011.pdf>

[31] Despacho n.º 3803-A/2021, de 14 de abril. Economia e Transição Digital e Saúde - Gabinetes do Ministro de Estado, da Economia e da Transição Digital e da Ministra da Saúde. Diário da República, 2ª série. N.º 72. Limita as margens de lucro do equipamento de proteção individual, álcool e testes COVID-19. Disponível em: <https://files.dre.pt/2s/2021/04/072000001/0000200003.pdf>

[32] INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos. [citado a 22 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790

[33] INFARMED. Cronologia [citado a 23 de janeiro de 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed//cronologia>

[34] INFARMED. Saiba mais sobre Farmacovigilância. 2010. [citado a 23 de janeiro de 2022]. Disponível em:

<https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/Farmacovigil%25E2ncia.pdf/d09ac37a-e0a5-471c-bc06-ef4bdd096581?version=1.0>

[35] INFARMED. Portal RAM: Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos. [citado a 23 de janeiro de 2022] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

[36] VALORMED. [citado a 31 de janeiro de 2022]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>

[37] Portaria n.º 224/2015, de 27 de junho. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 144. 2015. Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2015/07/14400/0503705043.pdf>

[38] Portaria n.º 390/2019, de 29 de outubro. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 208. 2019. Procede à quarta alteração à Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2019/10/20800/0000600007.pdf>

[39] Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 212. 2016. Procede à terceira alteração à Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2016/11/21201/0000200011.pdf>

[40] Decreto-Lei n.º 129/2005, de 11 de agosto. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 154. 2005. Altera o Decreto-Lei n.º 118/92, de 25 de junho, que estabelece o regime de participação do Estado no preço dos medicamentos. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2005/08/154a00/46314636.pdf>

[41] Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 125. 2015. Estabelece os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos de medicamentos que podem ser objeto de participação e os respetivos escalões de participação. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2015/06/12501/0001100015.pdf>

[42] Decreto-Lei n.º 129/2009, de 29 de maio. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 104. 2009. Procede à 11.ª alteração ao Decreto-Lei n.º 118/92, de 25 de junho, que estabelece o regime de participação do Estado no preço dos medicamentos. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2009/05/10400/0338903390.pdf>

[43] Portaria n.º 35/2016, de 1 de março. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 42. 2016. Estabelece o regime de comparticipação do Estado no preço máximo dos reagentes (tiras-teste) para determinação de glicemia, cetonemia e cetonúria e das agulhas, seringas, lancetas e de outros dispositivos médicos para a finalidade de automonitorização de pessoas com diabetes, a beneficiários do Serviço Nacional de Saúde. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2016/03/04200/0065600659.pdf>

[44] Declaração de Retificação n.º 2/2018, de 18 de janeiro. Presidência do Conselho de Ministros - Secretaria-Geral. Diário da República, 1ª série. N.º 13. 2018. Proceda à primeira alteração da Portaria n.º 35/2016, de 1 de março. Disponível: <https://files.dre.pt/1s/2018/01/01300/0045600456.pdf>

[45] Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto. Ministério da Saúde - Gabinete do Ministro. Diário da República, 2ª série. N.º 154. 2007. Publica a lista de situações passíveis de automedicação. Disponível em: <https://files.dre.pt/2s/2007/08/154000000/2284922850.pdf>

[46] Despacho n.º 14319/2005, de 29 de junho. Ministério da Saúde - Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Diário da República, 2ª série. N.º 123. 2005. Determina a comparticipação do Estado nos produtos dietéticos para o tratamento da doença fenilcetonúria. Disponível em: <https://files.dre.pt/2s/2005/06/123000000/0952709527.pdf>

[47] Decreto-Lei n.º 62/2017, de 9 de junho. Ministério da Agricultura, Florestas e Desenvolvimento Rural. 1ª série. N.º 112. 2017. Estabelece o regime aplicável à composição, rotulagem e comercialização do leite, dos produtos derivados do leite e aos produtos extraídos do leite. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2017/06/11200/0292402944.pdf>

[48] CUF. Benefícios da amamentação para a mãe e para o bebé. 2013. [citado a 7 de março de 2022]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/mais-saude/beneficios-da-amamentacao-para-mae-e-para-o-bebe>

[49] Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Diário da República, 1ª série-A. N.º 147. 2003. Transpõe para a ordem jurídica nacional a Directiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de junho. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2003/06/147a00/37243728.pdf>

[50] Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. Ministério da Agricultura e do Mar. Diário da República, 1ª série. N.º 120. 2015. Procede à segunda alteração ao Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2015/06/12000/0438904394.pdf>

[51] Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro. INFARMED. 2010. Determinação das condições em que pode proceder-se à administração de vacinas nas farmácias de oficina. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139_CD_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a

[52] Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro. INFARMED. 2010. Procede à primeira alteração da Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Delibera%C3%A7%C3%A3o_145_CD_2010.pdf/ead66219-e91f-49db-a12a-5f60e2399a56

[53] Portaria n.º 301-A/2016, de 30 de novembro. Finanças e Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 230. 2016. Regula os termos e condições da contratualização com as farmácias comunitárias do Programa Troca de Seringas. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2016/11/23001/0000200002.pdf>

[54] Ordem dos Farmacêuticos. 9 de outubro de 2018. Norma Geral para Preparação Individualizada de Medicação. [citado a 30 de março de 2022]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf

Capítulo 2 - Medicamentos Biológicos em Portugal: Avaliação da Posição do País no Mercado Europeu

1. Introdução

O aparecimento de medicamentos biológicos revolucionou a forma como abordamos a saúde humana, já que são apresentadas alternativas ao tratamento de uma vasta gama de patologias e uma nova esperança para doentes com doenças consideradas incuráveis, desde cancro até doenças autoimunes. Estas biomoléculas são produzidas através de organismos vivos e são projetadas para atingir proteínas ou células com maior especificidade do que os tratamentos tradicionais. Com pesquisa e desenvolvimento contínuos, a especificidade inerente dos medicamentos biológicos tem o potencial de tornar a Medicina cada vez mais personalizada, ultrapassando os limites do que é possível na Medicina Moderna. [1]

Desde a aprovação do primeiro medicamento biológico na década de 80, o mercado de biofármacos cresceu exponencialmente, apresentando, mesmo dentro da classe dos medicamentos biológicos, avanços significativos com o desenvolvimento dos *biobetters*, e alternativas similares, como os biossimilares, fruto da inovação biotecnológica. [1]

O início deste trabalho de revisão bibliográfica apresenta a contextualização do tema e dos conceitos mais importantes, de forma a facilitar a compreensão dos tópicos seguintes. Também expõe as classes de medicamentos biológicos comercializados no mercado português, com o objetivo de dar a conhecer um pouco mais destes e das opções existentes no país. Por fim, são apresentados os medicamentos biológicos não comercializados em Portugal e autorizados pela EMA, com ênfase para aqueles que não apresentam medicamento biológico alternativo equivalente disponível no mercado português.

No geral, esta revisão fornece uma visão abrangente dos medicamentos biológicos comercializados em Portugal e no resto da Europa para investigadores, médicos e doentes, bem como, padrões de oferta e de procura ao longo dos anos no mercado biofarmacêutico.

1.1. Biotecnologia: A Biotecnologia Vermelha

A Organização das Nações Unidas apresenta a definição de Biotecnologia como “qualquer aplicação tecnológica que utilize sistemas biológicos, organismos vivos, ou seus derivados

para a criação ou modificação de produtos ou processos para utilização específica”. Ou seja, Biotecnologia é a ciência que visa obter um determinado produto, efeito ou solução para um problema, por meio de técnicas de manipulação de células vivas e/ou das moléculas que as compõem. [2]

Apesar de o termo “Biotecnologia” ter surgido somente no século XIX, a primeira técnica biotecnológica, nomeadamente, o processo de fermentação para a produção de bebidas alcoólicas, encontra-se datado há mais de 6000 anos. Assim, ficou registado o início da primeira fase da evolução da Biotecnologia, em que as descobertas ou desenvolvimentos alcançados se baseavam nas observações dos fenómenos da Natureza. [3, 4]

A segunda fase pode denominar-se de “Biotecnologia Clássica”. Caracteriza-se por um período em que as observações apresentavam evidências científicas, tendo existido desde o século XIX até metade do século XX. Gregor Mendel, através do seu trabalho metódico com a planta da ervilha, traçou o caminho para a descoberta da base da Biotecnologia: a transferência de informação genética. Já a descoberta da presença de núcleo nas células, por Robert Brown, e o posterior isolamento de nucleína (mais tarde denominada de ácido nucleico), do núcleo de leucócitos, por Fredrich Miescher, tornaram-se os pilares da Biotecnologia Moderna. [4]

O primeiro grande marco da terceira e última fase da evolução da Biotecnologia foi a descrição do modelo da estrutura de dupla hélice do Ácido Desoxirribonucleico (ADN), em 1953, por James Watson e Francis Crick. Esta descoberta possibilitou desvendar o papel do ADN na hereditariedade e providenciar as ferramentas básicas para a introdução de características desejáveis nos produtos em diversas áreas científicas, desde a agricultura à Medicina. [4]

Com a vasta diversidade de aplicações da Biotecnologia, Kafarski desenvolveu um código de cores para classificar as principais utilizações da Biotecnologia e atribuiu a cor vermelha à Biotecnologia Médica ou Farmacêutica. A Biotecnologia Vermelha compreende muitas técnicas biotecnológicas de grande interesse, como: terapia genética, pesquisa de células estaminais e desenvolvimento de novos medicamentos e vacinas. [5, 6] Com o desenvolvimento da Biotecnologia Vermelha e conhecimento da disposição e suscetibilidade genética de um doente, pode ser possível elaborar tratamentos personalizados e formular medicamentos biológicos únicos, através da análise dos genes. [6]

1.2. Medicamento Biológico

1.2.1. Enquadramento Histórico

Antes mesmo de qualquer medicamento biológico ser aprovado, já se recorria a substâncias biológicas no tratamento de certas doenças. No início do século XX, a diabetes era uma doença mortal sem cura conhecida. Doentes com diabetes tipo 1 sofriam de altos níveis de açúcar no sangue que levavam a complicações graves, como cegueira, insuficiência renal e morte. Suspeitava-se que uma secreção do pâncreas, mais tarde nomeada de insulina, seria a responsável pela regulação dos níveis de glicose no sangue, e assim, problemas ao nível deste órgão seriam a causa desta doença. [7]

Em 1921, o médico canadense Frederick Banting e o seu assistente de pesquisa Charles Best isolaram, com sucesso, a insulina do pâncreas de cães e mostraram que esta poderia reduzir os níveis de açúcar no sangue em cães diabéticos. Seguiram-se ensaios clínicos de sucesso em humanos, com insulina extraída do tecido pancreático suíno e bovino, o que tornava esta terapêutica dispendiosa e pouco acessível. [7,8]

A insulina animal é semelhante à insulina humana em estrutura e função. No entanto, existem algumas diferenças que podem afetar a sua eficácia e segurança. Por exemplo, a insulina animal pode ter diferentes taxas de absorção e metabolismo no organismo em comparação com a insulina humana. Além disso, também pode causar reações alérgicas em algumas pessoas. [7]

As desvantagens da insulina animal revelaram a necessidade de obtenção de uma insulina pura com o potencial de ser produzida a larga escala através de uma nova fonte. O desenvolvimento dos métodos de produção e purificação de insulina foram otimizados ao longo dos anos, e a insulina humana recombinante foi desenvolvida na década de 1970, utilizando a tecnologia de ADN recombinante para produção em microrganismos como leveduras ou bactérias (*Escherichia coli* (*E. coli*)). Este tipo de tecnologia consiste na manipulação e modificação do material genético de um organismo, recorrendo a engenharia genética, de forma a alterar as características do mesmo. No ano de 1983, o primeiro medicamento biológico, Humulin® (insulina humana recombinante), começou a ser comercializado no mercado dos Estados Unidos da América (EUA), marcando o início de uma nova era da Medicina Moderna.

Nas últimas décadas, o mercado de biofármacos desenvolveu-se mais rapidamente que o mercado de fármacos sintéticos e prevê-se que a tendência seja um crescimento da procura destes medicamentos. À data de junho de 2022, 541 medicamentos biológicos obtiveram aprovação no mercado dos EUA e da União Europeia (UE), sendo que 98

foram, entretanto, removidos, mantendo-se 443 medicamentos comercializados nestes dois mercados. [1, 7-9]

1.2.2. Definição

Os medicamentos biológicos, também denominados de biofármacos ou biofarmacêuticos, são moléculas complexas de grande dimensão e elevada massa atômica (cerca de 100 a 1000 vezes maiores que os medicamentos tradicionais produzidos por síntese química), cujo propósito é diagnosticar, prevenir, tratar ou curar doenças ou condições humanas. Dada a sua complexidade estrutural e tamanho, a sua substância ativa é produzida ou extraída de uma fonte biológica, ou seja, são obtidos através de tecnologia de ADN recombinante e processos de hibridização, recorrendo a um sistema vivo, como células animais, células vegetais ou microrganismos (Figura 1). [1, 11-13]

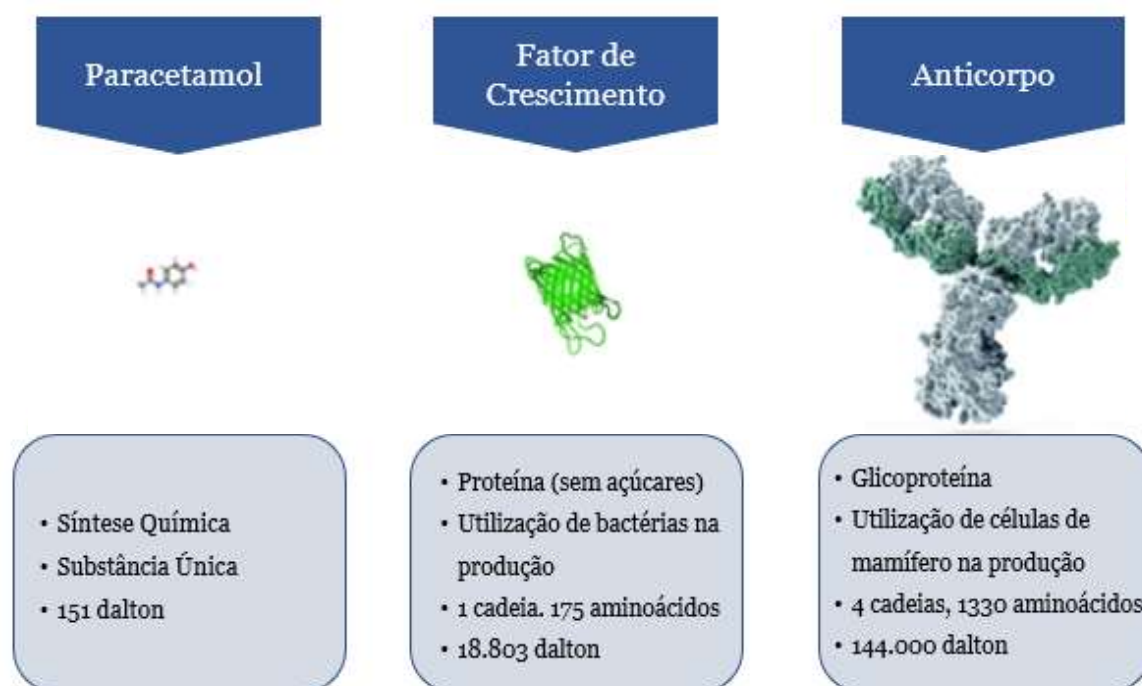


Figura 1 - Comparação entre origem das substâncias e peso molecular de moléculas químicas e biológicas. Adaptado de [12].

Para além do tamanho, da complexidade e do processo de fabrico, os medicamentos biológicos apresentam especificidade e atividade mais elevadas, quando comparados com medicamentos químicos. [1]

Nesta categoria de medicamentos, incluem-se vacinas, derivados do sangue e do plasma, medicamentos de terapia avançada (terapia genética e celular) e todos os medicamentos biotecnológicos (mAbs, fatores de coagulação, entre outros). Para este trabalho, os

produtos concebidos com técnicas de engenharia de tecidos não foram considerados, uma vez que também não estão incluídos na definição de medicamentos biológicos. A *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) classifica estes produtos como dispositivos médicos. [10, 14]

Como principais desvantagens, são atribuídas a este grupo de medicamentos a sua rápida degradação no sistema digestivo e fraca absorção intestinal, o que obriga a que sejam administrados por via parenteral. Além disso, devido ao facto de existirem diferenças entre os sistemas de expressão e as condições aplicadas na produção dos medicamentos biológicos, os produtos acabados apresentam um certo grau de variabilidade, inclusive dentro de um mesmo lote. É de salientar que uma pequena alteração estrutural ao nível do princípio ativo pode desencadear uma resposta imunitária não desejada. [12]

Uma vez que, o desenvolvimento de biofármacos envolve processos complexos, como engenharia genética, cultura de células e purificação e, dado o seu carácter imunogénico, estes medicamentos devem ser cuidadosamente testados quanto à segurança, eficácia e qualidade através da combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos. As agências reguladoras, como a EMA, têm diretrizes específicas para a garantir a sua segurança. [15]

Os medicamentos biológicos revolucionaram o campo da Medicina, oferecendo novas opções de tratamento para muitas doenças graves e raras. São o segmento de crescimento mais rápido da indústria farmacêutica, com grande relevância no mercado atual e com vários medicamentos em fase de desenvolvimento.

1.2.3. Medicamentos Biossimilares

As características únicas dos biofármacos permitem alargar o arsenal terapêutico a uma gama de patologias mais abrangente, o que conseqüentemente leva a uma maior procura destes produtos no mercado. Face a esta procura, várias indústrias farmacêuticas investem fortemente para adicionar alguns destes produtos nos seus portefólios. Beneficiando da caducidade das patentes de alguns biofármacos de referência já aprovados por agências reguladoras, a indústria farmacêutica pode aproveitar para introduzir no mercado o seu medicamento biológico similar. [15, 16]

Em 2005, o conceito de medicamento biológico similar ou biossimilar foi introduzido na legislação europeia e definiu-se como aquele produzido, normalmente, por um novo fabricante que demonstra a sua semelhança farmacocinética e farmacodinâmica com um medicamento biológico de referência, bem como a qualidade, a segurança e a eficácia do mesmo. Deve também apresentar a mesma dose e via de administração. No ano seguinte,

o primeiro biossimilar, Omnitrope® (somatotropina), obteve Autorização de Introdução no Mercado (AIM) pela Comissão Europeia. [1, 12, 13, 16]

Embora os biossimilares contenham uma versão da substância ativa do biológico de referência, estes não são idênticos devido à sua complexidade, variabilidade intrínseca e alterações no processo de fabrico. A biossimilaridade entre estes dois medicamentos é regulamentada pela EMA que certifica que estas diferenças são mantidas dentro de limites estreitos. [15, 16]

Deste modo, o conceito de medicamento genérico não se adequa ao dos medicamentos biossimilares, dado que um medicamento genérico contém exatamente a mesma molécula que um medicamento químico existente. Por outro lado, o medicamento biossimilar pode apresentar pequenas diferenças na sua substância ativa em relação ao medicamento de referência, devido ao processo de fabrico mais complexo e à variabilidade natural inerente ao processo, o que impossibilita a reprodução exata da microhomogeneidade molecular. [1, 16]

O elevado custo dos medicamentos biológicos de referência revela-se uma barreira ao tratamento da população mais carenciada, quando protegidos pelo direito de exclusividade de comercialização no mercado (durante 10 anos). Após este período, é possível introduzir no mercado alternativas mais acessíveis, por meio dos biossimilares, aumentando, assim, o acesso do doente a tratamentos críticos. [16]

A intercambialidade, ou seja, a substituição de um medicamento biológico de referência por um medicamento biológico similar, é de responsabilidade do Estado-Membro da UE e não da EMA. Os profissionais de saúde devem selecionar o medicamento que pretendem prescrever, de acordo com as orientações nacionais, tendo em conta o historial clínico do doente. [16]

Apesar de os biossimilares serem relativamente novos no mercado, espera-se que desempenhem um papel cada vez mais importante na área da saúde, principalmente à medida que mais produtos de referência perdem a proteção de patente e se tornam disponíveis para o desenvolvimento de biossimilares.

1.2.4. Biobetters

Os *biobetters* são versões de produtos de referência modificadas a nível estrutural e/ou funcional que oferecem um desempenho clínico melhorado ou diferente, em comparação com o produto original. O termo foi estabelecido por Prasad, diretor executivo dos Laboratórios Dr. Reddy's, no decorrer de uma conferência de investidores de

medicamentos biológicos, em 2007, na Índia, tendo sido, extensamente, adotado pela indústria biofarmacêutica. O primeiro medicamento a inserir-se neste conceito, Humalog® (insulina Lispro), foi registado nos EUA, em 1996, um análogo de insulina de ação rápida, cuja sequência de aminoácidos foi alterada. [1, 12]

O objetivo do desenvolvimento de *biobetters* centra-se na redução da imunogenicidade, toxicidade e efeitos adversos e na otimização das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do medicamento biológico original. As modificações são realizadas através de alterações na sequência de aminoácidos, combinação com um fármaco citotóxico ou peguilação - adição de uma molécula de polietilenoglicol (PEG). Além disso, também podem oferecer vantagens sobre o medicamento original em termos de fabricação, armazenamento e administração. [1]

Do ponto de vista regulamentar, os *biobetters* são avaliados como medicamentos biológicos com uma nova substância ativa, tendo de passar pela mesma via de processo de aprovação de um medicamento inovador, que inclui estudos pré-clínicos e clínicos para avaliar a segurança, eficácia e imunogenicidade e demonstração de bioequivalência. Embora seja tratado como um medicamento novo, o conhecimento prévio do medicamento que se vai melhorar, diminui as despesas de investigação e de desenvolvimento.

A aliciente proteção de patente e a possibilidade de exclusividade de mercado inerentes à aprovação de um novo produto, levam algumas empresas detentoras de AIM de medicamento biológico de referência a enveredarem pela estratégia de registo de um *biobetter* do seu próprio medicamento, de forma a prevenirem a substituição do seu medicamento por possíveis biossimilares produzidos pela concorrência. Caso as vantagens terapêuticas de um *biobetter* sejam significativas, o desenvolvimento de um biossimilar pode não ser viável. Um exemplo desta prática é Kadcyła® (trastuzumab emtansina), um Conjugado Anticorpo-Fármaco (CAF), produzido pela Roche, *biobetter* de Herceptin® (trastuzumab), o medicamento de referência fabricado pela mesma empresa. Esta melhoria retarda a progressão da doença em quase duas vezes em doentes com cancro de mama, aumentando o tempo de sobrevivência em, aproximadamente, 6 meses relativamente a outros métodos de tratamento. [1, 12]

No geral, enquanto um biossimilar tenciona alcançar a similaridade com o biológico de referência, um *biobetter* demonstra-se no mercado como uma alternativa melhorada do medicamento original. [12]

2. Metodologia

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica, completamente digital, mediante consulta da literatura científica atual, nomeadamente, artigos de revisão, livros e outros trabalhos publicados sobre o tema em motores de busca, como a PubMed e o Science Direct.

As bases de dados e os *sites online* das principais entidades reguladoras nacionais e europeias do medicamento, como o INFARMED e a EMA, respetivamente, foram as principais ferramentas utilizadas para recolher dados para o estudo.

Os medicamentos biológicos comercializados na UE, à data de dezembro de 2022, foram selecionados e categorizados, segundo o seu Resumo das Características do Medicamento (RCM), consultado na base de dados da EMA. Posteriormente, selecionaram-se aqueles comercializados, efetivamente, no mercado português, por recurso à base de dados do INFARMED, com o objetivo de comparar os medicamentos biotecnológicos utilizados em Portugal com os utilizados no resto da Europa. Os medicamentos não comercializados em território nacional foram agrupados em dois conjuntos de dados, de acordo com o critério da existência de biofármacos alternativos disponíveis no mercado português. Foram, ainda, selecionadas duas categorias de medicamentos biológicos e os seus respetivos biofármacos para discussão, os fatores de coagulação e os produtos baseados em mAbs. A razão para a escolha destas duas categorias prende-se com o facto de a primeira se encontrar num estado de declínio, possivelmente, devido ao redirecionamento do investimento para classes de biofármacos que auferem mais vantagens a nível de eficácia, custos e efeitos adversos, como é o caso dos anticorpos que, em contrapartida, é uma classe que se mostra em fase de crescimento.

3. Medicamentos Biológicos Comercializados em Portugal

Atualmente, existem 323 medicamentos biológicos comercializados no mercado da UE, dos quais somente 202 estão, à data desta revisão, disponíveis no mercado português. No anexo III encontram-se listados até dezembro de 2022, por ordem cronológica de aprovação em cada classe, os 202 biofármacos comercializados em Portugal, bem como as indicações para as quais foram aprovados.

Dentro das classes de biofármacos comercializados em Portugal, temos a classe predominante de produtos baseados em mAbs (97), seguida de hormonas (35), fatores de coagulação (16), fatores de crescimento (12), vacinas (11), enzimas (11), citocinas (7), proteínas de fusão (6), medicamentos de terapia celular e medicamentos de terapia genética (5) e outros produtos recombinantes, nomeadamente, proteína morfogenética óssea (1) e trombolítico (1) (Figura 2).

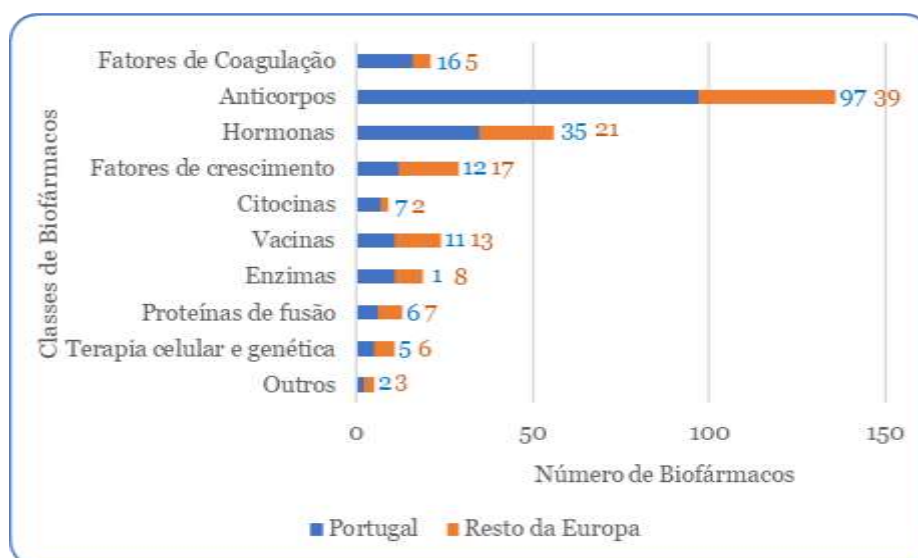


Figura 2 - Representação do número de biofármacos, organizados por classe, comercializados em Portugal e no resto da Europa até dezembro de 2022.

Dos 202 biofármacos comercializados em Portugal, 41 são biossimilares e 7 têm a mesma substância ativa, mas formulação ou dosagem diferentes de um medicamento previamente aprovado como é o caso de Victoza®/Saxenda® e Humalog®/Lyumjev®. Tendo isto em conta, apenas 154 biofármacos têm substâncias ativas únicas. De realçar que, a substância ativa de um *biobetter* é considerada uma substância ativa diferente e consequentemente as substâncias ativas melhoradas são incluídas neste número.

Desde 2006, Portugal elevou o número de biossimilares comercializados para 41, representando mais de 20% do total de medicamentos biológicos disponíveis na Europa. Neste grupo, estão incluídos 25 mAbs, 7 fatores de crescimento, 7 hormonas e 2 proteínas de fusão. Os 41 produtos disponíveis são baseados em 14 moléculas biológicas (Tabela 1).

Tabela 1 - Biossimilares comercializados em Portugal, à data de dezembro 2022

Classe de Biofármaco	Nome Comercial	Data de Aprovação	Medicamento de Referência
Anticorpo	Amgevita®	03/2017	Humira®
	Imraldi®	08/2017	
	Hyrimoz®	07/2018	
	Hulio®	09/2018	
	Idacio®	04/2019	
	Yuflyma®	02/2021	
Trastuzumab	Ontruzant®	11/2017	Herceptin®
	Herzuma®	02/2018	

Medicamentos Biológicos em Portugal: Avaliação da Posição do País no Mercado Europeu

	Kanjinti®	05/2018	
	Trazimera®	07/2018	
	Ogivri®	12/2018	
	Zercepac®	07/2020	
Bevacizumab	Mvasi®	01/2018	
	Zirabev®	02/2019	
	Oyavas®	03/2021	Avastin®
	Alymsys®	03/2021	
	Vegzelma®	08/2022	
Infliximab	Inflectra®	09/2013	
	Remsima®	09/2013	
	Flixabi®	05/2016	Remicade®
	Zessly®	05/2018	
Rituximab	Truxima®	02/2017	
	Rixathon®	06/2017	Mabthera®
	Ruxience®	04/2020	
Ranibizumab	Ximluci®	11/2022	Lucentis®
Fatores de Crescimento			
Filgrastim	Zarzio®	02/2009	
	Nivestim®	06/2010	Neupogen®
	Accofil®	09/2014	
Pegfilgrastim	Pelgraz®	09/2018	Neulasta®
	Ziextenzo®	11/2018	
Epoetina alfa	Binocrit®	08/2007	Eprex/Erypo®
	Retacrit®	12/2007	
Hormonas			
Insulina glargina	Abasalgar®	09/2014	Lantus®
	Semglee®	03/2018	
Teriparatida	Movymia®	01/2017	Forsteo®
	Sondelbay®	03/2022	
Somatropina	Omnitrope®	04/2006	Genotropin®
Folitropina alfa	Ovaleap®	09/2013	GONAL-f®
	Bemfola®	03/2014	
Proteínas de fusão			
Etanercept	Benepali®	01/2016	Enbrel®
	Erelzi®	06/2017	

Os dados foram recolhidos de várias fontes (<https://www.ema.europa.eu/pt>, <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>).

Nos últimos anos, tem-se registado um crescimento significativo de biossimilares no mercado europeu. Atualmente, na UE, existem 323 medicamentos biológicos, sendo que 73 são biossimilares, o que representa 22,6% de todos os medicamentos biológicos que se encontram aprovados (Figura 3).

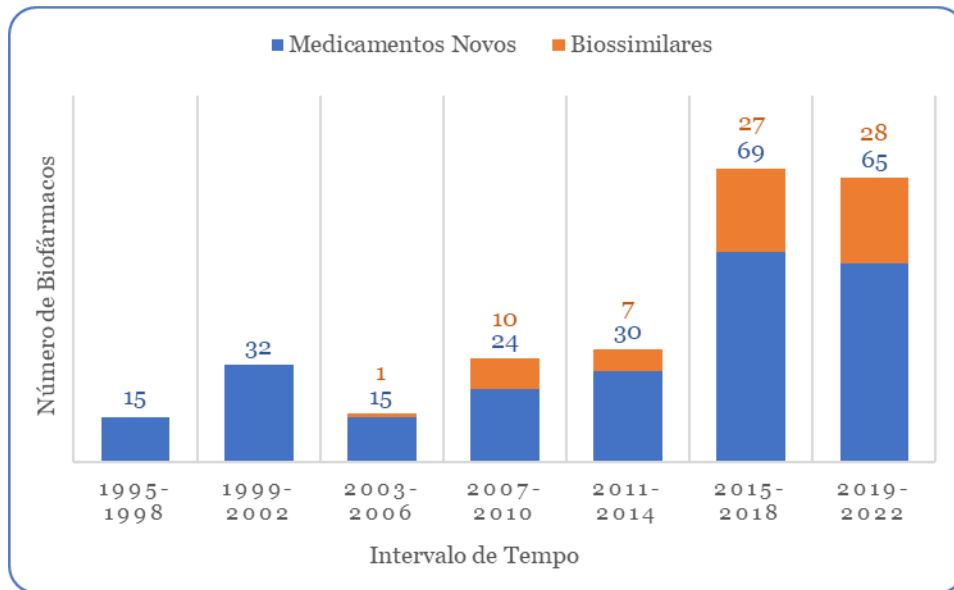


Figura 3 - Representação do número de biofármacos aprovados na União Europeia, por intervalo de tempo, até dezembro de 2022.

Inicialmente, os biossimilares eram, principalmente, para produtos biológicos de grande sucesso, como os anticorpos monoclonais e a eritropoietina. Com o passar do tempo, tornou-se notável a expansão da disponibilidade de biossimilares para todas as áreas terapêuticas, abrangendo uma ampla gama de doenças e de condições médicas. Assim, foram criadas outras classes de biossimilares, como a insulina, os fatores de crescimento e as proteínas de fusão. Este desenvolvimento biotecnológico foi impulsionado por estruturas regulatórias que facilitaram a aprovação e comercialização de biossimilares no mercado. [1, 10]

3.1. Fatores de Coagulação

Os fatores de coagulação (excetuando o fator IV) são proteínas que estão presentes na cascata de coagulação. A ativação sequencial destes fatores é uma etapa fundamental da hemóstase, uma vez que é responsável pelo reforço do tampão de plaquetas através de uma rede de fibrina. A fibrina, por sua vez, estabiliza o coágulo e impede que ocorra mais extravasamento de sangue (Figura 4). [17]

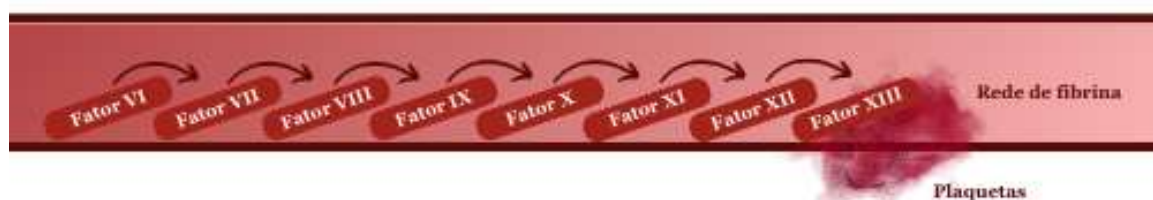


Figura 4 - Representação esquemática da cascata de coagulação. Adaptado de [17].

A ausência ou o défice de um dos fatores de coagulação resulta numa cascata da coagulação incompleta, não sendo possível parar a hemorragia convenientemente.

A hemofilia é uma doença genética rara e pode ser classificada em hemofilia tipo A e hemofilia tipo B. A hemofilia tipo A está relacionada com uma deficiência do fator VIII (FVIII), enquanto a hemofilia tipo B está relacionada com uma deficiência do fator IX (FIX). [18] A terapia de substituição tem sido a base do tratamento na deficiência de fatores de coagulação, desde a utilização das proteínas descritas no parágrafo anterior até à utilização do fator VIIa e XIII. [19] Atualmente, existem 16 fatores de coagulação comercializados em Portugal: 10 FVIII, 4 FIX, 1 fator VIIa e 1 fator XIII (Tabela 2).

Tabela 2 - Fatores de coagulação recombinantes disponíveis no mercado português.

Produto	Caraterísticas	Indicação Terapêutica	Data AIM
Fatores de Coagulação			
<i>Fator VIII</i>			
Esperoct® (Turoctocog alfa pegol)	Fator VIII ligado ao PEG com o domínio B truncado - Produção: CHO	Hemofilia A	06/2019
Jivi® (Damoctocog alfa pegol)	Fator VIII ligado ao PEG sem domínio B - Produção: BHK	Hemofilia A	11/2018
Adynovi® (Rurioctocog alfa pegol)	Fator VIII com PEG - Produção: CHO	Hemofilia A	01/2018
Afstyla® (Lonoctocog alfa)	Fator VIII com domínio B truncado - Produção: CHO	Hemofilia A	01/2017
Kovaltry® (Octocog alfa)	Fator VIII - Produção: BHK	Hemofilia A	02/2016
Nuwiq® (Simoctocog alfa)	Fator VIII sem domínio B - Produção: HEK	Hemofilia A	07/2014
Elocta® (Efmoroctocog alfa)	Fator VIII sem domínio B ligado ao domínio Fc da IgG humana por uma proteína de fusão - Produção: HEK	Hemofilia A	11/2015
NovoEight® (Turoctocog alfa)	Fator VIII com domínio B truncado - Produção: CHO	Hemofilia A	11/2013
Advate® (Octocog alfa)	Fator VIII - Produção: CHO	Hemofilia A	03/2004
ReFacto AF® (Morocotocog alfa)	Fator VIII sem domínio B - Produção: CHO	Hemofilia A	04/1999
<i>Outros Fatores de Coagulação</i>			

Refixia [®] (Nonacog beta pegol)	Fator IX ligado ao PEG - Produção: CHO	Hemofilia B	06/2017
Alprolix [®] (Eftrenonacog alfa)	Fator IX ligado ao domínio Fc da IgG humana por uma proteína de fusão - Produção: HEK	Hemofilia B	05/2016
Idelvion [®] (Albutrepenonacog alfa)	Fator IX ligado à albumina por uma proteína de fusão - Produção: CHO	Hemofilia B	05/2016
NovoThirteen [®] (Catridecacog)	Subunidade A do fator XIII - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Deficiência congénita da subunidade A do fator XIII	09/2012
BeneFIX [®] (Nonacog alfa)	Fator IX - Produção: CHO	Hemofilia B	08/1997
NovoSeven [®] [Eptacog alfa (ativada)]	Fator VII ativado - Produção: BHK	Alguns tipos de hemofilia	02/1996

Os dados foram recolhidos de várias fontes (<https://www.ema.europa.eu/pt>, <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>). AIM, autorização de introdução no mercado; BHK, fibroblastos de rim de hamster recém-nascido; CHO, célula de ovário de hamster chinês; HEK, células de rim de embrião humano; PEG, polietilenoglicol

O baixo investimento em fatores de coagulação pode dever-se ao custo elevado associado ao desenvolvimento dos mesmos, à sua eficácia inconsistente e imprevisível e ao risco de trombose aquando da sua utilização. No entanto, é possível que este investimento seja redirecionado para o desenvolvimento de moléculas que tenham outros alvos terapêuticos, como a proteína C ativada, e para outras categorias de biofármacos, mais precisamente anticorpos. A título de exemplo, o emicizumab é um mAb capaz de mimetizar a função do FVIIIa. [19]

3.1.1. Fator VIII

Correspondendo a mais de 80% de todos os casos de hemofilia, a hemofilia A é muito mais comum que a hemofilia B, o que pode justificar que 62,5% de todos os produtos desta categoria sejam FVIII. [20] O FVIII humano, completo com 2332 aminoácidos, está presente em 3 biofármacos: Advate[®], Kovaltry[®] e Adynovi[®]. Este último está ligado a PEG que por consequência aumenta o tempo de semivida do biofármaco no plasma.

De forma a aumentar a biodisponibilidade do fator VIII ativado (VIIIa), alguns biofármacos sofreram eliminação total ou parcial (proteína truncada) do domínio B do FVIII completo, uma vez que este domínio não participa na molécula funcional (Figura 5). [21]

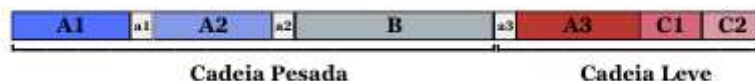


Figura 5 - Estrutura da proteína primária do FVIII e os seus diversos domínios. Adaptado de [21]

ReFacto® foi o primeiro medicamento introduzido no mercado cujo domínio B do FVIII foi totalmente eliminado, seguindo-se o Nuwiq. Sem o domínio B, está ainda disponível o biofármaco Elocta® que apresenta o FVIII ligado covalentemente ao domínio Fc da imunoglobulina G (IgG) humana, como uma proteína de fusão. Esta estrutura (FVIII sem domínio B + domínio Fc) permite a ligação com o recetor Fc neonatal, retardando a degradação pelos lisossomas e, conseqüentemente, aumenta o tempo de semivida de Elocta® em comparação com o FVIII endógeno. Nos anos seguintes, surgiu Jivi®, um conjugado de FVIII com PEG, de modo a aumentar o seu tempo de semivida.

Em contraposição, NovoEight® foi o primeiro medicamento introduzido no mercado cujo domínio B do FVIII fora parcialmente eliminado ou truncado. Posteriormente, surgiram dois medicamentos biológicos: Afstyla®, em 2017, e Esperoct®, em 2019. É importante referir que Esperoct®, tal como o Jivi® referido no parágrafo anterior, apresenta uma estrutura peguilada.

3.1.2. Outros Fatores de Coagulação

O primeiro FIX recombinante, o Benefix®, obteve AIM europeu em 1997. Desde então, surgiram mais 3 biofármacos com este fator: Alprolix® com ligação do FIX ao domínio Fc da IgG humana, Idelvion® com ligação do FIX à albumina e Refixia® com FIX peguilado. A fusão da albumina humana com o FIX logo ao nível da construção do vetor recombinante permite que a proteína seja produzida como uma proteína de fusão, única e assegurando maior homogeneidade do produto, evitando a conjugação química.

Para além dos fatores de coagulação acima descritos, estão ainda disponíveis os fatores VIIa e XIII em Novoseven® e Novothirteen®, respetivamente. Novoseven® foi o primeiro fator de coagulação a obter AIM europeu, em 1996. Tem por base o fator VII ativado e é indicado no tratamento de vários tipos de hemofilia. Novothirteen® tem como princípio ativo a subunidade A do fator XIII e é utilizado na profilaxia prolongada da hemorragia em doentes com deficiência congénita deste fator.

3.2. Produtos baseados em anticorpos monoclonais

O sistema imunitário é uma rede complexa de células, tecidos e órgãos que protegem o organismo de doenças. É responsável por detetar e criar uma resposta imunitária a agentes patogénicos, como vírus, bactérias, fungos e parasitas, bem como identificar e destruir substâncias estranhas e células anormais que podem causar danos ao organismo. O sistema imunitário humano pode ser dividido em dois subsistemas: sistema imunitário inato e sistema imunitário adaptativo. O sistema imunitário inato é o mecanismo de defesa que já se encontra no organismo, desde a nascença. Integra o sistema complemento e células, sendo responsável por desencadear uma resposta imunitária não específica. O sistema imunitário adaptativo é o mecanismo de defesa que se desenvolve ao longo do tempo, à medida que aprende a reconhecer proteínas específicas ou outras moléculas na superfície de substâncias estranhas – antígenos. Integra células produtoras de imunoglobulinas ou anticorpos (linfócitos B), e células com recetores de membrana específicos para o antígeno (linfócitos T). Estas células são muito importantes para mediar uma resposta altamente específica e direcionada ao antígeno, caso o sistema imunitário inato não consiga eliminar, totalmente, a substância estranha. [22]

Os anticorpos produzidos pelos linfócitos B são glicoproteínas presentes no sangue e fluidos tecidulares, com o propósito de identificar e neutralizar a substância transportadora do antígeno específico para o qual foram criados. São divididos em cinco classes (isótipos), consoante o tipo de cadeia pesada que apresentam na sua estrutura. Estas classes podem ainda ser divididas em subclasses. Na estrutura de um anticorpo estão presentes pares de cadeias pesadas e leves. As cadeias pesadas possuem propriedades efetoras e são compostas por um domínio variável e três domínios constantes. As cadeias leves são responsáveis pelo reconhecimento do antígeno e contêm um domínio variável e um domínio constante. Dentro dos isótipos existentes no corpo humano, a Imunoglobulina G (IgG) é o mais comum. É, também, o maior alvo de pesquisa para o desenvolvimento de mAbs, dado que este tipo de Imunoglobulina reage com várias células do sistema imunitário (células *Natural Killer* (CNK), neutrófilos, monócitos, células dendríticas e eosinófilos), para mediar funções especializadas, de que são exemplo, a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) e a citotoxicidade dependente de complemento (CDC). As subclasses da IgG são distinguidas com base na capacidade de facilitar essas funções: IgG1 e IgG3 são capazes de induzir ADCC e CDC, enquanto IgG2 e IgG4 não. [23-25]

A estrutura da IgG pode ser dividida em duas regiões: Fragmento Cristalizável (Fc) e Fragmento de Ligação ao Antígeno (Fab). A região Fc é constituída por dois fragmentos proteicos idênticos, ambos com dois domínios constantes e a região Fab é constituída por

um domínio constante e um domínio variável, tanto da cadeia leve como da cadeia pesada. (Figura 6). [23, 24]

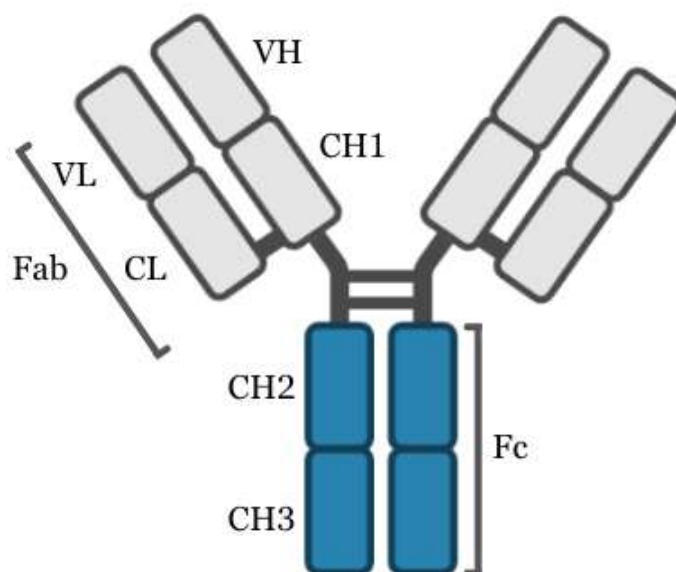


Figura 6 - Estrutura geral do anticorpo: Imunoglobulina G (IgG). Adaptado de 24. VH, domínio variável da cadeia pesada; CHx, domínios constantes da cadeia pesada; VL, domínio variável da cadeia leve; CL, domínio constante da cadeia leve; Fab, fragmento de ligação ao antígeno.

Normalmente, a resposta imunitária a um agente patogénico ou antígeno é de natureza policlonal, ou seja, linhas diferentes de linfócitos B produzem anticorpos para uma zona diferente do antígeno. Como resultado, os anticorpos policlonais diferem entre si o que impossibilita a produção de lotes iguais de uma molécula terapêutica. No entanto, em 1975, Kohler e Milstein descreveram pela primeira vez, a produção, *in vitro*, de uma população de anticorpos homogénea, os mAbs, através da tecnologia do hibridoma, uma tecnologia que recorre à fusão de linfócitos B do baço de rato com células de mieloma altamente proliferativas. [23, 24]

Os mAbs murinos, (sufixo: -omab), têm como principais desvantagens poderem induzir uma resposta imunitária do próprio organismo contra si e despoletarem reações alérgicas. Para superar a imunogenicidade inerente dos mAbs murinos, foram desenvolvidos anticorpos quiméricos, (sufixo: -ximab), resultando em moléculas que são, aproximadamente, 65% de origem humana. Posteriormente, foram desenvolvidos os mAbs humanizados, (sufixo: -zumabe), com origem 95% humana. Seguiram-se, por fim, os mAbs totalmente humanos, (sufixo: -umab) (Figura 7). [23, 24]

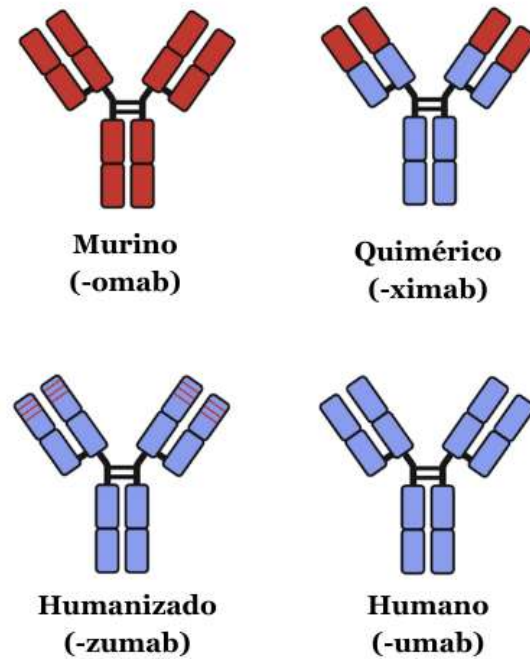


Figura 7 - Tipos de anticorpos monoclonais e nomenclatura. Adaptado de 24.
Os mAbs terapêuticos podem ser murinos (sufixo: -omab), quiméricos (sufixo: -ximab), humanizados (sufixo: -zumab) ou totalmente humanos (sufixo: -umab).

Embora a maior percentagem de carácter humano no mAb se possa correlacionar com uma resposta imunitária não desejada, um anticorpo totalmente humano pode ser imunogénico, o que pode levar algumas empresas a ponderar a humanização total do seu produto, visto que o processo de humanização do anticorpo pode ser um processo trabalhoso e dispendioso. [23, 24]

O desenvolvimento de tecnologia de manipulação estrutural do anticorpo permitiu a introdução de características desejadas a nível funcional, farmacocinético e farmacodinâmico. Para tal, desenvolveram-se alguns derivados do formato de mAb como fragmentos de anticorpos, anticorpos biespecíficos (BsAbs) e CAFs.

A principal diferença entre fragmentos de anticorpos e anticorpos completos é o seu tamanho molecular, sendo a IgG reduzida para um terço do seu tamanho, no caso de Fabs, e mais ainda para fragmentos menores. Um exemplo de fragmento de anticorpo menor que o Fab é o fragmento de cadeia única variável ou nanocorpo (scFv), que tem cerca de metade do tamanho do Fab e representa a menor proteína que retém as regiões variáveis nativas de um anticorpo humano (Figura 8). O tamanho diminuto dos fragmentos aumenta a taxa de difusão nos tecidos, permitindo uma penetração mais eficiente, mas, por outro lado, são eliminados mais rapidamente. Além disso, podem ter vantagens no

processo de produção, uma vez que têm menos componentes que o anticorpo completo. A ausência da região Fc pode ser vantajosa para situações que requerem ligação do antígeno sem que haja uma resposta imune, como é o caso de testes de diagnóstico, ou para o tratamento de patologias que não beneficiam deste domínio. [23]

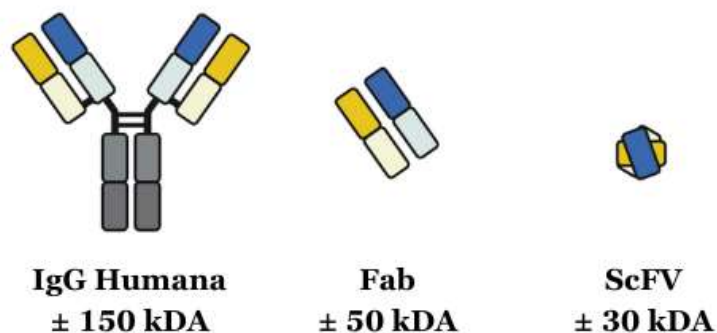


Figura 8 - Exemplos de estruturas de fragmentos de anticorpo. Adaptado de 23.
IgG, imunoglobulina G; Fab, fragmento de ligação ao antígeno; scFV, fragmento de cadeia única variável.

Os BsAbs são um tipo de molécula terapêutica capaz de se ligar a dois alvos. Ao contrário dos mAbs convencionais, que normalmente se ligam a um único alvo, os BsAbs podem envolver dois antígenos ou recetores distintos, o que pode levar a uma variedade de benefícios terapêuticos. Podem ser divididos em duas classes: os que possuem a região Fc e os que não a possuem (Figura 9). A ausência desta região confere alta difusão e penetração tecidual, mas depuração rápida e falta de função. [23, 24]

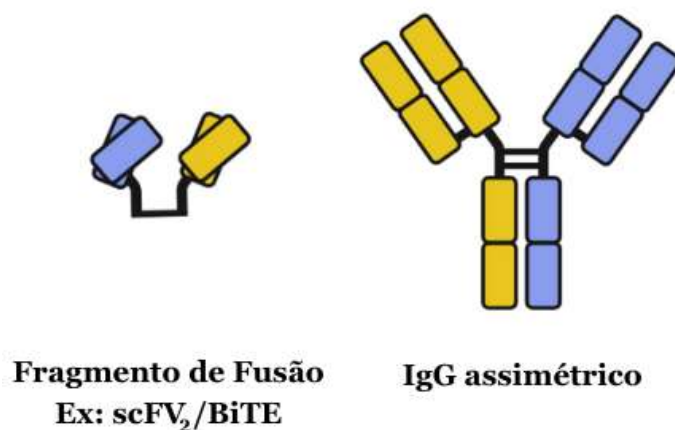


Figura 9 - Tipos de estruturas de anticorpos biespecíficos. Adaptado de 23.
BiTE, anticorpos monoclonais biespecíficos de células T; scFV₂, fusão genética de domínios de anticorpos.

Dentro desta categoria, existem os anticorpos monoclonais biespecíficos de células T (BiTE), uma estrutura constituída pela fusão de dois fragmentos variáveis de cadeia única

(domínios scFv) de anticorpo, em que um fragmento é projetado para se ligar ao recetor de superfície CD3 das células T citotóxicas, enquanto o outro se liga a um antígeno tumoral de superfície associado a um tipo de célula cancerígena. O mecanismo de ação dos BiTE consiste na aproximação dos linfócitos T às células cancerígenas alvo, desencadeando a sua lise. [26]

O CAF combina um mAb, com especificidade para um antígeno específico do tumor com nenhuma ou baixa expressão em tecidos normais, com um produto químico citotóxico altamente potente. O seu mecanismo de ação consiste na libertação da citotoxina, quando o mAb está ligado ou é internalizado por uma célula cancerígena alvo. É um derivado de mAb de grande interesse, devido ao sucesso relativamente limitado da monoterapia com mAb em oncologia (Figura 10). [24]

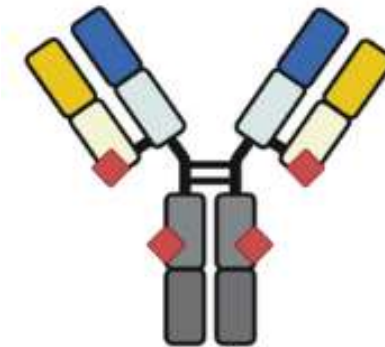


Figura 10 - Conjugado Anticorpo-Fármaco. Adaptado de 23.

Atualmente, existem 97 produtos baseados em mAbs comercializados em Portugal, distribuindo-se em 78 mAbs, 7 CAFs, 6 fragmentos de mAb, 5 BsAbs e 1 associação de dois mAbs (Tabela 3). Destes 97 produtos, 25 são biossimilares, (Tabela 1), e 2 mAbs partilham a mesma substância ativa nos medicamentos Xgeva® e Prolia® (denosumab). A associação de dois mAbs resultou de 2 que já se encontravam no mercado, por isso em Portugal, são comercializadas 70 substâncias ativas diferentes baseadas em mAbs.

Tabela 3 - Produtos baseados em mAbs comercializados em Portugal.

Produto	Caraterísticas	Indicação Terapêutica	Data AIM
VABYSMO® (Faricimab)	mAb humanizado biespecífico - Tipo: IgG1 - Alvo: Ang-2 e FCEV - Produção: CHO	Complicações da Diabetes, Degeneração Macular Húmida, Edema Macular	09/2022

Medicamentos Biológicos em Portugal: Avaliação da Posição do País no Mercado Europeu

Tecvayli® (Teclistamab)	mAb humanizado biespecífico de células T (BiTE) - Tipo: IgG4 - Alvo: BCMA das células B e CD3 das células T - Produção: CHO	Mieloma Múltiplo	08/2022
Saphnelo® (Anifrolumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: IFNAR1 - Produção: NSo	Lupus Eritematoso Sistémico	02/2022
Rybrevant® (Amivantamab)	mAb humano biespecífico - Tipo: IgG1 - Alvo: EGFR e MET - Produção: CHO	Cancro do Pulmão de não pequenas Células (CPNPC)	12/2021
Trodelyv® (Sacituzumab govitecano)	CAF (mAb humanizado + inibidor da topoisomerase I) - Tipo: IgG1 - Alvo: Trop-2 - Produção: SP2/o	Neoplasias Mamárias	11/2021
Kesimpta® (Ofatumumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: CD20 - Produção: NSo	Esclerose Múltipla	03/2021
Enhertu® (Trastuzumab deruxtecano)	CAF (mAb humanizado + inibidor da topoisomerase I) - Tipo: IgG1 - Alvo: HER2 - Produção: CHO	Neoplasias Mamárias	01/2021
Phesgo® (Pertuzumab + Trastuzumab)	mAbs humanizados - Tipo: IgG1 - Alvo: HER2 - Produção: CHO	Neoplasias Mamárias	12/2020
Sarclisa® (Isatuximab)	mAb quimérico - Tipo: IgG1 - Alvo: CD38 - Produção: CHO	Mieloma Múltiplo	05/2020
Beovu® (Brolucizumab)	Nanocorpo humanizado - Tipo: scFv - Alvo: FCEV - Produção: <i>E. coli</i>	Degeneração Macular Húmida	02/2020
Polivy® (Polatuzumab vedotina)	CAF (mAb humanizado e agente antimitótico) - Tipo: IgG1 - Alvo: CD79b - Produção: CHO	Linfoma de Células B	01/2020
Libtayo® (Cemiplimab)	mAb humano - Tipo: IgG4 - Alvo: PD-1 - Produção: CHO	Carcinoma de Células Escamosas	06/2019
Skyrizi® (Risancizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-23 - Produção: CHO	Artrite Psoriática (AP), Psoríase	04/2019

Ajovy® (Fremanezumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG2 - Alvo: CGRP - Produção: CHO	Enxaqueca	03/2019
Takhzyro® (Lanadelumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: Calicreína - Produção: CHO	Angioedema Hereditário	11/2018
Emgality® (Galcanezumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG4 - Alvo: CGRP - Produção: CHO	Enxaqueca	11/2018
Imfinzi® (Durvalumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: PD-L1 - Produção: CHO	CPNPC	09/2018
Ilumetri® (Tildracizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-23 - Produção: CHO	Psoríase	09/2018
Cablivi® (Caplacizumab)	Nanocorpo humanizado bivalente - Tipo: scFv - Alvo: Fator von Willebrand - Produção: <i>E. coli</i>	Púrpura Trombocitopénica Trombótica	08/2018
Aimovig® (Erenumab)	mAb humano - Tipo: IgG2 - Alvo: Recetor do CGRP - Produção: CHO	Enxaqueca	07/2018
Mylotarg® (Gemtuzumab ozogamicina)	CAF (mAb humanizado do tipo + agente citotóxico) - Tipo: IgG4 - Alvo: CD33 - Produção: NSo	Leucemia Mieloide Aguda	04/2018
Hemlibra® (Emicizumab)	mAb humanizado biespecífico - Tipo: IgG4 - Alvo: Fator IX ativado e Fator X - Produção: CHO	Hemofilia A	02/2018
Crysvita® (Burosumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: FGF23 - Produção: CHO	Raquitismo Hipofosfatémico	02/2018
Fasenra® (Benralizumab)	mAb humanizado afucosilado - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-5R α - Produção: CHO	Asma	01/2018
Ocrevus® (Ocrelizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: CD20 - Produção: CHO	Esclerose Múltipla	01/2018
Tremfya® (Guselcumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-23 - Produção: CHO	Psoríase	11/2017

Medicamentos Biológicos em Portugal: Avaliação da Posição do País no Mercado Europeu

Dupixent® (Dupilumab)	mAb humano - Tipo: IgG4 - Alvo: IL-4/IL-13 - Produção: CHO	Dermatite Atópica	09/2017
Tecentriq® (Atezolizumab)	mAb humanizado com alteração no domínio Fc - Tipo: IgG1 - Alvo: PD-L1 - Produção: CHO	Carcinoma de Células de Transição, CPNPC, Neoplasias Urológicas, Mamárias	09/2017
Bavencio® (Avelumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: PD-L1 - Produção: CHO	Tumores Neuroendócrinos	09/2017
Kyntheum® (Brodalumab)	mAb humano - Tipo: IgG2 - Alvo: IL-17A - Produção: CHO	Psoríase	07/2017
Besponsa® (Inotuzumab ozogamicina)	CAF (mAb humanizado do tipo + agente citotóxico) - Tipo: IgG4 - Alvo: CD22 - Produção: CHO	Leucemia Linfoblástica Aguda	06/2017
Cinqaero® (Reslizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG4 - Alvo: IL-5 - Produção: NSo	Asma	08/2016
Darzalex® (Daratumumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: CD38 - Produção: CHO	Mieloma Múltiplo	05/2016
Taltz® (Ixecizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG4 - Alvo: IL-17A - Produção: CHO	Psoríase	04/2016
Nucala® (Mepolizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-5 - Produção: CHO	Asma	12/2015
Blincyto® (Blinatumomab)	mAb biespecífico de células T (BiTE) - Tipo: BiTE - Alvo: CD19 das células B e CD3 das células T - Produção: CHO	Leucemia Linfoblástica Aguda	11/2015
Praxbind® (Idarucizumab)	Fab humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: Dabigatrano - Produção: CHO	Hemorragia	11/2015
Repatha® (Evolocumab)	mAb humano - Tipo: IgG2 - Alvo: PCSK-9 - Produção: CHO	Dislipidemias, Hipercolesterolemia	07/2015

Keytruda® (Pembrolizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG4 - Alvo: PD-1 - Produção: CHO	Carcinoma Espinocelular de Cabeça e Pescoço, CPNPC, Carcinoma de Células Renais (CCR), Carcinoma de Células de Transição, Doença de Hodgkin, Melanoma, Neoplasias Urológicas, Neoplasias do Endométrio	07/2015
Opdivo® (Nivolumab)	mAb humano - Tipo: IgG4 - Alvo: PD-1 - Produção: CHO	Carcinoma Espinocelular de Cabeça e Pescoço, CPNPC, CCR, Carcinoma de Células de Transição, Doença de Hodgkin, Melanoma, Mesotelioma, Neoplasias Colorretais, Neoplasias Urológicas	06/2015
Cosentyx® (Secucinumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-17A - Produção: CHO	AP, Espondilite Anquilosante, Psoríase	01/2015
Cyramza® (Ramucirumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: Recetor 2 do FCEV - Produção: NSo	Neoplasias Estomacais	12/2014
Gazyvaro® (Obinutuzumab)	mAb humanizado glicosilado - Tipo: IgG1 - Alvo: CD20 de tipo II - Produção: CHO	Leucemia Linfocítica Crónica	07/2014
Sylvant® (Siltuximab)	mAb quimérico - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-6 - Produção: CHO	Doença de Castleman	05/2014
Entyvio® (Vedolizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: Integrina $\alpha 4\beta 7$ - Produção: CHO	Colite Ulcerosa, Doença de Crohn	05/2014
Kadcyla® (Trastuzumab emtansina)	CAF (mAb humanizado + agente citotóxico) - Tipo: IgG1 - Alvo: HER2 - Produção: CHO	Neoplasias Mamárias	11/2013
Lemtrada® (Alemtuzumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: CD52 - Produção: CHO	Esclerose Múltipla	09/2013
Perjeta® (Pertuzumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: HER2 - Produção: CHO	Neoplasias Mamárias	03/2013
Adcetris® (Brentuximab vedotina)	CAF (mAb quimérico do tipo e agente antimicrotúbulo) - Tipo: IgG1 - Alvo: CD30 - Produção: CHO	Doença de Hodgkin, Linfoma Não-Hodgkin	10/2012

Benlysta® (Belimumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: BAFF - Produção: CHO	Lupus Eritematoso Sistémico	07/2011
Xgeva® e Prolia® (Denosumab)	mAb humano - Tipo: IgG2 - Alvo: RANKL - Produção: CHO	Reabsorção Óssea, Osteoporose pós-menopausa	Xgeva® 07/2011 Prolia® 05/2010
Yervoy® (Ipilimumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: CTLA-4 - Produção: CHO	CCR, CPNPC, Melanoma, Mesotelioma Maligno; Neoplasias Colorretais	07/2011
Scintimun® (Besilesomab)	mAb murino - Tipo: IgG1 - Alvo: NCA95 - Produção: Sp2/o	Diagnóstico de Patologias Ósseas	01/2010
Ilaris® (Canacinumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-1 - Produção: SP2/o	Artrite Reumatóide (AR), Gota, Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina	10/2009
Cimzia® (Certolizumab pegol)	Fab humanizado peguilado - Tipo: Fab - Alvo: TNF- α - Produção: <i>E. coli</i>	AR	10/2009
Simponi® (Golimumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: TNF- α - Produção: SP2/o	AP, AR, Colite Ulcerosa, Espondilite Anquilosante	10/2009
Roactemra® (Tocilizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-6 - Produção: CHO	Arterite de Células Gigantes, AR, Síndrome de Liberação de Citocina, Tratamento da COVID-19	01/2009
Stelara® (Ustekinumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-12 e IL-23 - Produção: SP2/o	AP, Colite Ulcerosa, Doença de Crohn, Psoríase	01/2009
Vectibix® (Panitumumab)	mAb humano - Tipo: IgG2 - Alvo: EGFR - Produção: CHO	Neoplasias Colorretais	12/2007
Soliris® (Eculizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG2/4 - Alvo: Proteína C5 do Sistema Complemento - Produção: NSo	Hemoglobinúria Paroxística	06/2007
Lucentis® (Ranibizumab) Biossimilares: - Ximluci® (11/2022)	Fab humanizado - Tipo: Fab - Alvo: FCEV - Produção: <i>E. coli</i>	Complicações da Diabetes, Degeneração Macular Húmida, Edema Macular, Retinopatia diabética	01/2007
Tysabri® (Natalizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG4 - Alvo: Integrina α 4 - Produção: NSo	Esclerose Múltipla	06/2006

Xolair[®] (Omalizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: IgE - Produção: CHO	Asma alérgica, Rinossinusite Crónica com Polipose Nasal	10/2005
Avastin[®] (Bevacizumab) Biossimilares: - Mvasi[®] (01/2018) - Zirabev[®] (02/2019) - Oyavas[®] (03/2021) - Alymsys[®] (03/2021) - Vegzelma[®] (08/2022)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: FCEV - Produção CHO	CCR, CPNPC, Neoplasias do Colo do Útero, Colorretais, Mamárias, dos Ovários, Peritoneais, das Trompas de Falópio	01/2005
Erbitux[®] (Cetuximab)	mAb quimérico - Tipo: IgG1 - Alvo: EGFR - Produção: SP2/o	Neoplasias de Cabeça e Pescoço, Neoplasias Colorretais	06/2004
Humira[®] (Adalimumab) Biossimilares: - Amgevita[®] (03/2017) - Imraldi[®] (08/2017) - Hyrimoz[®] (07/2018) - Hulio[®] (09/2018) - Idacio[®] (04/2019) - Yuflyma[®] (02/2021)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: TNF- α - Produção: CHO	Artrite, AP, AR, Colite Ulcerosa, Doença de Crohn, Espondilartrite Axial, Hidradenite Supurativa, Psoríase, Uveíte	09/2003
Herceptin[®] (Trastuzumab) Biossimilares: - Ontruzant[®] (11/2017) - Herzuma[®] (02/2018) - Kanjinti[®] (05/2018) - Trazimera[®] (07/2018) - Ogivri[®] (12/2018) - Zercepac[®] (07/2020)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: HER2 - Produção: CHO	Neoplasias Estomacais, Neoplasias Mamárias	08/2000
Remicade[®] (Infliximab) Biossimilares: - Inflectra[®] (09/2013) - Remsima[®] (09/2013) - Flixabi[®] (05/2016) - Zessly[®] (05/2018)	mAb quimérico - Tipo: IgG1 - Alvo: TNF- α - Produção: SP2/o (Flixabi[®] e Zessly[®] em CHO)	AP, AR, Colite Ulcerosa, Doença de Crohn, Espondilite Anquilosante, Psoríase	08/1999
Synagis[®] (Palivizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: Proteína F do Vírus Sincicial Respiratório - Produção: NSo	Infeções por Vírus Sincicial Respiratório	08/1999
Simulect[®] (Basiliximab)	mAb quimérico - Tipo: IgG1 - Alvo: CD25 - Produção: Linha Celular de Mieloma Murino	Profilaxia da rejeição aguda de órgãos na transplantação renal	10/1998

Mabthera® (Rituximab)	mAb quimérico	AR, Granulomatose com Poliangite, Leucemia	06/1998
Biossimilares:	- Tipo: IgG1	Linfocítica Crónica, Linfoma	
- Truxima® (02/2017)	- Alvo: CD20 de tipo I	não-Hodgkin, Pênfigo	
- Rixathon® (06/2017)	- Produção: CHO	Vulgar, Poliangite Microscópica	
- Ruxience® (04/2020)			

Os dados foram recolhidos de várias fontes (<https://www.ema.europa.eu/pt>, <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>). AIM, autorização de introdução no mercado; Ang-2, angiopoetina-2; BAFF, proteína humana solúvel estimuladora dos linfócitos b, BCMA, antígeno de maturação das células b; CAF, conjugado anticorpo-fármaco; CD, *cluster* de diferenciação; CGRP, péptido relacionado com o gene da calcitonina; CHO, célula de ovário de hamster chinês; COVID-19, doença do coronavírus 2019; CTLA-4, antígeno 4 do linfócito t citotóxico; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; Fab, fragmento de ligação ao antígeno; Fc, fragmento cristalizável; FCEV, fator de crescimento endotelial vascular; FGF23, fator de crescimento do fibroblasto-23; HER2, recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2; IFNAR1, subunidade 1 do recetor de interferão tipo I; IgE, imunoglobulina E; IgG, imunoglobulina G; IL, interleucina; mAb, anticorpo monoclonal; MET, transição epitelial-mesenquimal; NCA95, antígeno não-específico de reatividade cruzada 95; NSO, células do mieloma de camundongo; PCSK-9, pró-proteína convertase subtilisina/queixina de tipo 9; PD-1, proteína de morte celular programada 1; PD-L1, ligante de morte programada 1; RANKL, ligando do recetor ativador nuclear kappa B; scFv, fragmento de cadeia única variável; SP2/o, linha não secretora ou sintetizadora de imunoglobulina derivada de uma linha celular criada pela fusão de uma célula de baço e do mieloma de camundongo; Trop-2, antígeno 2 da superfície celular trofoblástica.

Embora grande parte dos mAbs comercializados sejam globalmente aplicados nas áreas da oncologia e da imunologia, as propriedades dos anticorpos têm sido estudadas para outras indicações terapêuticas, como dislipidemia e enxaqueca. O conhecimento do alvo/antígeno a alcançar para tratar ou parar a progressão de uma doença é um dos marcos principais para a projeção de um anticorpo ou de um derivado deste. Com a investigação nos ramos da fisiopatologia e da infeção cada vez mais apoiados na descoberta dos mecanismos da doença, novos alvos poderão ser encontrados para seguidamente projetar um medicamento biológico para um possível tratamento. [1, 23]

Em Portugal estão disponíveis mAbs ou derivados de mAbs para 43 antígenos diferentes, consoante a indicação terapêutica do medicamento biológico. As patologias oncológicas e patologias inflamatórias apresentam 16 antígenos cada, dislipidemias, enxaqueca, infeção e retinopatias têm 1 antígeno cada, patologias ósseas e patologias sanguíneas com 3 e 4 antígenos, respetivamente (Anexo IV). Para além destes 43 antígenos, 2 alvos, não incluídos neste grupo devido à multiespecificidade do biofármaco, são também projetados.

Produtos baseados em mAbs utilizados no tratamento de patologias oncológicas

Estão disponíveis, em Portugal, produtos baseados em mAbs para 16 antígenos diferentes associados à patogénese tumoral (Tabela 4). No tratamento de patologias oncológicas, os mAbs exercem as suas funções em antígenos específicos que estão presentes na superfície das células cancerígenas ou em alvos dos constituintes do microambiente tumoral. Uma vez ligados a essas proteínas, os mAbs possuem a capacidade de atuar por meio de

mecanismos efetores diretos (indução da morte celular) e/ou indiretos (manipulação das células do sistema imunitário). Os mecanismos diretos incluem bloqueio da transdução de sinal, entrega de cargas citotóxicas e indução da morte celular. Por sua vez, os mecanismos indiretos incluem CDC, ADCC e Fagocitose Celular Dependente de Anticorpos (ADCP). [27, 28]

Dentro das neoplasias malignas, as neoplasias hematológicas, como por exemplo, leucemias e linfomas, são mais fáceis de direcionar com terapias de mAb, porque a eficácia terapêutica pode ser alcançada em doses mais baixas e os alvos terapêuticos conhecidos são quase exclusivamente expressos em células relacionadas a este grupo de doenças. O primeiro mAb a ser aprovado para uma neoplasia hematológica, o Mabthera® (rituximab), tem como alvo uma proteína que é expressa na superfície das células B, a CD20 (*cluster* de diferenciação 20). Os mecanismos de lise celular mediada pelas funções efetoras integram CDC, ADCC e apoptose. [23,25, 27]

O sucesso no tratamento direcionado para o alvo molecular CD20 repercute-se não só no número de biossimilares de Mabthera®, como também no nível de investigação e investimento de outras empresas biofarmacêuticas para a projeção de medicamentos biológicos com o mesmo alvo terapêutico. Além disso, CD20 é também alvo para o tratamento de patologias inflamatórias, como esclerose múltipla e artrite reumatóide. Exemplos de outros medicamentos biológicos que tenham como alvo o CD20 e que estão disponíveis em Portugal são: Gazyvaro® (obinutuzumab), Kesimpta® (ofatumumab) e Ocrevus® (ocrelizumab). Gazyvaro® é um mAb glicosilado na região Fc, o que lhe confere maior afinidade para os recetores das células efetoras em comparação com mAbs não submetidos a glicoengenharia. Kesimpta® tem a particularidade de poder ser administrado por via subcutânea, em caneta pré-cheia, o que possibilita uma interação gradual com as células B. Adicionalmente, tem maior eficácia que o rituximab, dado que medeia o CDC amplificado. Tanto Kesimpta® como Ocrevus® são indicados para a esclerose múltipla, apesar de ter CD20 como alvo. [25]

Os Darzalex® (daratumumab) e Sarclisa® (isatuximab) são dois mAbs indicados para o mieloma múltiplo, cujo alvo terapêutico é CD38. Embora ambos induzam morte celular via ADCC, ADCP e CDC, somente o Sarclisa® é capaz de induzir diretamente a apoptose em células de mieloma.

No caso dos Tecvayli® (teclistamab) e Blincyto® (blinatumomab), estes são dois BiTEs indicados para o tratamento de mieloma múltiplo e leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras, respetivamente. Como BiTEs, ambos visam o recetor CD3 expresso na

superfície das células T, uma vez que esta ligação irá aproximar estes leucócitos às células com o antígeno de maturação das células B (BCMA), em Tecvayli[®], e CD19, em Blincyto[®]. A utilização de BiTEs na terapêutica tem a vantagem considerável de demonstrar um maior efeito com doses mais baixas, visto que estes efetuam o direcionamento de células T citotóxicas para células tumorais, no microambiente tumoral. [25]

O Adcetris[®] (brentuximab vedotina) foi o primeiro CAF a ser aprovado para o linfoma de Hodgkin e linfoma anaplásico de células grandes sistémico. É direcionado para CD30 e contém o desestabilizador de microtúbulos monometil auristatina E. Devido à consistência na expressão deste alvo molecular, o Adcetris[®] é capaz de superar a resistência quimioterapêutica. [25, 28]

Outros CAFs disponíveis no mercado português para o tratamento de neoplasias hematológicas são Besponsa[®] (inotuzumab ozogamicina) e Polivy[®] (polatuzumab vedotina), ambos direcionados para células da linhagem B, e Mylotarg[®] (gemtuzumab ozogamicina), direcionado para células da linhagem mielóide.

Nos casos em que não existem antígenos específicos do cancro, a melhor abordagem é direcionar os mAbs para alvos superexpressos nas células cancerígenas em comparação com os tecidos normais. Exemplos destes alvos são os recetores do fator de crescimento epidérmico (EGFR), o recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e o antígeno 2 da superfície celular trofoblástica (Trop-2). O EGFR é superexpresso em muitos tumores sólidos, como neoplasias colorretais, mamárias e de cabeça e pescoço, enquanto o HER2 e o Trop-2 são superexpressos, principalmente, em carcinomas da mama. A interação natural com estes recetores promove a proliferação celular e a resistência à apoptose. [23, 25, 27] Assim, estão disponíveis no mercado 3 biofármacos que atuam por bloqueio das vias de sinalização do EGFR: 2 mAbs (Erbix[®] e Vectibix[®]) e 1 BsAb (Rybrevent[®]). Os 2 mAbs induzem a internalização do EGFR na célula, levando à inibição da angiogénese, migração celular e crescimento celular nos tumores sólidos. O Erbix[®] (cetuximab), para além de usar este mecanismo direto, também dirige as células efectoras imunitárias citotóxicas contra as células tumorais. No que concerne ao Vectibix[®] (panitumumab), como é uma IgG2, apenas atua por bloqueio da transdução de sinal, mas apresenta mais afinidade para EGFR. O Rybrevent[®] (amivantamab) atua em dois alvos, apresentando, portanto, mecanismos diretos e indiretos de destruição das células cancerígenas. [27]

Os exemplos de medicamentos biológicos disponíveis que inibem a sinalização da proteína HER2 consistem em 2 mAbs (Herceptin[®] e Perjeta[®]), 1 associação (Phesgo[®]) e 2 CAFs

(Enhertu[®] e Kadcyła[®]). Herceptin[®] (trastuzumab) e Perjeta[®] (pertuzumab) ligam-se a diferentes subdomínios de HER2, subdomínio IV e subdomínio II, respetivamente, podendo ser utilizados conjuntamente para aumentar a depuração de células tumorais. A associação destes dois produtos na terapia do cancro justificou a aprovação de Phesgo[®], que contém estas duas substâncias ativas na sua composição. Os CAFs comercializados em Portugal recorrem a trastuzumab para introduzir substâncias citotóxicas no interior das células superexpressas com HER2, sendo que em Enhertu[®] é usado um inibidor da topoisomerase I e em Kadcyła[®] é usado um inibidor dos microtúbulos DM1.

O Trodelvy[®] (sacituzumab govitecano) consiste numa conjugação de mAb humanizado com um inibidor da topoisomerase I e é o único biofármaco disponível no mercado português direcionado para Trop-2. Semelhante a Enhertu[®], depois de internalizada a substância citotóxica provoca morte celular por danos no ADN. [29]

Com exceção dos mAbs direcionados contra CD20, HER2 e EGFR, a maioria dos mAbs tem pouca atividade antitumoral em monoterapia, necessitando de outras substâncias para complementar a terapia oncológica. [25]

Certos mAbs modulam a resposta do sistema imunitário, bloqueando os pontos de verificação imunológicos (*checkpoints*). O bloqueio destes *checkpoints* aumenta a resposta imunitária contra as células cancerígenas, induzindo a morte celular. A ubiquidade destes antígenos possibilita a sua utilização no tratamento de melanoma e em vários outros tipos de neoplasias malignas. Exemplos de alvos disponíveis em Portugal que bloqueiam os *checkpoints* imunológicos são o antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4), o ligante de morte programada 1 (PDL1) e a proteína de morte celular programada 1 (PD1). [25, 27] O CTLA-4 modula a atividade das células T reguladoras responsáveis por controlar o número de células T efetoras. A inibição deste alvo por Yervoy[®] (ipilimumab) aumenta a razão entre células T efetoras e reguladoras, potenciando o ataque imunológico direto das células T efetoras contra as células tumorais. [25, 27]

O PDL1 liga-se à PD1 nas células T efetoras para impedir a resposta imunomediada antitumoral no microambiente do tumor. Estas proteínas imunoinibitórias são expressas em muitos tumores para evitar o reconhecimento imunológico. Uma estratégia desenvolvida para doenças oncológicas é a inibição destes alvos moleculares. [23] Os mAbs, cujo mecanismo de ação é a inibição de PD1, são Keytruda[®] (pembrolizumab), Libtayo[®] (cemiplimab) e Opdivo[®] (nivolumab). Já os mAbs que inibem o seu ligante são Tecentriq[®] (atezolizumab), Bavencio[®] (avelumab) e Imfinzi[®] (durvalumab). De salientar

que a inibição de PD1 condiciona não só o PD-L1, como também o ligante de morte programada 2.

Como a proliferação das células cancerígenas de tumores sólidos é altamente dependente da criação de novos vasos sanguíneos para fornecimento de nutrientes e oxigénio, foram projetados medicamentos biológicos direcionados para antigénios na neovasculatura, como o fator de crescimento endotelial vascular (FCEV), de modo a inibir a angiogénese. [27, 28] Os inibidores da angiogénese indicados para patologias oncológicas são Avastin® (bevacizumab) e o Cyramza® (ramucirumab). O Avastin® impede a ligação do FCEV aos seus recetores na superfície das células endoteliais. Por outro lado, o Cyramza® não atua no FCEV, mas sim no recetor a que o FCEV se liga. A ligação com este recetor inibe a principal via de mediação da angiogénese induzida pelo FCEV.

Tabela 4 - Produtos baseados em mAbs comercializados em Portugal para o tratamento de patologias oncológicas

Indicação terapêutica	Exemplo de antígeno	Produtos baseados em mAbs	
Patologias oncológicas	BCMA	Tecvayli® (Teclistamab) (BCMA x CD3)	
	CD19	Blinicyto® (Blinatumomab) (CD19 x CD3)	
	CD20		Gazyvaro® (Obinutuzumab)
			Kesimpta® (Ofatumumab)*
			Mabthera® (Rituximab)
			Ocrevus® (Ocrelizumab)*
			Besponsa® (Inotuzumab ozogamicina)
	CD22		
	CD30	Adcetris® (Brentuximab vedotina)	
	CD33	Mylotarg® (Gemtuzumab ozogamicina)	
	CD38		Darzalex® (Daratumumab)
			Sarclisa® (Isatuximab)
			Polivy® (Polatuzumab vedotina)
	CTLA4	Yervoy® (Ipilimumab)	
	EGFR		Erbix® (Cetuximab)
			Rybrevant® (Amivantamab) (EGFR x MET)
			Vectibix® (Panitumumab)
			Avastin® (Bevacizumab)
			Enhertu® (Trastuzumab deruxtecano)
	FCEV		
HER2		Herceptin® (Trastuzumab)	
		Kadcyla® (Trastuzumab emtansina)	
		Perjeta® (Pertuzumab)	
		Phesgo® (Pertuzumab + Trastuzumab)	
		Keytruda® (Pembrolizumab)	
PD1		Libtayo® (Cemiplimab)	
		Opdivo® (Nivolumab)	
		Tecentriq® (Atezolizumab)	
PDL1			
	Bavencio® (Avelumab)		

	Imfinzi® (Durvalumab)
Trop-2	Trodelvy® (Sacituzumab govitecano)
Recetor 2 do FCEV	Cyramza® (Ramucirumab)

Os dados foram recolhidos de várias fontes (<https://www.ema.europa.eu/pt>, <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>). BCMA, antigénio de maturação das células B; CD, *cluster* de diferenciação; CTLA4, antigénio 4 do linfócito T citotóxico; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; FCEV, fator de crescimento endotelial vascular; HER2, recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2; PD1, receptor-1 de morte celular programada; PDL1, ligando-1 de morte celular programada; Trop-2, antigénio 2 da superfície celular trofoblástica. *Indicação terapêutica diferente.

Produtos baseados em mAbs utilizados no tratamento de patologias inflamatórias

O processo inflamatório é uma resposta fisiológica complexa a infeções ou lesões teciduais, tendo como propósito proteger o organismo de estímulos e condições nocivas, eliminar patogénios e iniciar o processo de cicatrização. [30]

A inflamação tem início com a libertação de mediadores inflamatórios pelas células do tecido afetado. Os principais mediadores libertados são a histamina, as prostaglandinas, os eicosanoides, as citocinas e as quimiocinas. Em resposta aos mediadores inflamatórios, ocorre vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, o que permite maior fluxo de sangue para a área e extravasamento seletivo de proteínas plasmáticas e leucócitos para os tecidos extravasculares. Quando atingem o local, os leucócitos tornam-se ativados, seja por contato direto com patogénios ou pela ação de mediadores inflamatórios secretados por células do tecido. Dependendo do tipo de leucócito recrutado, a substância que despoletou a inflamação irá sofrer fagocitose ou irá receber conteúdo tóxico, como espécies reativas de oxigénio. Posteriormente, a inflamação diminui e começa a fase de reparação dos tecidos lesados. [30]

Embora a inflamação seja um processo benéfico destinado a eliminar a causa da lesão ou infeção e iniciar a reparação tecidual, a inflamação prolongada ou excessiva pode ser prejudicial e contribuir para o desenvolvimento e progressão de várias doenças. [30]

Podemos, assim, distinguir dois tipos de inflamação: inflamação aguda e inflamação crónica. A inflamação aguda caracteriza-se por ser uma reação imediata à lesão tecidual e de curta duração. Os neutrófilos são os leucócitos predominantes presentes no local afetado e, após a resposta inflamatória, os tecidos apresentam danos mínimos. A inflamação crónica caracteriza-se por ser uma reação persistente que pode desenvolver-se a partir de uma inflamação aguda não resolvida, infeção persistente, exposição prolongada a substâncias tóxicas ou doenças autoimunes. Os leucócitos prevalentes são os linfócitos e os macrófagos. A inflamação prolongada pode levar à perda da funcionalidade dos tecidos e consequente disfunção do órgão. A destruição do tecido e o desequilíbrio homeostático,

associado à constante atividade inflamatória, pode resultar em doenças respiratórias crónicas, como a asma, e em doenças autoimunes, como artrite reumatóide e esclerose múltipla. Na resposta autoimune, o sistema imunitário não consegue distinguir as próprias células de substâncias estranhas, reconhecendo-as como invasores estranhos que têm de ser eliminados. [30, 31]

Gerir a inflamação crónica e abordar as suas causas subjacentes é essencial para manter a saúde e o bem-estar geral. O tratamento de patologias inflamatórias visa controlar os sintomas, controlar a inflamação e suprimir a resposta imune anormal. Para tal, são recomendados medicamentos anti-inflamatórios, imunomoduladores e modificações no estilo de vida. Alguns produtos baseados em mAbs atuam como imunomoduladores ao regular a resposta inflamatória por meio da inibição da interação dos mediadores com os seus recetores e vice-versa. Um dos mecanismos de ação dos mAbs imunomoduladores é a inibição da sinalização de citocinas. Em Portugal, estão disponíveis 15 mAbs inibidores da sinalização das citocinas da família das ILs, 5 mAbs inibidores da sinalização das citocinas da família do fator de necrose tumoral e 1 mAb inibidor da família dos interferões. Outros mecanismos de ação de mAbs utilizados na redução da inflamação incluem a ligação à proteína de superfície CD52 dos linfócitos, como também a inibição da interação das integrinas de superfície de leucócitos, Imunoglobulina E (IgE) e proteína C5 do complemento com os seus recetores (Tabela 5).

O Ilaris® (canacinumab) neutraliza a atividade biológica da citocina pró-inflamatória IL-1 β ao bloquear a sua interação com os recetores IL-1, impossibilitando, desta forma, a produção *upstream* de mediadores inflamatórios. A citocina IL-1 β está presente em concentrações elevadas em vários tipos de artrite, como a gota e a doença de Still.

O Simulect® (basiliximab) inibe a proliferação de células T ao ligar-se à cadeia α do recetor da IL-2 (antigénio CD25) na superfície destas células. Ao impossibilitar a interação da IL-2 com este recetor, Simulect® diminui a resposta imunitária celular relacionada com a rejeição de transplantes entre indivíduos geneticamente diferentes de uma mesma espécie. Atualmente, basiliximab está indicado para a profilaxia da rejeição aguda de órgãos no transplante renal.

O Dupixent® (dupilumab) inibe a sinalização da IL-4 e da IL-13. Estas citocinas são as principais indutoras de doenças inflamatórias crónicas, como a dermatite atópica, a asma e a esofagite eosinofílica.

A IL-5 é a principal citocina responsável pela diferenciação, maturação, recrutamento, sobrevivência e ativação dos eosinófilos. A regulação dos níveis desta molécula constitui o principal objetivo no tratamento da asma eosinofílica grave, inadequadamente controlada com outros medicamentos. Existem 3 mAbs que atuam na inibição da sinalização da IL-5, sendo estes, Cinquaero® (reslizumab), Fasentra® (benralizumab) e Nucala® (mepolizumab). O Cinquaero® (reslizumab) é uma IgG4 que se liga especificamente à IL-5, impedindo a ligação com o seu recetor. Essa interação reduz a sobrevivência e a atividade dos eosinófilos. O Fasentra® e o Nucala® são IgG1 que, ao invés de se ligarem diretamente à IL-5, ligam-se ao recetor desta citocina na superfície dos eosinófilos e basófilos, conduzindo à apoptose destas células através de ADCC.

A IL-6 é uma citocina produzida por vários tipos de células do sistema imunitário e encontra-se envolvida em diversos processos fisiológicos, tais como, ativação das células T, indução de síntese de proteínas hepáticas de fase aguda, indução da secreção de imunoglobulinas e estimulação da hematopoiese. Os níveis elevados de IL-6 têm sido implicados na patogénese de doenças inflamatórias crónicas, como a arterite das células gigantes e os tumores benignos (p. ex.: doença de Castleman). Existem 2 mAbs que têm como mecanismo de ação a ligação da sua substância ativa com a IL-6, impedindo a ligação desta com os seus recetores e ligandos, o Sylvant® (siltuximab), usado em patologias oncológicas e o Roactemra® (tocilizumab), usado em patologias inflamatórias. De salientar que, para além das indicações terapêuticas para as quais foi autorizado em 2009, Roactemra® passou a ser também indicado para o tratamento da COVID-19 em doentes que necessitem de oxigénio suplementar ou de ventilação mecânica.

O Stelara® (ustecinumab) é um mAb que se liga à subunidade partilhada da proteína p40 da IL-12 e IL-23, impedindo a interação destes mediadores inflamatórios com os seus recetores. A IL-12 estimula a atividade das CNK e a diferenciação dos linfócitos T em células T auxiliares 1, enquanto a IL-23 induz a via das células T auxiliares 17. A sobreprodução de IL-12 e IL-23 tem sido associada a doenças inflamatórias, como a artrite psoriática, psoríase, doença de Crohn e colite ulcerosa.

A IL-17 é uma citocina que tem sido implicada na patogénese da psoríase, ao promover a proliferação e ativação de queratinócitos, bem como na patogénese da artrite psoriática e da espondiloartrite axial, devido ao elevado número de linfócitos produtores de citocinas da família IL-17 encontrados nestas doenças. Foi assim estabelecido que a inibição da sinalização da IL-17 poderá ser uma via de tratamento destas patologias. Os mAbs disponíveis em Portugal que são direcionados para a sinalização da família IL-17 são o Cosentyx® (secucinumab), o Kyntheum® (brodalumab) e o Taltz® (ixecizumab). O

Cosentyx® (IgG1) e Taltz® (IgG4) ligam-se à IL-17A, prevenindo a libertação de mediadores inflamatórios ao impedir a ligação ao seu recetor, já o Kyntheum® (IgG2) tem um mecanismo de ação semelhante, só que, em vez de se ligar à IL-17A, liga-se ao seu recetor.

Semelhante à IL-17, a IL-23 também se encontra em níveis elevados na pele de doentes com psoríase. Existem 3 mAbs IgG1 disponíveis no mercado português, o Ilumetri® (tildracizumab), o Skyrizi® (risancizumab) e o Tremfya® (guselcumab), sendo que todos se ligam à IL-23, impedindo a sua bioatividade.

O Saphnelo® (anifrolumab) é um mAb que inibe a bioatividade da citocina interferão tipo I ao ligar-se à subunidade 1 do recetor de interferão tipo I (IFNAR1). A inibição da atividade desta citocina bloqueia a diferenciação das células plasmáticas e restaura o equilíbrio entre a imunidade adaptativa e inata, que se encontra desregulado no lúpus eritematoso sistémico.

O Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) é o mediador inflamatório principal da superfamília de citocinas do TNF. Regula diversas funções celulares, desde a apoptose à expressão de moléculas de adesão das células endoteliais responsáveis pela migração leucocitária. Os níveis de TNF- α encontram-se elevados nas articulações de doentes com artrite reumatoide, os quais se correlacionam com o agravamento da doença. De momento, existem 3 mAbs e 1 Fab peguado disponíveis em Portugal, o Humira® (adalimumab), o Remicade® (infliximab), o Simponi® (golimumab) e o Cimzia® (certolizumab pegol). Todos estes produtos ligam-se especificamente ao TNF- α transmembranar e ao TNF- α solúvel, neutralizando a sua função biológica de interação com os seus recetores. De realçar que, como o Fab Cimzia® não tem a região Fc, não atua através de ADCC nem CDC.

O Benlysta® (belimumab) bloqueia a interação da Proteína Humana Solúvel Estimuladora dos Linfócitos B (BAFF) com o seu recetor nas células B, reduzindo a diferenciação das células B em células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas. Em patologias como o lúpus eritematoso sistémico, os níveis de BAFF estão elevados.

Outro modo de combater a inflamação é impedir que os leucócitos migrem para os tecidos inflamados. As integrinas são proteínas presentes na superfície de leucócitos que se ligam às proteínas de adesão das células endoteliais responsáveis por iniciar o processo de transmigração de leucócitos para o local de inflamação. Existem dois mAbs que bloqueiam a interação das integrinas dos leucócitos com as respetivas proteínas de adesão, o Tysabri®

(natalizumab) e o Entyvio® (vedolizumab). O Tysabri® inibe a ação da integrina $\alpha 4\beta 1$, enquanto o Entyvio® inibe a atividade da integrina $\alpha 4\beta 7$. Estas integrinas são específicas para recetores localizados em diferentes órgãos no corpo. A integrina $\alpha 4\beta 1$ interage com as proteínas de adesão dos vasos sanguíneos do cérebro e a perturbação desta interação pode reduzir a progressão da esclerose múltipla. Por outro lado, a integrina $\alpha 4\beta 7$ interage nos vasos sanguíneos do intestino, sendo um alvo para a redução da inflamação na colite ulcerosa e na doença de Crohn.

O Lemtrada® (alemtuzumab) é um mAb que tem como alvo a glicoproteína de superfície celular CD52 presente nos linfócitos T (CD3+) e nos B (CD19+) e, em níveis mais baixos, nas CNK, nos monócitos e nos macrófagos. O Lemtrada® provoca lise celular através de ADCC e CDC. O mecanismo pelo qual alemtuzumab atua na esclerose múltipla não é bem compreendido, mas pensa-se que a eliminação e a repopulação das células B e das células T tenham um papel importante na redução da progressão da doença.

O Xolair® (omalizumab) foi projetado para se ligar seletivamente à IgE, reduzindo, assim, a quantidade de IgE livre disponível para despoletar a cascata alérgica. A inflamação mediada pela IgE é um dos principais mecanismos da patogénese da asma alérgica e da rinosinusite crónica com polipose nasal.

O Soliris® (eculizumab) é uma IgG2/4 (IgG2 com 4 resíduos de aminoácidos derivados de IgG4) dirigido para a proteína humana C5 do complemento, inibindo a ativação do complemento terminal. A ativação desregulada do complemento terminal e a consequente hemólise intravascular estão presentes na hemoglobinúria paroxística. [32]

Tabela 5 - Produtos baseados em mAbs comercializados em Portugal para o tratamento de patologias inflamatórias

Indicação terapêutica	Exemplo de antígeno	Produtos baseados em mAbs	
Patologias inflamatórias	BAFF	Benlysta® (Belimumab)	
	CD25	Simulect® (Basiliximab)	
	CD52	Lemtrada® (Alemtuzumab)	
	IFNAR1	Saphnelo® (Anifrolumab)	
	IgE	Xolair® (Omalizumab)	
	IL-1	Ilaris® (Canacinumab)	
	IL-4	Dupixent® (Dupilumab) (IL-4/13)	
	IL-5		Cinquaero® (Reslizumab)
			Fasenra® (Benralizumab)
			Nucala® (Mepolizumab)
	IL-6		Sylvant® (Siltuximab)*
			Roactemra® (Tocilizumab)
IL-12		Stelara® (Ustekinumab) (IL-12/23)	

IL-17A	Cosentyx® (Secucinumab) Kyntheum® (Brodalumab) Taltz® (Ixecizumab)
IL-23	Tremfya® (Guselcumab) Ilumetri® (Tildracizumab) Skyrizi® (Risancizumab)
Integrina $\alpha 4\beta 1$	Tysabri® (Natalizumab)
Integrina $\alpha 4\beta 7$	Entyvio® (Vedolizumab)
Proteína C5 do SC	Soliris® (Eculizumab)
TNF- α	Cimzia® (Certolizumab pegol) Humira® (Adalimumab) Remicade® (Infliximab) Simponi® (Golimumab)

Os dados foram recolhidos de várias fontes (<https://www.ema.europa.eu/pt>, <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>). BAFF, proteína humana solúvel estimuladora dos linfócitos B; CD, *cluster* de diferenciação; IFNAR1, subunidade 1 do recetor de interferão tipo I; Ig, imunoglobulina; IL, interleucina; TNF- α , fator de necrose tumoral α . *Indicação terapêutica diferente.

Produtos baseados em mAbs utilizados no tratamento de dislipidemias

O colesterol de lipoproteína de baixa densidade (C-LDL) é um tipo de colesterol frequentemente chamado de colesterol "mau". Os níveis séricos elevados de C-LDL são um fator de risco para doenças cardiovasculares, dado que existe uma grande probabilidade deste tipo de colesterol se acumular nas artérias, aumentando o risco de enfarte do miocárdio ou de acidente vascular cerebral. Os hepatócitos contêm recetores específicos de C-LDL responsáveis por removê-lo da corrente sanguínea. Estes recetores são regulados pela pró-proteína convertase subtilisina/quexina de tipo 9 (PCSK-9). A inibição de PCSK-9 por Repatha® (evolocumab) resulta no aumento do número de recetores de C-LDL nas células do fígado e, conseqüentemente, na remoção de mais de C-LDL. [33, 34]

Produtos baseados em mAbs utilizados no tratamento de enxaqueca

O recetor do péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) é um neuropéptido vasodilatador e modulador da sinalização nociceptiva localizado em locais relevantes para a patofisiologia da enxaqueca, como o gânglio trigémio. Os níveis de CGRP aumentam significativamente durante a enxaqueca e voltam ao normal com o alívio da dor de cabeça. Os 3 mAbs disponíveis em Portugal que inibem a função do CGRP são o Aimovig® (erenumab), o Ajovy® (fremanezumab) e o Emgality® (galcanezumab). Todos impedem a interação do CGRP com o seu recetor, por ligação seletiva a este último.

Produtos baseados em mAbs utilizados no tratamento de infeções

O Synagis® (palivizumab) é o único mAb utilizado no tratamento de infeções em Portugal. A sua substância ativa é dirigida para um epítopo no local antigénico A da proteína de fusão (proteína F) do vírus respiratório sincicial (RSV). O RSV é um agente patogénico comum responsável por infeções respiratórias, como bronquiolites e pneumonias, em pessoas de todas as idades. O palivizumab neutraliza e inibe a fusão entre o vírus e a superfície da célula-alvo mediada pela proteína F. [35]

Produtos baseados em mAbs utilizados no tratamento de patologias ósseas

O fator de crescimento do fibroblasto-23 (FGF23) é uma proteína produzida, principalmente, por osteócitos e desempenha um papel importante na regulação do metabolismo de fosfato e vitamina D no organismo. O FGF23 reduz a expressão de cotransportadores de sódio-fosfato nos túbulos renais, diminuindo a reabsorção de fosfato para a corrente sanguínea. Este fator de crescimento também interage com o metabolismo da vitamina D ao inibir a produção da forma ativa da vitamina D, o calcitriol. O raquitismo hipofosfatémico é uma doença rara caracterizada por baixos níveis de fosfato. Para o tratamento desta condição está disponível Crysvida® (burosumab), um mAb dirigido para FGF23. Crysvida® liga-se a FGF23, aumentando a reabsorção tubular do fosfato dos rins. [36]

Os osteoclastos são células responsáveis por regular a remodelação óssea, através da degradação e reabsorção do tecido ósseo, para ajudar a manter a força e a integridade óssea. O principal regulador dos osteoclastos é o ligando do recetor ativador nuclear kappa B (RANKL). O RANKL liga-se ao seu recetor nas células precursoras dos osteoclastos, levando à sua diferenciação e ativação. Desequilíbrios na atividade dos osteoclastos podem levar a condições que afetam a saúde óssea, como a osteoporose, na qual a densidade óssea se encontra diminuída devido à atividade excessiva dos osteoclastos. Nestas condições, é possível tratar esta atividade excessiva com dois medicamentos biológicos, o Prolia® e o Xgeva®, que possuem a mesma substância ativa, denosumab, a qual previne a interação entre o RANKL e o seu recetor. Estes dois mAbs inibem a formação, a função e a sobrevivência dos osteoclastos, reduzindo, assim, a reabsorção óssea no osso cortical e trabecular.

Para além disso, o único mAb murino disponível em Portugal, o Scintimun® (besilesomab), é utilizado apenas no diagnóstico de inflamação/infeção no osso periférico em adultos com suspeita de osteomielite. Após radiomarcagem com a solução de

pertecnato (^{99m}Tc) de sódio, o besilesomab liga-se ao antígeno não-específico de reatividade cruzada 95 (NCA95), o que possibilita a obtenção de resultados de imagiologia. O NCA95 é um antígeno expresso nas membranas celulares de granulócitos.

Produtos baseados em mAbs utilizados no tratamento de patologias sanguíneas

A calicreína é uma enzima com atividade proteolítica, isto é, tem a capacidade de quebrar proteínas. A elevada bioatividade desta proteína resulta em crises de angioedema em doentes com angioedema hereditário, um distúrbio genético caracterizado por episódios recorrentes de inchaço grave. O medicamento Takhzyro[®] (lanadelumab) é um mAb totalmente humano que inibe a atividade da calicreína plasmática ativa.

O Praxbind[®] (idarucizumab) é um Fab neutralizador do efeito coagulante do dabigatran, um inibidor direto da trombina. O idarucizumab liga-se a dabigatran com uma afinidade muito elevada, aproximadamente 300 vezes mais potente que a afinidade de ligação do dabigatran à trombina. Na prática clínica, este medicamento é usado quando é necessária uma rápida reversão dos seus efeitos anticoagulantes.

O Hemlibra[®] (emicizumab) é um BsAb utilizado na profilaxia de episódios de hemorragia em doentes com hemofilia A. Na deficiência congénita do FVIII, emicizumab é direcionado para o fator IX ativado e para o fator X, de forma a substituir o FVIII ativado na cascata da coagulação.

O Cablivi[®] (caplacizumab) é um nanocorpo de duas unidades humanizadas idênticas, direcionado para o domínio A1 do fator von Willebrand. A interação com este fator de coagulação previne a adesão plaquetária excessiva mediada pelo fator von Willebrand em doentes com púrpura trombocitopénica trombótica.

Produtos baseados em mAbs utilizados no tratamento de retinopatias

Após dados que confirmaram que o FCEV também causa neovascularização retiniana aberrante, provocando doenças vasculares da retina, como a retinopatia diabética e a degeneração macular húmida, vários biofármacos começaram a ser desenvolvidos para tratar essas retinopatias específicas. Em 2007, foi aprovado o primeiro medicamento biológico específico para retinopatias, o Fab humanizado Lucentis[®] (ranibizumab), cujo alvo é o FCEV. No início desta década, o nanocorpo Beovu[®] (brolucizumab) surgiu no mercado, propiciando injeções oculares menos regulares e com efeito similar a ranibizumab. O produto baseado em mAb mais recente disponível em Portugal é VABYSMO[®] (faricimab), um BsAb que atua através da neutralização da sinalização de dois

alvos distintos, a angiopoetina-2 (Ang-2) e o FCEV. A Ang-2 sensibiliza os vasos sanguíneos ao FCEV, estimulando sinergicamente a permeabilidade vascular e a neovascularização. O bloqueio destes dois alvos, mediante faricimab, restaura a estabilidade vascular. [37, 38]

4. Medicamentos Biológicos não comercializados em Portugal autorizados pela Agência Europeia do Medicamento

Portugal dispõe de regulamentos e procedimentos próprios para aprovar e comercializar medicamentos, incluindo medicamentos biológicos. A decisão de comercializar um medicamento específico depende de vários fatores, como a sua segurança, eficácia, custo-efetividade e disponibilidade de recursos. O artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, alterado pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, determina que qualquer situação clínica em que a utilização do fármaco seja sugerida deve passar por uma avaliação prévia. Salvo em casos excecionais, os medicamentos sujeitos a avaliação prévia, não podem ser utilizados sem o contrato de avaliação prévia, ou seja, mesmo que tenham AIM pelo INFARMED, não têm aprovação para serem comercializados sem que, primeiro, se realize um estudo da viabilidade do medicamento no mercado. [39, 40] No processo de obtenção de AIM, pretende-se assegurar a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, com o objetivo de introduzi-los no mercado. Por outro lado, a avaliação prévia faz o balanço das vantagens terapêuticas e económicas de um medicamento em relação a outras opções terapêuticas. Além disso, também determina as condições de aquisição de medicamentos pelas unidades de saúde do SNS entre os laboratórios da indústria farmacêutica e o Estado, representado pelo INFARMED. [41]

Em suma, podem existir várias razões pelas quais Portugal não comercializa todos os medicamentos biológicos disponíveis. Para que a sua comercialização seja possível, os biofármacos devem cumprir os requisitos principais que se encontram abaixo enumerados:

❖ Limitações financeiras e de orçamento

Os medicamentos biológicos podem ser caros para produzir e comprar, o que pode representar um desafio financeiro muito significativo para o sistema de saúde. Assim, o número e o tipo de medicamentos que podem ser financiados podem ser limitados pelos orçamentos nacionais de saúde. [41]

❖ Avaliação de tecnologias de saúde

Portugal, como muitos outros países, faz avaliações de tecnologias de saúde para avaliar a eficácia clínica, o custo-efetividade e o impacto no orçamento destes medicamentos. As decisões sobre quais medicamentos devem ser reembolsados ou disponibilizados para uso público são influenciadas pela avaliação prévia de medicamentos. De acordo com os resultados da avaliação prévia, alguns medicamentos biológicos podem não ser considerados economicamente viáveis ou podem estar sujeitos a critérios de uso específicos. [39, 40]

❖ Procura no Mercado

Fatores como a prevalência da doença ou a disponibilidade de tratamentos alternativos podem justificar uma procura relativamente baixa de determinados medicamentos biológicos em Portugal. Nestes casos, as empresas farmacêuticas podem optar por não comercializar os seus produtos no país. [39, 40]

Em Portugal, grande parte dos medicamentos biológicos que não são comercializados não atende a um ou dois dos requisitos suprarreferidos, o que é justificado pelas circunstâncias individuais de cada medicamento e as políticas e prioridades do país relativamente à saúde.

No período de pesquisa deste trabalho de revisão, encontram-se 121 medicamentos biológicos aprovados pela EMA que não são comercializados em Portugal. No anexo IV, encontram-se listados todos os 121 biofármacos e respetivas indicações terapêuticas, por ordem cronológica de aprovação em cada classe, até dezembro de 2022. Neste subcapítulo, são apresentados os fatores de coagulação e os produtos à base de anticorpos monoclonais que não competem com os seus concorrentes no mercado nacional.

A classe predominante de medicamentos biológicos comercializados no resto da Europa corresponde aos produtos baseados em mAbs e apresenta 39 biofármacos. Com cerca de metade deste número, seguem-se as hormonas recombinantes com 21 biológicos. De realçar a classe dos fatores de crescimento e das vacinas com 17 e 13 produtos, respetivamente. Os grupos com menos de dez medicamentos incluem enzimas (8), proteínas de fusão (7), medicamentos de terapia celular e medicamentos de terapia genética (6), fatores de coagulação (5), outros produtos recombinantes (3) e citocinas (2) (Figura 2). Dos 121 biofármacos comercializados no resto da Europa, 49 apresentam

alternativa equivalente no mercado português, enquanto 72 não têm um substituto com a mesma substância ativa nem um *biobetter*.

4.1. Biofármacos com Alternativa Biológica em Portugal

Os 49 medicamentos biológicos com alternativas disponíveis em Portugal incluem 32 biossimilares, 12 biofármacos que não se inserem na definição de biossimilares, mas que têm substâncias ativas iguais ou semelhantes a medicamentos comercializados em Portugal, 3 produtos relacionados com *biobetters* e 2 vacinas com menos estirpes que a vacina Gardasil 9[®] (Tabela 6).

Tabela 6 - Medicamentos biológicos não comercializados em Portugal autorizados pela EMA com alternativa equivalente no mercado português.

Produto	Caraterísticas	Indicação Terapêutica	Data de Aprovação
Fatores de Coagulação			
<i>Fator VIII</i>			
Vihuma[®] (Simoctocog alfa)	Princípio ativo igual a Nuwiq[®]	Hemofilia A	02/2017
<i>Outros Fatores de Coagulação</i>			
Rixubis[®] (Nonacog gama)	Princípio ativo igual a Benefix[®]	Hemofilia B	12/2014
Produtos baseados em mAbs			
Ranivisio[®] e Byooviz[®] (Ranibizumab)	Biossimilar de Lucentis[®]	Complicações da Diabetes, Degeneração Macular Húmida, Edema Macular, Retinopatia diabética	Ranivisio[®] 08/2022 Byooviz[®] 08/2021
Abevmy[®] , Onbevzi[®] e Aybintio[®] (Bevacizumab)	Biossimilares de Avastin[®]	Carcinoma de Células Renais, Cancro do Pulmão de não pequenas Células, Neoplasias do Colo do Útero, Colorretais, Mamárias, dos Ovários, Peritoneais, das Trompas de Falópio	Abevmy[®] 04/2021 Onbevzi[®] 01/2021 Aybintio[®] 08/2020
Hukyndra[®] , Libmyris[®] , Amsparity[®] e Hefiya[®] (Adalimumab)	Biossimilares de Humira[®]	Artrite, Artrite Psoriática, Artrite Reumática, Colite Ulcerosa, Doença de Crohn, Espondilartrite Axial, Hidradenite Supurativa, Psoríase, Uveíte	Hukyndra[®] e Libmyris[®] 11/2021 Amsparity[®] 02/2020 Hefiya[®] 07/2018

Blitzima® e Riximyo® (Rituximab)	Biossimilares de Mabthera®	Artrite Reumatoide, Granulomatose com Poliangite, Leucemia Linfocítica Crónica, Linfoma não-Hodgkin, Pênfigo Vulgar, Poliangite Microscópica	Blitzima® 07/2017 Riximyo® 06/2017
--	--------------------------------------	--	---

Os dados foram recolhidos de várias fontes (<https://www.ema.europa.eu/pt>, <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>).

Entre os 32 biossimilares há 13 fatores de crescimento, 11 produtos baseados em mAbs, 7 hormonas e 1 proteína de fusão. Surpreendentemente, em vez dos anticorpos, os fatores de crescimento são a classe de medicamentos biológicos com mais exemplos dentro deste contexto. Os fatores de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF) compreendem 10 dos 13 fatores de crescimento, apesar de serem compostos apenas por duas substâncias ativas, filgrastim e o seu *biobetter*, pegfilgrastim. A razão para existir um grande número de G-CSF para redução da neutropenia pode ser atribuído à caducidade recente da patente do *biobetter* e ao valor financeiro gerado pelo seu medicamento de referência. [42]

Os 12 medicamentos biológicos que têm substâncias ativas idênticas às de biofármacos disponíveis no mercado português e, que não são considerados biossimilares, incluem 4 hormonas, 2 fatores de crescimento, 2 fatores de coagulação, 2 vacinas, 1 citocina e 1 proteína de fusão. Algumas substâncias ativas são iguais ou qualitativamente iguais (mesma substância ativa, mas concentrações diferentes), porque a empresa que fabrica o medicamento concordou partilhar os seus dados científicos com outra empresa farmacêutica. Este é o caso do Betaferon®, cujos dados foram fornecidos pela Bayer à Novartis para a produção do Extavia®. Além disso, existem casos em que a mesma empresa produz medicamentos diferentes com a mesma substância ativa. Por exemplo, as insulinas Actraphane® e Protaphane® são iguais às insulinas Mixtard® e Insulatard®, ambas fabricadas pela Novo Nordisk.

A Novo Nordisk também é responsável por outros três medicamentos com DCIs diferentes que contêm a mesma substância terapêutica, o semaglutido. Estes medicamentos são o Ozempic®, comercializado em Portugal, e o Rybelsus® e o Wegovy®, não disponíveis no mercado português. O Ozempic® e o Rybelsus® são indicados para a diabetes tipo 2, porém, têm diferentes posologias e vias de administração. O Wegovy®, embora tenha o mesmo agonista do recetor peptídeo-1 semelhante ao glucagon, está indicado para a obesidade (Tabela 7). [10]

Tabela 7 - Comparação de medicamentos com semaglutido como substância ativa.

	Ozempic®	Rybelsus®	Wegovy®
Princípio Ativo	Semaglutido		
Via de Administração	Subcutânea	Oral	Subcutânea
Posologia	Semanal	Diária	Semanal
Indicação Terapêutica	Diabetes Tipo 2	Diabetes Tipo 2	Obesidade

No relatório de avaliação do pedido de comparticipação de medicamento para uso humano do INFARMED concluiu-se que o princípio ativo do Biopoin® e do Eporatio®, a epoetina teta, tem ações e efeitos semelhantes às epoetinas alfa, beta e zeta já comercializadas e, portanto, não constitui uma inovação terapêutica. [43]

Apesar de, legalmente, serem considerados substâncias novas, os *biobetters* Skytrofa® e Lonquex® têm alternativa terapêutica em Portugal. As substâncias ativas destes dois medicamentos são conjugadas com metoxipolietileno glicol para minimizar a excreção renal, mantendo a substância ativa durante mais tempo no organismo. Por outro lado, o biofármaco Spectrila® tem um *biobetter* no mercado nacional, o Oncaspar®, a sua versão peguilada.

Por fim, existem 2 vacinas menos completas que o Gardasil 9®, o Cervarix® com apenas 2 proteínas da cápside do Papilomavírus Humano e o Gardasil® com 4 proteínas. Todas estas vacinas são recomendadas para a prevenção de cancro e verrugas genitais causadas por este vírus.

Fatores de coagulação

Em Portugal, não se comercializam Vihuma® nem Rixubis®. Contudo, existem alternativas equivalentes que são Nuwiq® e Benefix®, respetivamente. O processo de fabricação do Rixubis® (nonacog gama) difere do processo de fabricação do BeneFIX® (nonacog alfa) pela inclusão de duas etapas adicionais de inativação viral. [44]

Produtos baseados em mAbs

Todas as 11 substâncias baseadas em mAbs são biossimilares de medicamentos de referência. Este conjunto inclui 4 biossimilares de Humira®, 3 de Avastin®, 2 de Lucentis® e 2 de Mabthera®.

4.2. Biofármacos sem Alternativa Biológica em Portugal

Os 72 medicamentos que não têm um substituto com a mesma substância ativa nem um *biobetter* incluem 28 produtos baseados em mAbs, 9 hormonas, 9 vacinas, 7 enzimas, 6 produtos de terapia genética ou terapia celular, 5 proteínas de fusão, 3 fatores de coagulação, 3 outros produtos recombinantes, 1 citocina e 1 fator de crescimento.

Quando analisadas algumas das substâncias ativas destes 72 medicamentos, denota-se que, efetivamente, não existe uma alternativa biológica para as mesmas. No entanto, se se examinar como funcionam, podem encontrar-se semelhanças entre medicamentos comercializados e não comercializados em Portugal. Por exemplo, a substância ativa de Praluent® (alirocumab) é diferente da de Repatha® (evolocumab), contudo, o mecanismo de ação de ambos é semelhante, uma vez que inibem a bioatividade do mesmo alvo terapêutico, a IL-17. Além disso, através da revisão do INFARMED, conclui-se que o requisito legal de risco imediato de vida ou de complicações graves não é cumprido na situação clínica em que é sugerido o uso do Praluent®, o que, possivelmente, pode ter contribuído para a sua ausência no mercado português. [45]

Certos medicamentos podem ter sido excluídos por não se demonstrarem tão eficazes quanto outros tratamentos disponíveis. A título de exemplo, pesquisas laboratoriais mostraram que os mAbs usados para profilaxia e/ou tratamento da COVID-19 neutralizam apenas algumas estirpes do SARS-CoV-2, enquanto tratamentos antivirais alternativos, como o Veklury® (remdesivir), continuam a agir contra as novas estirpes. [46]

Neste conjunto, também existem associações de medicamentos, cujas substâncias ativas isoladas se encontram disponíveis em Portugal, como é o exemplo de Xultophy (insulina degludec, liraglutido), que contém as substâncias ativas de Tresiba® (insulina degludec) e de Victoza® (liraglutido), ambos comercializados em Portugal.

Os medicamentos biológicos mais relevantes são os que apresentam um mecanismo de ação diferente para uma doença para a qual existe tratamento alternativo disponível e, ainda, os indicados para doenças raras. Três mAbs direcionados para a sinalização da IL-5 estão entre os medicamentos biológicos disponíveis no mercado para o tratamento da asma. O Tezspire®, que não é comercializado em território nacional, diferencia-se destes medicamentos por tratar a asma mediante um mecanismo de ação que envolve outro alvo terapêutico. Embora, apresentem baixa prevalência, os medicamentos biológicos são por vezes a única possibilidade de tratamento na patologias e situações raras, como lipodistrofia parcial familiar e deficiência de lipase ácida lisossomal. A primeira patologia é caracterizada pelo desaparecimento progressivo do tecido adiposo subcutâneo, ao passo

que a segunda é causada pela deficiência da atividade da lipase ácida lisossomal, uma enzima responsável pela degradação de certos lípidos. [47, 48]

Tabela 8 - Medicamentos biológicos autorizados pela EMA, sem alternativa equivalente disponível no mercado português.

Produto	Caraterísticas	Indicação Terapêutica	Data AIM
Fatores de Coagulação			
<i>Fator VIII</i>			
Obizur® (susoctocog alfa)	Fator VIII isento de produtos à base de soro humano - Produção: BHK	Hemofilia A autoimune	11/2015
<i>Outros Fatores de Coagulação</i>			
Ondexxa® (andexanet alfa)	Fator Xa sem atividade anticoagulante, mas com a habilidade de se ligar aos inibidores do fator Xa - Produção: CHO	Reversão da anticoagulação para doentes medicados com inibidores do fator Xa (apixabano ou rivaroxabano)	04/2019
Veyvondi® (vonicog alfa)	Fator de von Willebrand - Produção: CHO	Doença de von Willebrand	08/2018
Produtos baseados em mAbs			
Tezspire® (Tezepelumab)	mAb humano - Tipo: IgG2 - Alvo: TSLP - Produção: CHO	Asma	09/2022
Opdualag® (Relatlimab + Nivolumab)	mAbs humanos - Tipo: IgG4 - Alvo: Relatlimab - LAG-3; Nivolumab - PD-1 - Produção: CHO	Melanoma	09/2022
Lunsumio® (Mosunetuzumab)	mAb humanizado biespecífico de células T (BiTE) - Tipo: IgG1 - Alvo: CD20 das células B e CD3 das células T - Produção: CHO	Linfoma Folicular	06/2022
Uplizna® (Inebilizumab)	mAb humanizado afucosilado - Tipo: IgG1 - Alvo: CD19 - Produção: CHO	Neuromielite Ótica	04/2022
Padcev® (Enfortumab vedotina)	CAF (mAb humano + agente disruptor dos microtúbulos) - Tipo: IgG1 - Alvo: Nectina-4 - Produção: CHO	Carcinoma Urotelial	04/2022

Medicamentos Biológicos em Portugal: Avaliação da Posição do País no Mercado Europeu

Evusheld® (Tixagevimab + Cilgavimab)	mAbs humanos - Tipo: IgG1 - Alvo: DLR da Proteína da Espícula do SARS-CoV-2 - Produção: CHO	Profilaxia pré-exposição e Tratamento da COVID-19	03/2022
Vyepti® (Eptinezumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: CGRP - Produção: P. pastoris	Enxaqueca	01/2022
Xevudy® (Sotrovimab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: DLR da Proteína da Espícula do SARS-CoV-2 - Produção: CHO	Tratamento da COVID-19	12/2021
Regkirona® (Regdanvimab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: DLR da Proteína da Espícula do SARS-CoV-2 - Produção: CHO	Tratamento da COVID-19	11/2021
Ronapreve® (Casirivimab + Imdevimab)	mAbs humanos - Tipo: IgG1 - Alvo: DLR da Proteína da Espícula do SARS-CoV-2 - Produção: CHO	Profilaxia pré-exposição e Tratamento da COVID-19	11/2021
Minjuvi® (Tafasitamab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: CD19 - Produção: CHO	Linfoma Difuso de Grandes Células B	08/2021
Bimzelx® (Bimecizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-17 - Produção: CHO	Psoríase	08/2021
Enspryng® (Satralizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG2 - Alvo: IL-6R - Produção: CHO	Neuromielite Ótica	06/2021
Adtralza® (Tralocinumab)	mAb humano - Tipo: IgG4 - Alvo: IL-13 - Produção: NSo	Dermatite Atópica	06/2021
Evkeeza® (Evinacumab)	mAb humano - Tipo: IgG4 - Alvo: ANGPTL3 - Produção: CHO	Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica	06/2021
Jemperli® (Dostarlimab)	mAb humanizado - Tipo: IgG4 - Alvo: PD-1 - Produção: CHO	Neoplasias do Endométrio	04/2021

Obiltoxaximab SFL® (Obiltoxaximab)	mAb quimérico - Tipo: IgG1 - Alvo: Antígeno Protetor de <i>B. anthracis</i> - Produção: NSO	Tratamento e Profilaxia da Exposição de Antraz por Inalação	11/2020
Adakveo® (Crizanlizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG2 - Alvo: Selectina P - Produção: CHO	Crises Vaso-oclusivas em doentes com Anemia Falciforme	10/2020
Blenrep® (Belantamab mafodotina)	CAF (mAb humanizado afucosilado + agente citotóxico) - Tipo: IgG1 - Alvo: BCMA - Produção: CHO	Mieloma Múltiplo	08/2020
Evenity® (Romosozumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG2 - Alvo: Esclerostina - Produção: CHO	Osteoporose	12/2019
Ultomiris® (Ravulizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG2/4 - Alvo: Proteína C5 do Sistema Complemento - Produção: CHO	Hemoglobinúria Paroxística, Síndrome Hemolítico Urémico Atípico, Miastenia Grave	07/2019
Poteligeo® (Mogamulizumab)	mAb humanizado afucosilado - Tipo: IgG1 - Alvo: CCR4 - Produção: CHO	Micose Fungóide, Síndrome de Sezary	11/2018
Kevzara® (Sarilumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-6R - Produção: CHO	Artrite Reumatóide	06/2017
Qarziba® (Dinutuximab beta)	mAb quimérico - Tipo: IgG1 - Alvo: GD2 - Produção: CHO	Neuroblastoma	05/2017
Zinplava® (Bezlotoxumab)	mAb humano - Tipo: IgG - Alvo: Toxina B do <i>C. difficile</i> - Produção: CHO	Prevenção da Recorrência da Infecção por <i>C. difficile</i>	01/2017
Empliciti® (Elotuzumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: SLAMF7 - Produção: NSO	Mieloma Múltiplo	05/2016
Praluent® (Alirocumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: PCSK-9 - Produção: CHO	Dislipidemias	09/2015

Zevalin® (Ibritumomab tiuxetano)	mAb murino - Tipo: IgG1 - Alvo: CD20 - Produção: CHO	Linfoma Folicular, Linfoma Não-Hodgkin	01/2004
--	---	--	---------

Os dados foram recolhidos de várias fontes (<https://www.ema.europa.eu/pt>, <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>). AIM, autorização de introdução no mercado; ANGPTL3, proteína semelhante à angiopoietina 3; BCMA, antigénio de maturação das células B; BHK, fibroblastos de rim de hamster recém-nascido; CAF, conjugado anticorpo-fármaco; CCR4, recetor de quimiocina cc tipo 4; CD, *cluster* de diferenciação; CGRP, péptido relacionado com o gene da calcitonina; CHO, célula de ovário de hamster chinês; COVID-19, doença do coronavírus 2019; DLR, proteína da espícula do SARS-CoV-2; GD2, disialogangliosídeo 2; IgG, imunoglobulina G; IL, interleucina; LAG-3, gene de ativação linfocitária 3; mAb, anticorpo monoclonal; NS0, células do mieloma de camundongo; PCSK-9, pró-proteína convertase subtilisina/quexina de tipo 9; PD-1, proteína de morte celular programada 1; SLAMF7, proteína membro 7 da família da molécula de sinalização de ativação do linfócito; TSLP, linfopietina estromal tímica

O acesso excecional a estes medicamentos pelas unidades de saúde do SNS é efetuado através do Programa de Acesso Precoce a medicamentos (PAP), durante o processo de avaliação prévia. O PAP é uma via de cedência de medicamentos com o propósito de disponibilizar medicamentos com ou sem AIM. Esses medicamentos podem ser usados no tratamento de determinadas patologias, desde que seja demonstrada a inexistência de alternativa. Para tal, é necessário apresentar o pedido de autorização de uso excecional pela instituição hospitalar do SNS, onde o medicamento será usado. De salientar que, a aquisição do medicamento em avaliação está sujeita a encargos financeiros por parte da entidade hospitalar, após término de um prazo de isenção de custos de 210 dias. [49] Destes 72 medicamentos, 14 estão listados para o programa PAP, à data de dezembro de 2022 (Tabela 9) [45].

Tabela 9 - Medicamentos com PAPs deferidos, não comercializados. [45]

Nome do Medicamento	Data de Decisão	Nº de doentes incluídos	Condições/Observações
Adakveo®	21/05/2021	10	PAP com custos
Adtralza®	09/09/2021	40	PAP com custos
Blenrep®	15/03/2022	14	PAP com custos
Brineura®	02/09/2019	2	PAP com custos
Elzonris®	30/11/2022	15	PAP sem custos
Evkeeza®	21/12/2022	2	PAP sem custos
Kimmtrak®	07/10/2022	4	PAP sem custos
Lamzede®	08/09/2022	5	PAP sem custos
Luxturna®	26/02/2021	Não aplicável	PAP com custos
Mínjuvi®	12/12/2022	12	PAP sem custos
Myalepta®	14/08/2018	5	PAP com custos
Ondexxya®	17/02/2021	10	PAP com custos

Padcev®	12/07/2022	35	PAP com custos
Veyvondi®	17/04/2019	1	PAP com custos

PAP, Programa de Acesso Precoce a Medicamentos.

Fatores de Coagulação

Relativamente aos fatores de coagulação, não estão disponíveis o FVIII humano, Obizur® (susoctocog alfa), e o fator de von Willebrand, Veyvondi® (vonicoog alfa) (Tabela 8). O Obizur® é isento de produtos à base de soro humano, o que se revela uma vantagem para casos de hemofilia autoimune, dado que os anticorpos têm um efeito neutralizador reduzido para o mesmo, em comparação com o FVIII humano. O Veyvondi® é o fator de von Willebrand, indicado para a doença homónima. No que diz respeito a Ondexxya®, é importante mencionar que tem como princípio ativo o fator Xa recombinante sem atividade anticoagulante e que possui a habilidade de se ligar aos inibidores do fator Xa (apixabano ou rivaroxabano), quando é necessária a reversão da anticoagulação em hemorragias não controladas.

Produtos baseados em mAbs

À data deste trabalho de revisão, existem 27 produtos baseados em mAbs sem alternativa equivalente disponível em Portugal: 21 mAbs, 2 CAFs, 1 BsAb e 3 associações de mAbs (Tabela 8). Destes 27 produtos, alguns têm como alvo terapêutico um antígeno que se encontra direcionado para, pelo menos, um produto baseado em mAb disponível no mercado português, tendo-se como exemplos, Blenrep® (não disponível em Portugal) e Tecvayli® (disponível em Portugal). Embora ambos direcionem para BCMA e sejam indicados para o mieloma múltiplo, diferem nos seus mecanismos de ação, dado que o primeiro trata-se de um CAF, enquanto o segundo se trata de um BiTE. Os principais medicamentos biológicos indicados nas patologias oncológicas e que representam uma novidade a nível de engenharia genética ou de alvo molecular são: Zevalin® (ibritumomab tiuxetano), Opdualag® (relatlimab + nivolumab), Poteligeo® (mogamulizumab), Qarziba® (dinutuximab beta), Padcev® (enfortumab vedotina) e Empliciti® (elotuzumab) (Tabela 10). O Zevalin® é o único radionuclídeo aprovado, atualmente, na Europa. Na radioimunoterapia, os mAbs são acoplados a isótopos radioativos que, após ligação do anticorpo às células cancerígenas, fornecem radiação diretamente às células malignas, destruindo o tumor. O mecanismo de ação deste produto específico para CD20 consiste no fornecimento de ítrio-90 às células de linfoma. Os radionuclídeos têm como desvantagens

a possibilidade de causar toxicidade sistémica e a incapacidade de serem usados como tratamento para tumores sólidos. [25, 27]

O Opdualag® é uma associação de dois mAbs humanos: nivolumab, substância ativa do biofármaco comercializado em Portugal, cujo DCI é Opdivo®, e relatlimab, um mAb direcionado para o gene de ativação linfocitária 3 (LAG-3). A associação destes dois mAbs reduz sinergicamente a inibição da resposta imunitária por duas vias, aumentando a proliferação da atividade de células T relativamente à atividade de qualquer um dos anticorpos isolados. [25]

O recetor de quimiocina CC tipo 4 (CCR4) é o alvo molecular de Poteligeo® (mogamulizumab) e está indicado para patologias cutâneas das células T, como micose fungóide e síndrome de Sézary. A interação da IgG1 deste medicamento com CCR4, nas células T superexpressas com este recetor, induz ADCC. [50]

Outro exemplo de IgG1 é o dinutuximab beta, presente em Qarziba®. Este mAb induz CDC e ADCC, após a reação específica com um antígeno expresso em grandes quantidades nas células de neuroblastoma, o disialogangliosídeo 2 (GD2).

O Padcev® (enfortumab vedotina) é um CAF projetado para atingir uma proteína de adesão localizada na superfície das células do cancro urotelial, a nectina-4. Após ligação às células, o complexo CAF-Nectina-4 é internalizado e ocorre a libertação do agente disruptor de microtúbulos, que irá induzir paragem do ciclo celular e a morte celular por apoptose.

Outro exemplo de um alvo terapêutico altamente expresso em células tumorais, nomeadamente, mieloma múltiplo, é a proteína membro 7 da família da molécula de sinalização de ativação do linfócito (SLAMF7). A SLAMF7 é também expressa em várias células do sistema imunitário, como CNK, monócitos, células B e células T, macrófagos e células dendríticas plasmocitóides. O Empliciti® (elotuzumab) atua diretamente neste antígeno, promovendo a morte celular, através de ADCC por CNK e ADCP por macrófagos.

Nas patologias inflamatórias, o Tezspire® (tezepelumab) destaca-se como um mAb cujo alvo molecular é direcionado para a linfopietina estromal tímica (TSLP). Embora o mecanismo de tezepelumab não seja completamente compreendido, sabe-se que a TSLP é uma citocina pró-inflamatória associada à inflamação das vias respiratórias, por isso Tezspire® é indicado para o tratamento da asma grave.

O Evkeeza® (evinacumab) é um mAb desenvolvido para o tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica, uma doença genética rara caracterizada pelos níveis elevados de C-LDL e um risco aumentado de doença cardiovascular. O mecanismo de ação de evinacumab consiste na inibição da atividade da proteína semelhante à angiopoietina 3 (ANGPTL3) na regulação do metabolismo dos lípidos. O bloqueio da ANGPTL3 pode reduzir os níveis de LDL-C e outros lípidos como os triglicéridos, através do aumento dos níveis da lipoproteína lipase e da lipase endotelial. O evinacumab reduz o C-LDL, independentemente da presença do seu recetor.

Para combater a pandemia de SARS-CoV-2 vários produtos baseados em mAbs foram desenvolvidos, entre estes, 2 mAbs (Regkirona® e Xevudy®) e 2 associações de mAbs (Evusheld® e Ronapreve®). Todos estes produtos ligam-se a epítomos no domínio de ligação ao recetor da proteína da espícula do vírus da COVID-19, sendo que os mAbs das associações interagem em diferentes locais deste alvo molecular. O Evusheld® e Ronapreve® diferem entre si na região Fc, tendo o primeiro modificações nesta região para reduzir a função efetora e prolongar a semivida do anticorpo, enquanto o segundo não apresenta nenhuma modificação.

O Obiltoxaximab SFL® (obiltoxaximab) e o Zinplava® (bezlotoxumab) são dois mAbs autorizados pela EMA para o tratamento de infeções por bactérias que, contudo, não são comercializados em Portugal. O Obiltoxaximab SFL® liga-se a uma proteína de ligação celular de *Bacillus anthracis*, inibindo a entrada das toxinas de edema e das toxinas letais nas células-alvo. O Zinplava® (bezlotoxumab) interage diretamente com a toxina de *Clostridium difficile*, neutralizando a sua atividade e fornecendo imunidade passiva contra a toxina produzida pelos esporos de *C. difficile*.

O Evenity® (romosozumab) é um mAb que aumenta a produção da matriz óssea pelos osteoblastos e diminui, indiretamente, a reabsorção óssea pelos osteoclastos ao inibir a bioatividade da esclerostina. A esclerostina é uma proteína produzida por osteócitos que regula negativamente a formação óssea dos osteoblastos, ajudando, deste modo, a manter um equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea. Devido ao seu papel na inibição da formação óssea, a esclerostina tornou-se um alvo para intervenções terapêuticas destinadas ao tratamento de condições caracterizadas por diminuição da densidade óssea, como a osteoporose.

A selectina P é uma molécula de adesão expressa em células endoteliais que facilita a interação entre os leucócitos e o endotélio, permitindo que os glóbulos brancos adiram e migrem para os tecidos inflamados. Além disso, também medeia a agregação plaquetária

durante o processo inflamatório. Na inflamação crónica associada à anemia falciforme, os níveis de selectina P encontram-se elevados, levando à agregação excessiva das células sanguíneas circulantes e das células do endotélio. A adesão multicelular mediada pela selectina P é um fator chave na patogénese das crises vaso-oclusivas em doentes com anemia falciforme. Como tratamento de prevenção de eventos trombóticos nesta condição, encontra-se autorizado pela EMA o Adakveo® (crizanlizumab), um mAb que se liga à selectina P, inibindo a sua bioatividade.

Tabela 10 - Alvos terapêuticos dos produtos baseados em mAbs sem alternativa equivalente em Portugal.

Indicação terapêutica	Exemplo de antígeno	Produtos baseados em mAbs
Dislipidemia	ANGPTL3	Evkeeza® (Evinacumab)
	PCSK-9	Praluent® (Alirocumab)
Enxaqueca	CGRP	Vyepti® (Eptinezumab)
Infecção	Antígeno Protetor de <i>B. anthracis</i>	Obiltoxaximab SFL® (Obiltoxaximab)
	DLR da Proteína da Espícula do SARS-CoV-2	Evusheld® (Tixagevimab + Cilgavimab) Regkirona® (Regdanvimab) Ronapreve® (Casirivimab + Imdevimab) Xevudy® (Sotrovimab)
	Toxina B do <i>C. difficile</i>	Zinplava® (Bezlotoxumab)
Patologias oncológicas	BCMA	Blenrep® (Belantamab mafodotina)
	CCR4	Poteligeo® (Mogamulizumab)
	CD19	Minjuvi® (Tafasitamab)
		Uplizna® (Inebilizumab)*
	CD20	Lunsumio® (Mosunetuzumab) (CD20 x CD3) Zevalin® (Ibritumomab tiuxetano)
	GD2	Qarziba® (Dinutuximab beta)
	Nectina-4	Padcev® (Enfortumab vedotina)
	PD-1	Jemperli® (Dostarlimab) Opdualag® (Relatlimab + Nivolumab) (PD-1 x LAG-3)
	SLAMF7	Empliciti® (Elotuzumab)
Patologias inflamatórias	IL-6	Enspryng® (Satralizumab) Kevzara® (Sarilumab)
	IL-13	Adtralza® (Tralocinumab)
	IL-17	Bimzelx® (Bimecizumab)
	Proteína C5 do SC	Ultomiris® (Ravulizumab)
	TSLP	Tezspire® (Tezepelumab)
Patologias ósseas	Esclerostina	Evenity® (Romosozumab)
Patologias sanguíneas	Selectina P	Adakveo® (Crizanlizumab)

Os dados foram recolhidos de várias fontes (<https://www.ema.europa.eu/pt>, <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>). ANGPTL3, proteína semelhante à angiopoietina 3; BCMA, antígeno de maturação das células B; CCR4, receptor de quimiocina CC tipo 4; CD, *cluster* de diferenciação; CGRP, péptido relacionado com o gene da calcitonina; DLR, Proteína da Espícula do SARS-CoV-2; GD2, disialogangliosídeo 2; IL, interleucina; LAG-3, gene de ativação linfocitária 3; PCSK-9, pró-proteína convertase subtilisina/quexina de tipo 9; PD-1, receptor-1 de morte celular programada; SC, sistema complemento;

SLAMF7, proteína membro 7 da família da molécula de sinalização de ativação do linfócito; TSLP, linfopietina estromal tímica. *Indicação terapêutica diferente.

5. Conclusão

A introdução de características desejáveis em produtos com interesse biomédico é possível graças ao desenvolvimento de técnicas científicas em biotecnologia, o que permite desenvolver uma variedade de soluções inovadoras para alguns dos maiores desafios do mundo. Isto tem um impacto significativo na indústria farmacêutica e no desenvolvimento significativo de medicamentos biológicos por meio de técnicas de engenharia genética.

Os medicamentos biológicos representam um grande avanço na saúde, permitindo revolucionar o tratamento de muitas doenças complexas. O tratamento de doenças como o cancro, algumas doenças genéticas e distúrbios autoimunes tem sido altamente bem-sucedido com medicamentos biológicos. Estes produtos interagem com moléculas ou células importantes que participam da patogénese da doença, controlando o sistema imunológico, retardando o desenvolvimento de tumores ou substituindo proteínas insuficientes. No entanto, existem problemas únicos no desenvolvimento, fabrico e comercialização de medicamentos biológicos. Os processos de fabrico complexos e de altos custos exigem inspeções regulatórias e um controlo de qualidade rigorosos. Além disso, pode haver restrições no acesso a estes medicamentos, devido ao custo ou à procura do mercado. Neste contexto, e, caso seja concluído que o medicamento se revela importante para o doente, existem vias de cedência de medicamentos excepcionais que podem suprimir esta necessidade.

Num esforço contínuo para melhorar a acessibilidade dos medicamentos biológicos, o desenvolvimento de biossimilares, que são versões similares de medicamentos de referência, tem como objetivo aumentar a concorrência e reduzir os custos. Além disso, foram também desenvolvidos os *biobetters*, que contêm a mesma substância ativa que o medicamento biológico de referência, mas com algumas melhorias a nível molecular, de forma a abordar as limitações associadas aos medicamentos biológicos existentes e fornecer melhores opções de tratamento para os pacientes.

Os farmacêuticos desempenham um papel essencial no uso seguro e eficaz de medicamentos biológicos. Estão envolvidos na distribuição e composição destes medicamentos, na educação do doente, na observação dos resultados do tratamento e, também, no controlo de eventos adversos, em colaboração com outros profissionais de saúde, de modo a otimizar a terapia.

Em suma, a biotecnologia farmacêutica tem um futuro bastante promissor, dado que se tem vindo a desenvolver inúmeros produtos inovadores. Atualmente, existe uma grande quantidade de medicamentos biológicos aprovados e comercializados em Portugal, sendo

que os biofármacos que se apresentam em maior número são os fatores de crescimento, as hormonas, os fatores de coagulação e os produtos baseados em mAbs.

O dinamismo constante e as circunstâncias do mercado biológico podem dificultar a aprovação da comercialização de medicamentos biológicos. Neste contexto, Portugal apresenta protocolos para disponibilizar estes produtos, possibilitando aos doentes a oportunidade de obter este tipo de tratamento.

6. Bibliografia

- [1] Kesik-Brodacka M. Progress in biopharmaceutical development. *Biotechnol Appl Biochem.* 2018. 65, (3), 306-322. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28972297/>
- [2] ONU, Convenção de Biodiversidade 1992. Art. 2. Disponível em: <https://gddc.ministeriopublico.pt/sites/default/files/documentos/instrumentos/dec21-1993.pdf>
- [3] Renorbio. O que é Biotecnologia? [citado a 10 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://renorbio.org/renorbio/sobre/o-que-e-biotecnologia>
- [4] Verma AS, Agrahari S, Rastogi S, Singh A. Biotechnology in the realm of history. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences.* 2011. 3, (3): 321-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3178936/>
- [5] Kafarski P. Rainbow code of biotechnology. *Chemik.* 2012. 66, (8), 814-816. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/287253802_Rainbow_code_of_biotechnology
- [6] Steiner U. *Biotechnology. Fachenglisch für BioTAs und BTAs.* Springer Spektrum; 2020. 1-80 p.
- [7] Sims EK, Carr ALJ, Oram RA, DiMeglio LA, Evans-Molina C. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nat Med.* 2021. 27, (7), 1154-1164. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34267380/>
- [8] Zieliński M, Romanik-Chruścielewska A, Mikiewicz D, Łukasiewicz N, Sokołowska I, Antosik J, Sobolewska-Ruta A, Bierczyńska-Krzysik A, Zaleski P, Plucienniczak A. Expression and purification of recombinant human insulin from *E. coli* 20 strain. *Protein Expr Purif.* 2019. 157, 63-69. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30735706/>
- [9] Lanigan TM, Kopera HC, Saunders TL. *Principles of Genetic Engineering.* Genes (Basel). 2020. 10; 11, (3), 291. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164255/>
- [10] Walsh G, Walsh E. Biopharmaceutical benchmarks 2022. *Nat Biotechnol.* 2022. 40, (12), 1722-1760. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36471135/>

[11] Rasmussen A. S. B, Hammou A, Poulsen T. F, Laursen M. C, Hansen S. F. Definition, categorization, and environmental risk assessment of biopharmaceuticals. *Sci Total Environ.* 2021. 789. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0048969721029557?token=D6625FC94A4E8957F797E67D12ABF8FCFE46425DC20872F63FDF382B8A111C99049629783DE7D1731AoDFB9Co6D4E096&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221008205843>

[12] Esparteiro, J. Medicamentos Biossimilares - Regulamentação Europeia e Nacional e Acesso ao Mercado. 2016. [citado a 10 de fevereiro de 2023]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios de Especialidade/Titulo E especialidade/Especialidade AR/Especialistas Anteriores/2016/2016 Joana Esparteiro.pdf>

[13] Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Orientações – Medicamentos Biossimilares. INFARMED. 2016. [citado a 10 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/1 Orienta%C3%A7%C3%B5es CN FT Completa Final.pdf/bd4475fc-147b-4254-a546-03b8cd63efff>

[14] INFARMED. Boletim de Farmacovigilância – Medicamentos Biológicos. 2019. [citado a 10 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3020432/Boletim%2Bde%2BFarmacovigil%FF%FFncia%2C%2BVolume%2B23%2C%2Bn%FF%FF3%2C%2Bmar%FF%FFo%2Bde%2B2019/d210e2d8-74a6-4596-ab87-286ecca20b7c>

[15] Comissão Europeia. O que preciso saber sobre medicamentos biossimilares - Informação para doentes. INFARMED. 2016; 1-9. [citado a 9 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1410451/O+que+preciso+saber+sobre+medicamentos+biossimilares/4c384240-ee3e-4978-889d-b1b47b31ffe1>

[16] Agência Europeia do Medicamento, Comissão Europeia. Biosimilars in the EU – Information guide for healthcare professionals. 2017. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_pt.pdf

[17] Unidos pela Hemofilia. Coagulação Sanguínea. [citado a 4 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.unidospelahemofilia.pt/o-sangue/coagulacao-sanguinea/>

- [18] Unidos pela Hemofilia. O que é a Hemofilia? [citado a 4 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.unidospelahemofilia.pt/a-hemofilia/o-que-e-a-hemofilia/>
- [19] Mancuso M, Mahlangu J, Pipe S. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. *The Lancet*. 2021;397(10274):630–40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33460559/>
- [20] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe S, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. *Haemophilia*. 3.^a ed. 2020;26:1–158. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744769/>
- [21] Covas D. Produção Nacional de Fator VIII da Coagulação. 2012; 1–19. Disponível em: https://www.al.sp.gov.br/spl/2017/07/Acessorio/1000050996_1000084540_Acessorio.pdf
- [22] Yatim KM, Lakkis FG. A brief journey through the immune system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015. 10, 7, 1274-81. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25845377/>
- [23] Goulet DR, Atkins WM. Considerations for the Design of Antibody-Based Therapeutics. *J Pharm Sci*. 2020 Jan;109(1):74-103. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31173761/>
- [24] Buss NA, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Curr Opin Pharmacol*. 2012. 12, 5, 615-22. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22920732/>
- [25] Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies (Basel)*. 2020. 9, 3, 34. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698317/>
- [26] Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2018. *Nat Biotechnol*. 2018. 36, 12, 1136-1145. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30520869/>
- [27] Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol*. 2005. 23, 9, 1147-57. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16151408/>
- [28] Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol*. 2018. 5, 834, 188-196. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30031797/>

[29] Zaman S, Jadid H, Denson AC, Gray JE. Targeting Trop-2 in solid tumors: future prospects. *Onco Targets Ther.* 2019. 1, 12, 1781-1790. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6402435/>

[30] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008. 454, 7203, 428-35. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650913/>

[31] Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015. 278, 4, 369-95. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26212387/>

[32] An Z, Forrest G, Moore R, Cukan M, Haytko P, Huang L, Vitelli S, Zhao JZ, Lu P, Hua J, Gibson CR, Harvey BR, Montgomery D, Zaller D, Wang F, Strohl W. IgG2m4, an engineered antibody isotype with reduced Fc function. *MAbs.* 2009. 1, 6, 572-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2791314/>

[33] Pedro-Botet J, Pintó X. LDL-cholesterol: The lower the better. *Clin Investig Arterioscler.* 2019. 2, 16-27. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813618/>

[34] CUF. Colesterol. O que é? [citado a 29 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/colesterol>

[35] SNS 24. Vírus sincicial respiratório. 2023. [citado a 29 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/virus-sincicial-respiratorio/#o-que-e-o-virus-sincicial-respiratorio>

[36] de Brito Galvao JF, Nagode LA, Schenck PA, Chew DJ. Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2013. 23, 2, 134-62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23566108/>

[37] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell.* 2019. 176, 6, 1248-1264. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30849371/>

[38] American Academy of Ophthalmology. Comparison of Anti-VEGF Treatments for Wet AMD. 2020. [citado a 29 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.aao.org/eye-health/diseases/avastin-eylea-lucentis-difference>

[39] Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 105. 2015. Procede à criação do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2015/06/10500/0345303464.pdf>

[40] Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro. Ministério da Saúde. Diário da República, 1ª série. N.º 73. 2017. Altera o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2017/09/17300/0531605332.pdf>

[41] INFARMED. Saiba mais sobre Avaliação Prévia de Medicamentos. Ed. Vol. 44. [citado a 29 de maio de 2023] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/44_Avalia%EF%BF%BD%EF%BF%BD%Previa.pdf/d31c6aa4-623d-436e-a3ee-4c96c602afca?version=1.1

[42] GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. Biosimilars of pegfilgrastim. 2021 [citado a 30 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.gabionline.net/biosimilars/general/Biosimilars-of-pegfilgrastim>

[43] INFARMED. Relatório de avaliação do pedido de participação de medicamento para uso humano. DCI – Epoetina teta. 2010. [citado a 31 de maio de 2023]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Eporatio_epoetina-teta_DEFERIDO.pdf/8a54238a-9546-4503-9f9c-8a37a2bf4ce6

[44] Jaffray J, Young G. Recent trial results in recombinant coagulation factors for the treatment of hemophilia B. Clinical Trial Outcome. Clin. Invest. 2015. 5, 2, 205–216. Disponível em: <https://www.openaccessjournals.com/articles/recent-trial-results-in-recombinant-coagulation-factors-for-the-treatment-of-hemophilia-b.pdf>

[45] INFARMED. Lista dos PAP (Programa de acesso precoce a medicamentos). [citado a 31 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos>

[46] European Medicines Agency. ETF warns that monoclonal antibodies may not be effective against emerging strains of SARS-CoV-2. 2022. [citado a 31 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-warns-monoclonal-antibodies-may-not-be-effective-against-emerging-strains-sars-cov-2>

[47] Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga. Deficiência de lipase ácida lisossomal. Informação ao doente. 2019. [citado a 1 de junho de

2023] Disponível em: <https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/06/LipaseAcidaLisossomal.pdf>

[48] Park JY, Javor ED, Cochran EK, DePaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Metabolism*. 2007. 56, 4, 508-16. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17379009/>

[49] INFARMED. Deliberação n.º 80/CD/2017. Programa de acesso precoce a medicamentos (PAP) para uso humano sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal. 2017. [citado a 1 de junho de 2023]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1879017/Delibera%C3%A7%C3%A3o_80_CD_2017.pdf/46985c5a-ac69-4bdd-83f2-f678ef5afca6

[50] Kamijo H, Miyagaki T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Updates and Review of Current Therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2021. 22, 2, 10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33415447/>

Anexos

Anexo I: Diplomas de participações especiais

Patologia Especial	Especialidades Farmacêuticas	Comparticipação (%)	Legislação
Artrite reumatóide, Artrite idiopática juvenil, Artrite psoriática e Espondilartrite	Medicamentos referidos na Portaria n.º 281/2017 de 21 de setembro	100%	Portaria n.º 281/2017 de 21 de setembro
Doença de Alzheimer	Medicamentos referidos no Despacho n.º 13020/2011, de 20 de setembro	37% (quando prescritos por neurologistas e psiquiatras)	Despacho n.º 13020/2011, de 20 de setembro
Doença inflamatória intestinal	Medicamentos referidos no Despacho n.º 1234/2007, de 29 de dezembro, na sua redação atual	90% (quando prescrito por médico especialista)	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006, alterado pelo Despacho n.º 19734/2008, de 15/07, Despacho n.º 15442/2009, de 01/07, Despacho n.º 19696/2009, de 20/08, Despacho n.º 5822/2011, de 25/03 e Despacho n.º 8344/2012, de 12/06
Dor crónica não oncológica moderada a forte	Medicamentos referidos na Portaria n.º 329/2016, de 20 de dezembro	90%	Portaria n.º 329/2016, de 20 de dezembro
Dor oncológica moderada a forte	Medicamentos referidos na Portaria n.º 331/2016, de 22 de dezembro	90%	Portaria n.º 331/2016, de 22 de dezembro
Hemofilia	Medicamentos participados	100%	Despacho n.º 11387-A/2003, de 23 de maio
Hemoglobinopatia	Medicamentos participados	100%	Despacho n.º 11387-A/2003, de 23 de maio
Ictiose	Medicamentos referidos no Despacho n.º 5635-A/2014, de 24 de abril	90%	Despacho n.º 5635-A/2014, de 24 de abril
Lúpus	Medicamentos participados	100%	Despacho n.º 11387-A/2003, de 23 de maio
Paramiloidose	Todos os medicamentos	100%	Despacho 4521/2001 de 31 de janeiro
Procriação	Medicamentos	69%	Despacho n.º 10910/2009,

medicamento assistida	referidos no Despacho n.º 10910/2009, de 22 de abril, na sua redação atual		de 22/04 alterado pela Declaração de Retificação n.º 1227/2009, de 30/04, Despacho n.º 15443/2009, de 01/07, Despacho n.º 5643/2010, de 23/03, Despacho n.º 8905/2010, de 18/05, Despacho n.º 13796/2012, de 12/10 e Despacho n.º 56/2014, de 19/12/2013
Psicose maníaco-depressiva	Priadel (Carbonato de lítio)	100%	Despacho n.º 21094/99, de 14 de setembro
Psoríase	Medicamentos referidos na Lei n.º 6/2010 de 7 de maio	90%	Lei n.º 6/2010, de 07/05

Anexo II: Lista de situações passíveis de automedicação

<p>Sistema Digestivo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diarreia. - Hemorróidas (diagnóstico confirmado) - Pirose, enfartamento, flatulência - Obstipação - Vômitos, enjoo do movimento - Higiene oral e da orofaringe - Endoparasitoses intestinais - Estomatites (excluindo graves) e gengivites - Odontalgias - Profilaxia da cárie dentária - Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio - Modificação dos termos de higiene oral por desinfeção oral - Estomatite aftosa
<p>Sistema Respiratório</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sintomatologia associada a estados gripais e constipações - Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite) - Rinorreia e congestão nasal - Tosse e rouquidão - Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio - Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infeções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica - Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal)
<p>Sistema Cutâneo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Queimaduras de 1º grau, incluindo solares - Verrugas - Acne ligeiro a moderado - Desinfeção e higiene da pele e mucosas - Micoses interdigitais - Ectoparasitoses - Picadas de insetos - <i>Pitiríase capitis</i> (caspa) - Herpes labial - Feridas superficiais - Dermatite das fraldas - Seborreia - Alopecia - Calos e calosidades - Frieiras - Tratamento da pitiríase versicolor - Candidíase balânica - Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal - Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio
<p>Sistema Nervoso</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cefaleias ligeiras a moderadas - Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar - Enxaqueca com diagnóstico médico prévio - Ansiedade ligeira temporária - Dificuldade temporária em adormecer
<p>Sistema Muscular/Ósseo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dores musculares ligeiras a moderadas - Contusões - Dores pós-traumáticas - Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite) - Dores articulares ligeiras a moderadas - Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites,

	tendinites - Inflamação moderada de origem músculo-esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática
Geral	- Febre (menos de 3 dias) - Estados de astenia de causa identificada - Prevenção de avitaminoses
Sistema Ocular	- Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias - Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio - Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio
Sistema Ginecológico	- Dismenorreia primária - Contraceção de emergência - Métodos contraceptivos de barreira e químicos - Higiene vaginal - Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfeção vaginal - Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio - Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual - Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como dispareunia, secura e prurido
Sistema Vascular	- Síndrome varicosa — terapêutica tópica adjuvante - Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia)

Anexo III: Medicamentos biológicos comercializados em Portugal

Produto	Caraterísticas	Indicação Terapêutica	Data AIM
Fatores de Coagulação			
<i>Fator VIII</i>			
Esperoct® (Turoctocog alfa pegol)	Fator VIII ligado ao PEG com o domínio B truncado - Produção: CHO	Hemofilia A	06/2019
Jivi® (Damoctocog alfa pegol)	Fator VIII ligado ao PEG sem domínio B - Produção: BHK	Hemofilia A	11/2018
Adynovi® (Rurioctocog alfa pegol)	Fator VIII com PEG - Produção: CHO	Hemofilia A	01/2018
Afstyla® (Lonoctocog alfa)	Fator VIII com domínio B truncado - Produção: CHO	Hemofilia A	01/2017
Kovaltry® (Octocog alfa)	Fator VIII - Produção: BHK	Hemofilia A	02/2016
Nuwiq® (Simoctocog alfa)	Fator VIII sem domínio B - Produção: HEK	Hemofilia A	07/2014
Elocta® (Efmoroctocog alfa)	Fator VIII sem domínio B ligado ao domínio Fc da IgG humana por uma proteína de fusão - Produção: HEK	Hemofilia A	11/2015
NovoEight® (Turoctocog alfa)	Fator VIII com domínio B truncado - Produção: CHO	Hemofilia A	11/2013
Advate® (Octocog alfa)	Fator VIII - Produção: CHO	Hemofilia A	03/2004
ReFacto AF® (Moroctocog alfa)	Fator VIII sem domínio B - Produção: CHO	Hemofilia A	04/1999
<i>Outros Fatores de Coagulação</i>			
Refixia® (Nonacog beta pegol)	Fator IX ligado ao PEG - Produção: CHO	Hemofilia B	06/2017
Alprolix® (Eftrenonacog alfa)	Fator IX ligado ao domínio Fc da IgG humana por uma proteína de fusão - Produção: HEK	Hemofilia B	05/2016
Idelvion® (Albutrepenonacog alfa)	Fator IX ligado à albumina por uma proteína de fusão - Produção: CHO	Hemofilia B	05/2016
NovoThirteen® (Catridecacog)	Subunidade A do fator XIII - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Deficiência congénita da subunidade A do fator XIII	09/2012
BeneFIX® (Nonacog alfa)	Fator IX - Produção: CHO	Hemofilia B	08/1997
NovoSeven® [Eptacog alfa (ativada)]	Fator VII ativado - Produção: BHK	Alguns tipos de hemofilia	02/1996
Produtos baseados em mAbs			

VABYSMO® (Faricimab)	mAb humanizado biespecífico - Tipo: IgG1 - Alvo: Ang-2 e FCEV - Produção: CHO	Complicações da Diabetes, Degeneração Macular Húmida, Edema Macular	09/2022
Tecvayli® (Teclistamab)	mAb humanizado biespecífico de células T (BiTE) - Tipo: IgG4 - Alvo: BCMA das células B e CD3 das células T - Produção: CHO	Mieloma Múltiplo	08/2022
Saphnelo® (Anifrolumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: IFNAR1 - Produção: NSo	Lupus Eritematoso Sistémico	02/2022
Rybrevant® (Amivantamab)	mAb humano biespecífico - Tipo: IgG1 - Alvo: EGFR e MET - Produção: CHO	Cancro do Pulmão de não pequenas Células (CPNPC)	12/2021
Trodelyv® (Sacituzumab govitecano)	CAF (mAb humanizado + inibidor da topoisomerase I) - Tipo: IgG1 - Alvo: Trop-2 - Produção: SP2/o	Neoplasias Mamárias	11/2021
Kesimpta® (Ofatumumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: CD20 - Produção: NSo	Esclerose Múltipla	03/2021
Enhertu® (Trastuzumab deruxtecano)	CAF (mAb humanizado + inibidor da topoisomerase I) - Tipo: IgG1 - Alvo: HER2 - Produção CHO	Neoplasias Mamárias	01/2021
Phesgo® (Pertuzumab + Trastuzumab)	mAbs humanizados - Tipo: IgG1 - Alvo: HER2 - Produção: CHO	Neoplasias Mamárias	12/2020
Sarclisa® (Isatuximab)	mAb quimérico - Tipo: IgG1 - Alvo: CD38 - Produção: CHO	Mieloma Múltiplo	05/2020
Beovu® (Brolucizumab)	Nanocorpo humanizado - Tipo: scFv - Alvo: FCEV - Produção: <i>E. coli</i>	Degeneração Macular Húmida	02/2020
Polivy® (Polatuzumab vedotina)	CAF (mAb humanizado e agente antimitótico) - Tipo: IgG1 - Alvo: CD79b - Produção: CHO	Linfoma de Células B	01/2020
Libtayo® (Cemiplimab)	mAb humano - Tipo: IgG4 - Alvo: PD-1 - Produção: CHO	Carcinoma de Células Escamosas	06/2019

Medicamentos Biológicos em Portugal: Avaliação da Posição do País no Mercado Europeu

Skyrizi® (Risancizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-23 - Produção: CHO	Artrite Psoriática (AP), Psoríase	04/2019
Ajovy® (Fremanezumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG2 - Alvo: CGRP - Produção: CHO	Enxaqueca	03/2019
Takhzyro® (Lanadelumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: Calicreína - Produção: CHO	Angioedema Hereditário	11/2018
Emgality® (Galcanezumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG4 - Alvo: CGRP - Produção: CHO	Enxaqueca	11/2018
Imfinzi® (Durvalumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: PD-L1 - Produção: CHO	CPNPC	09/2018
Ilumetri® (Tildracizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-23 - Produção: CHO	Psoríase	09/2018
Cablivi® (Caplacizumab)	Nanocorpo humanizado bivalente - Tipo: scFv - Alvo: Fator von Willebrand - Produção: <i>E. coli</i>	Púrpura Trombocitopénica Trombótica	08/2018
Aimovig® (Erenumab)	mAb humano - Tipo: IgG2 - Alvo: Recetor do CGRP - Produção: CHO	Enxaqueca	07/2018
Mylotarg® (Gemtuzumab ozogamicina)	CAF (mAb humanizado do tipo + agente citotóxico) - Tipo: IgG4 - Alvo: CD33 - Produção: NSo	Leucemia Mieloide Aguda	04/2018
Hemlibra® (Emicizumab)	mAb humanizado biespecífico - Tipo: IgG4 - Alvo: Fator IX ativado e Fator X - Produção: CHO	Hemofilia A	02/2018
Crysvita® (Burosumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: FGF23 - Produção: CHO	Raquitismo Hipofosfatémico	02/2018
Fasenra® (Benralizumab)	mAb humanizado afucosilado - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-5R α - Produção: CHO	Asma	01/2018
Ocrevus® (Ocrelizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: CD20 - Produção: CHO	Esclerose Múltipla	01/2018

Tremfya® (Guselcumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-23 - Produção: CHO	Psoríase	11/2017
Dupixent® (Dupilumab)	mAb humano - Tipo: IgG4 - Alvo: IL-4/IL-13 - Produção: CHO	Dermatite Atópica	09/2017
Tecentriq® (Atezolizumab)	mAb humanizado com alteração na fração Fc - Tipo: IgG1 - Alvo: PD-L1 - Produção: CHO	Carcinoma de Células de Transição, CPNPC, Neoplasias Urológicas, Mamárias	09/2017
Bavencio® (Avelumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: PD-L1 - Produção: CHO	Tumores Neuroendócrinos	09/2017
Kyntheum® (Brodalumab)	mAb humano - Tipo: IgG2 - Alvo: IL-17A - Produção: CHO	Psoríase	07/2017
Besponsa® (Inotuzumab ozogamicina)	CAF (mAb humanizado do tipo + agente citotóxico) - Tipo: IgG4 - Alvo: CD22 - Produção: CHO	Leucemia Linfoblástica Aguda	06/2017
Cinqaero® (Reslizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG4 - Alvo: IL-5 - Produção: NSo	Asma	08/2016
Darzalex® (Daratumumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: CD38 - Produção: CHO	Mieloma Múltiplo	05/2016
Taltz® (Ixecizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG4 - Alvo: IL-17A - Produção: CHO	Psoríase	04/2016
Nucala® (Mepolizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-5 - Produção: CHO	Asma	12/2015
Blinicyto® (Blinatumomab)	mAb biespecífico de células T (BiTE) - Tipo: BiTE - Alvo: CD19 das células B e CD3 das células T - Produção: CHO	Leucemia Linfoblástica Aguda	11/2015
Praxbind® (Idarucizumab)	Fab humanizado - Tipo: Fab - Alvo: Dabigatran - Produção: CHO	Hemorragia	11/2015
Repatha® (Evolocumab)	mAb humano - Tipo: IgG2 - Alvo: PCSK-9 - Produção: CHO	Dislipidemias, Hipercolesterolemia	07/2015

Medicamentos Biológicos em Portugal: Avaliação da Posição do País no Mercado Europeu

Keytruda® (Pembrolizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG4 - Alvo: PD-1 - Produção: CHO	Carcinoma Espinoceleular de Cabeça e Pescoço, CPNPC, Carcinoma de Células Renais (CCR), Carcinoma de Células de Transição, Doença de Hodgkin, Melanoma, Neoplasias Urológicas, Neoplasias do Endométrio	07/2015
Opdivo® (Nivolumab)	mAb humano - Tipo: IgG4 - Alvo: PD-1 - Produção: CHO	Carcinoma Espinoceleular de Cabeça e Pescoço, CPNPC, CCR, Carcinoma de Células de Transição, Doença de Hodgkin, Melanoma, Mesotelioma, Neoplasias Colorretais, Neoplasias Urológicas	06/2015
Cosentyx® (Secucinumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-17A - Produção: CHO	AP, Espondilite Anquilosante, Psoríase	01/2015
Cyramza® (Ramucirumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: Recetor 2 do FCEV - Produção: NSo	Neoplasias Estomacais	12/2014
Gazyvaro® (Obinutuzumab)	mAb humanizado glicosilado - Tipo: IgG1 - Alvo: CD20 de tipo II - Produção: CHO	Leucemia Linfocítica Crónica	07/2014
Sylvant® (Siltuximab)	mAb quimérico - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-6 - Produção: CHO	Doença de Castleman	05/2014
Entyvio® (Vedolizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: Integrina $\alpha 4\beta 7$ - Produção: CHO	Colite Ulcerosa, Doença de Crohn	05/2014
Kadcyla® (Trastuzumab emtansina)	CAF (mAb humanizado + agente citotóxico) - Tipo: IgG1 - Alvo: HER2 - Produção: CHO	Neoplasias Mamárias	11/2013
Lemtrada® (Alemtuzumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: CD52 - Produção: CHO	Esclerose Múltipla	09/2013
Perjeta® (Pertuzumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: HER2 - Produção: CHO	Neoplasias Mamárias	03/2013
Adcetris® (Brentuximab vedotina)	CAF (mAb quimérico do tipo e agente antimicrotúbulo) - Tipo: IgG1 - Alvo: CD30 - Produção: CHO	Doença de Hodgkin, Linfoma Não-Hodgkin	10/2012

Benlysta® (Belimumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: BAFF - Produção: CHO	Lupus Eritematoso Sistémico	07/2011
Xgeva® e Prolia® (Denosumab)	mAb humano - Tipo: IgG2 - Alvo: RANKL - Produção: CHO	Reabsorção Óssea, Osteoporose pós-menopausa	Xgeva® 07/2011 Prolia® 05/2010
Yervoy® (Ipilimumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: CTLA-4 - Produção: CHO	CCR, CPNPC, Melanoma, Mesotelioma Maligno; Neoplasias Colorretais	07/2011
Scintimun® (Besilesomab)	mAb murino - Tipo: IgG1 - Alvo: NCA95 - Produção: Sp2/o	Diagnóstico de Patologias Ósseas	01/2010
Ilaris® (Canacinumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-1 - Produção: SP2/o	Artrite Reumatóide (AR), Gota, Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina	10/2009
Cimzia® (Certolizumab pegol)	Fab humanizado peguilado - Tipo: Fab - Alvo: TNF- α - Produção: <i>E. coli</i>	AR	10/2009
Simponi® (Golimumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: TNF- α - Produção: SP2/o	AP, AR, Colite Ulcerosa, Espondilite Anquilosante	10/2009
Roactemra® (Tocilizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-6 - Produção: CHO	Arterite de Células Gigantes, AR, Síndrome de Liberação de Citocina, Tratamento da COVID-19	01/2009
Stelara® (Ustekinumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-12 e IL-23 - Produção: SP2/o	AP, Colite Ulcerosa, Doença de Crohn, Psoríase	01/2009
Vectibix® (Panitumumab)	mAb humano - Tipo: IgG2 - Alvo: EGFR - Produção: CHO	Neoplasias Colorretais	12/2007
Soliris® (Eculizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG2/4 - Alvo: Proteína C5 do Sistema Complemento - Produção: NSo	Hemoglobinúria Paroxística	06/2007
Lucentis® (Ranibizumab) Biossimilar: - Ximluci® (11/2022)	Fab humanizado - Tipo: Fab - Alvo: FCEV - Produção: <i>E. coli</i>	Complicações da Diabetes, Degeneração Macular Húmida, Edema Macular, Retinopatia diabética	01/2007
Tysabri® (Natalizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG4 - Alvo: Integrina α 4 - Produção: NSo	Esclerose Múltipla	06/2006
Xolair® (Omalizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: IgE - Produção: CHO	Asma alérgica, Rinossinusite Crónica com Polipose Nasal	10/2005

Avastin® (Bevacizumab)			
Biossimilares:	mAb humanizado	CCR, CPNPC, Neoplasias do Colo do Útero, Colorretais, Mamárias, dos Ovários, Peritoneais, das Trompas de Falópio	01/2005
- Mvasi® (01/2018)	- Tipo: IgG1		
- Zirabev® (02/2019)	- Alvo: FCEV		
- Oyavas® (03/2021)	- Produção: CHO		
- Alymsys® (03/2021)			
- Vegzelma® (08/2022)			
Erbitux® (Cetuximab)			
	mAb quimérico	Neoplasias de Cabeça e Pescoço, Neoplasias Colorretais	06/2004
	- Tipo: IgG1		
	- Alvo: EGFR		
	- Produção: SP2/o		
Humira® (Adalimumab)			
Biossimilares:	mAb humano	Artrite, AP, AR, Colite Ulcerosa, Doença de Crohn, Espondilartrite Axial, Hidradenite Supurativa, Psoríase, Uveíte	09/2003
- Amgevita® (03/2017)	- Tipo: IgG1		
- Imraldi® (08/2017)	- Alvo: TNF- α		
- Hyrimoz® (07/2018)	- Produção: CHO		
- Hulio® (09/2018)			
- Idacio® (04/2019)			
- Yuflyma® (02/2021)			
Herceptin® (Trastuzumab)			
Biossimilares:	mAb humanizado	Neoplasias Estomacais, Neoplasias Mamárias	08/2000
- Ontruzant® (11/2017)	- Tipo: IgG1		
- Herzuma® (02/2018)	- Alvo: HER2		
- Kanjinti® (05/2018)	- Produção: CHO		
- Trazimera® (07/2018)			
- Ogivri® (12/2018)			
- Zercepac® (07/2020)			
Remicade® (Infliximab)			
Biossimilares:	mAb quimérico	AP, AR, Colite Ulcerosa, Doença de Crohn, Espondilite Anquilosante, Psoríase	08/1999
- Inflectra® (09/2013)	- Tipo: IgG1		
- Remsima® (09/2013)	- Alvo: TNF- α		
- Flixabi® (05/2016)	- Produção: SP2/o		
- Zessly® (05/2018)	(Flixabi® e Zessly® em CHO)		
Synagis® (Palivizumab)			
	mAb humanizado	Infeções por Vírus Sincial Respiratório	08/1999
	- Tipo: IgG1		
	- Alvo: Proteína F do Vírus Sincial Respiratório		
	- Produção: NSo		
Simulect® (Basiliximab)			
	mAb quimérico	Profilaxia da rejeição aguda de órgãos na transplantação renal	10/1998
	- Tipo: IgG1		
	- Alvo: CD25		
	- Produção: Linha Celular de Mieloma Murino		
Mabthera® (Rituximab)			
Biossimilares:	mAb quimérico	AR, Granulomatose com Poliangite, Leucemia Linfocítica Crónica, Linfoma não-Hodgkin, Pênfigo Vulgar, Poliangite Microscópica	06/1998
- Truxima® (02/2017)	- Tipo: IgG1		
- Rixathon® (06/2017)	- Alvo: CD20 de tipo I		
- Ruxience® (04/2020)	- Produção: CHO		
Hormonas			

<i>Insulinas</i>			
Lyumjev® (Insulina lispro)	Análogo de insulina, cujo princípio ativo é igual ao de Humalog® , mas com formulação diferente - Ação rápida - Produção: <i>E. coli</i>	Diabetes Mellitus	03/2020
Fiasp® (Insulina aspártico)	Análogo de insulina com nicotinamida (vitamina B3) - Ação rápida - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Diabetes Mellitus	01/2017
Tresiba® (Insulina degludec)	Análogo de insulina - Ação lenta - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Diabetes Mellitus	01/2013
Apidra® (Insulina glulisina)	Análogo de insulina - Ação rápida - Produção: <i>E. coli</i>	Diabetes Mellitus	09/2004
Levemir® (Insulina detemir)	Análogo de insulina - Ação lenta - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Diabetes Mellitus	06/2004
Actrapid® (Insulina humana recombinante)	Insulina humana hr - Ação rápida - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Diabetes Mellitus	10/2002
Insulatard® (Insulina humana recombinante)	Insulina humana hr - Ação intermédia - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Diabetes Mellitus	10/2002
Mixtard® (Pré-mistura de insulinas humanas recombinantes)	Insulina bifásica hr (solúvel + isofânica) - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Diabetes Mellitus	10/2002
NovoMix® (Pré-mistura de duas insulinas aspártico)	Insulina bifásica (análogo de ação rápida + análogo de ação intermédia) - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Diabetes Mellitus	08/2000
Toujeo® (Insulina glargina)	Análogo de insulina - Ação longa - Produção: <i>E. coli</i>	Diabetes Mellitus	06/2000
Lantus® (Insulina glargina) Biossimilares: - Abasalgar® (09/2014) - Semglee® (03/2018)	Análogo de insulina - Ação longa - Produção: <i>E. coli</i>	Diabetes Mellitus	06/2000
NovoRapid® (Insulina aspártico)	Análogo de insulina - Ação rápida - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Diabetes Mellitus	09/1999
Insuman® (Insulina humana recombinante)	Insulina humana hr - Ação rápida - Produção: <i>E. coli</i>	Diabetes Mellitus	02/1997
Humalog® (Insulina lispro)	Análogo de insulina - Ação rápida - Produção: <i>E. coli</i>	Diabetes Mellitus	04/1996
<i>Hormonas do Crescimento</i>			
Omnitrope® (Somatropina)	Hormona do crescimento hr Biossimilar de Genotropin® - Produção: <i>E. coli</i>	Certas formas da perturbação do crescimento em crianças e adultos	04/2006

Somavert® (Pegvisomant)	Análogo da hormona de crescimento humana peguilado (antagonista) - Produção: <i>E. coli</i>	Acromegalia	11/2002
NutropinAq® (Somatropina)	Hormona do crescimento hr - Produção: <i>E. coli</i>	Certas formas da perturbação do crescimento em crianças e adultos	02/2001
<i>Hormonas Folículo-estimulante (FSH)</i>			
Elonva® (Corifolitropina alfa)	FSH hr, cuja cadeia β encontra-se ligada com o péptido terminal-carboxi da 10 subunidade- β da gonadotropina coriónica humana - Produção: CHO	Estimulação Ovária Controlada	01/2010
Pergoveris® (Folitropina alfa + lutropina alfa)	Associação (FSH hr + hormona luteinizante hr) - Produção: CHO	Infertilidade feminina	06/2007
Puregon® (Folitropina beta)	FSH hr - Produção: CHO	Hipogonadismo, Infertilidade feminina	05/1996
GONAL-f® (Folitropina alfa) Biossimilares: - Ovaleap® (09/2013) - Bemfola® (03/2014)	FSH hr - Produção: CHO	Anovulação, Hipogonadismo, Infertilidade Feminina, Técnicas de Reprodução Assistida	10/1995
<i>Outras Hormonas</i>			
Ozempic® (Semaglutido)	Análogo do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Diabetes Mellitus tipo 2	02/2018
Saxenda® (Liraglutido)	Análogo do GLP-1 - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Obesidade	03/2015
Trulicity® (Dulaglutido)	Análogo do GLP-1 ligado ao domínio Fc da IgG4 humana por uma proteína de fusão - Produção: CHO	Diabetes Mellitus tipo 2	11/2014
Revestive® (Teduglutido)	Análogo do peptídeo-2 semelhante ao glucagon - Produção: <i>E. coli</i>	Síndrome do Intestino Curto	08/2012
Victoza® (Liraglutido)	Análogo do GLP-1 - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Diabetes Mellitus tipo 2	06/2009
Forsteo® (Teriparatida) Biossimilar: - Movymia® (01/2017) - Sondelbay® (03/2022)	Fragmento ativo da hormona paratiroideia hr - Produção: <i>E. coli</i>	Osteoporose, Osteoporose pós-menopausa	06/2003
Ovitrelle® (Coriogonadotropina alfa)	Gonadotropina coriónica hr - Produção: CHO	Anovulação, Infertilidade Feminina	02/2001
Thyrogen® (Tirotropina alfa)	Hormona estimuladora da tiroide hr - Produção: CHO	Deteção e Tratamento de Neoplasmas da Tiroide	03/2000
Fatores de Crescimento			
<i>Eritropoietina (EPO)</i>			

Retacrit® (Epoetina zeta)	EPO hr Biossimilar de Eporex/Erypo® - Produção: CHO	Anemia	12/2007
Binocrit® (Epoetina alfa)	EPO hr Biossimilar de Eporex/Erypo® - Produção: CHO	Anemia	08/2007
Mircera® (Metoxi polietilenoglicol- epoetina beta)	EPO hr peguilada - Produção: CHO	Anemia	07/2007
Aranesp® (Darbepoetina alfa)	Análogo da EPO de ação longa - Produção: CHO	Anemia	06/2001
NeoRecormon® (Epoetina beta)	EPO hr - Produção: CHO	Anemia	07/1997
<i>Fatores Estimuladores de Colónia</i>			
Accofil® (Filgrastim)	Fator de estimulação das colónias de granulócitos (G- CSF) hr Biossimilar de Neupogen® - Produção: <i>E. coli</i>	Neutropenia	09/2014
Nivestim® (Filgrastim)	G-CSF hr Biossimilar de Neupogen® - Produção: <i>E. coli</i>	Neutropenia	06/2010
Zarzio® (Filgrastim)	G-CSF hr Biossimilar de Neupogen® - Produção: <i>E. coli</i>	Neutropenia	02/2009
Neulasta® (Pegfilgrastim) Biossimilares: - Pelgraz® (09/2018) - Ziextenzo® (11/2018)	G-CSF hr peguilado - Produção: <i>E. coli</i>	Neutropenia	08/2002
Outros Fatores de Crescimento			
Increlex® (Mecassermina)	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) hr - Produção: <i>E. coli</i>	Perturbações do crescimento associadas à deficiência de IGF-1	08/2007
Citocinas			
<i>Interferão α e β</i>			
Plegridy® (Peginterferão β -1a)	Interferão β -1a hr peguilado - Produção: CHO	Esclerose Múltipla	07/2014
Pegasys® (Peginterferão α -2a)	Interferão α -2a hr peguilado - Produção: <i>E. coli</i>	Hepatite B Crónica, Hepatite C Crónica	06/2002
Rebif® (Interferão β -1a)	Interferão β -1a hr - Produção: CHO	Esclerose Múltipla	05/1998
Avonex® (Interferão β -1a)	Interferão β -1a hr - Produção: CHO	Esclerose Múltipla	03/1997

Betaferon® (Interferão β -1b)	Interferão β -1b hr - Produção: <i>E. coli</i>	Esclerose Múltipla	11/1995
<i>Outras Citocinas</i>			
Kineret® (Anacinra)	Antagonista do recetor de interleucina 1 hr - Produção: <i>E. coli</i>	Artrite Reumatóide, COVID-19, Síndromes Periódicas associadas à Criopirina, Doença de Still, Febre Mediterrânica Familiar	03/2002
Beromunx® (Tasonermina)	Fator de necrose tumoral α -1a hr - Produção: <i>E. coli</i>	Adjuvante da cirurgia para a remoção subsequente do tumor, para prevenir ou retardar a amputação	04/1999
Vacinas			
VidPrevtyl Beta® (Proteína S do SARS-CoV-2)	Vacina de subunidades - Produção: Baculovírus numa linha celular de inseto derivada das células Sf9 da lagarta, <i>Spodoptera frugiperda</i>	Prevenção da COVID-19	11/2022
Vaxneuvance® (15 polissacáridos da cápsula de <i>S. pneumoniae</i>)	Vacina de subunidades - Produção: <i>P. fluorescens</i>	Vacinação contra <i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/2021
Vaxchora® (Células viáveis de <i>V. cholerae</i> vivas atenuadas)	Vacina viva atenuada Diferencia-se de <i>V. cholerae</i> da estirpe "selvagem" por: - Deleção de parte do gene da subunidade A catalítica da enterotoxina - Inclusão de um marcador de resistência ao mercúrio - Produção: <i>V. cholerae</i>	Vacinação contra <i>Vibrio cholerae</i> do grupo O1	04/2020
Shingrix® (Antigénio da glicoproteína E do Vírus Varicela Zoster)	Vacina de subunidades - Produção: CHO	Prevenção de herpes zoster e da nevralgia pós-herpética	03/2018
Trumenba® (Duas proteínas de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B)	Vacina de subunidades - Produção: <i>E. coli</i>	Vacinação contra <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B	05/2017
Gardasil 9® (Proteínas da cápsula de 9 estirpes de Papilomavírus Humano)	Vacina de subunidades - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Prevenção de cancro e verrugas genitais causadas pelo Papilomavírus Humano	06/2015
Bexsero® (Vesículas de membrana externa e mistura de 3 proteínas de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B)	Vacina de subunidades - Produção: <i>E. coli</i>	Vacinação contra <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B	01/2013

Infanrix-hexa[®], Hexyon[®] e Vaxelis[®] (Anatoxina diftérica + Anatoxina tetânica + Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i> + Antígeno de superfície da hepatite B + Poliovírus inativado + Polissacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)	Vacina de subunidades e com agente completo inativado (diferem entre si na quantidade de antígenos de cada componente) - Produção de um componente: ❖ Infanrix-hexa[®] e Vaxelis[®] : <i>S. cerevisiae</i> ❖ Hexyon[®] : <i>H. polymorpha</i>	Vacinação contra Difteria, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, Hepatite B, Poliomielite, Tétano e Tosse Convulsa	Vaxelis[®] 02/2016 Hexyon[®] 04/2013 Infanrix-hexa[®] 10/2000
Twinrix[®] (Vírus inativado da hepatite A + Antígeno de superfície da hepatite B)	Vacina de subunidades e com agente completo inativado - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Vacinação contra Hepatite A e Hepatite B	02/1997 (Pediátrico) 09/1996 (Adulto)
Enzimas			
Oncaspar[®] (Pegaspargase)	Asparaginase hr conjugada com monometoxipolietilenoglicol - Produção: <i>E. coli</i>	Leucemia Linfoblástica Aguda	01/2016
Vimizim[®] (elosulfase alfa)	N- acetilgalactosamina 6-sulfatase hr - Produção: CHO	Mucopolissacaridose tipo IV-A (Doença de Morquio A)	04/2014
VPRIV[®] (Velaglucerase alfa)	β -glucocerebrosidase hr - Produção: Linha Celular Humana	Doença de Gaucher de tipo 1	08/2010
Elaprase[®] (Idursulfase)	Iduronato-2-sulfatase hr - Produção: Linha Celular Humana	Mucopolissacaridose II	01/2007
Myozyme[®] (Alglucosidase alfa)	α -glucosidase ácida hr - Produção: CHO	Doença de Pompe	03/2006
Naglazyme[®] (Galsulfase)	N-acetilgalactosamina 4-sulfatase hr - Produção: CHO	Mucopolissacaridose VI	01/2006
Aldurazyme[®] (laronidase)	α -L-iduronidase hr - Produção: CHO	Mucopolissacaridose I	06/2003
Fabrazyme[®] (Agalsidase beta)	α -galactosidase A hr - Produção: CHO	Doença de Fabry	08/2001
Replagal[®] (Agalsidase alfa)	α -galactosidase A hr - Produção: Linha Celular Humana	Doença de Fabry	08/2001
Fasturtec[®] (Rasburicase)	Urato-oxidase hr - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Hiperuricemia	02/2001
Cerezyme[®] (Imiglucerase)	β -glucocerebrosidase hr - Produção: CHO	Doença de Gaucher	11/1997
Proteínas de fusão			
Eylea[®] (Aflibercept)	Proteína de fusão que liga porções dos domínios extracelulares dos recetores 1 e 2 do FCEV humano ao domínio Fc da IgG humana - Produção: CHO	Degeneração Macular Húmida, Edema Macular Diabético	11/2012

Nplate® (Romiplostim)	Proteína de fusão que liga dois domínios de ligação do recetor da trombopoietina ao domínio Fc da IgG humana - Produção: <i>E. coli</i>	Trombocitopenia Imune Primária	02/2009
Orencia® (Abatacept)	Proteína de fusão que liga o domínio extracelular do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico humano a um domínio modificado da Fc da IgG humana - Produção: CHO	Artrite Reumatóide, Artrite Psoriática	05/2007
Enbrel® (Etanercept) Biossimilares: - Benepali® (01/2016) - Erelzi® (06/2017)	Proteína de fusão que liga o recetor do TNF- α ao domínio Fc da IgG humana - Produção: CHO	Artrite Reumatóide, Artrite Psoriática, Espondilite Anquilosante, Psoríase	02/2000
Terapia celular e terapia genética			
Tecartus® (Brexucabtagene autoleucel)	Células T autólogas, geneticamente modificadas para expressar um recetor de antígeno quimérico anti-CD19, transduzidas <i>ex vivo</i> utilizando um vetor retroviral	Linfoma de Células do Manto, Leucemia Linfoblástica Aguda	12/2020
Zolgensma® (Onasemnogene abeparvovec)	Vetor de transferência génica baseado num vírus adeno-associado não-replicante que contém o gene que expressa a proteína humana de sobrevivência do neurónio motor - Produção: HEK	Atrofia Muscular Espinal	05/2020
Kymriah® (Tisagenlecleucel)	Células T autólogas, geneticamente modificadas para expressar um recetor de antígeno quimérico anti-CD19, transduzidas <i>ex vivo</i> utilizando um vetor lentiviral	Leucemia Linfoblástica Aguda, Linfoma Difuso de Grandes Células B, Linfoma Folicular	08/2018
Yescarta® (Axicabtagene ciloleucel)	Células T autólogas, geneticamente modificadas para expressar um recetor de antígeno quimérico anti-CD19, transduzidas <i>ex vivo</i> utilizando um vetor retroviral	Linfoma Difuso de Grandes Células B, Linfoma Folicular	08/2018
Alofisel® (Darvadstrocel)	Células estaminais autólogas, mesenquimais alogénicas extraídas de tecido adiposo	Fístulas Perianais	03/2018
Outros medicamentos biológicos			
<i>Proteínas morfogenéticas ósseas</i>			
InductOs® (Diboterminalfa)	Proteína morfogenética óssea 2 hr - Produção: CHO	Artrodese Intersomática, Fraturas Agudas da Tíbia	09/2002
<i>Trombolíticos</i>			

Metalyse® (Tenecteplase)	Ativador do plasminogénio específico da fibrina hr - Produção: CHO	Enfarte do Miocárdio	02/2001
-----------------------------	--	----------------------	---------

Os dados foram recolhidos de várias fontes (<https://www.ema.europa.eu/pt>, <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>). Os produtos estão listados por ordem cronológica, sendo que o biofármaco mais recente é exibido em primeiro lugar em cada categoria. A tabela está dividida em dez categorias de medicamentos biológicos: fatores de coagulação, anticorpos monoclonais, hormonas, fatores de crescimento, citocinas, vacinas, enzimas, proteínas de fusão, medicamentos de terapia celular e medicamentos de terapia genética e outros produtos recombinantes. AIM, autorização de introdução no mercado; Ang-2, angiopoetina-2; BAFF, proteína humana solúvel estimuladora dos linfócitos B; BCMA, antígeno de maturação das células B; CD, cluster de diferenciação; BHK, fibroblastos de rim de hamster recém-nascido; CAF, conjugado anticorpo-fármaco; CGRP, péptido relacionado com o gene da calcitonina; CHO, célula de ovário de hamster chinês; COVID-19, doença do coronavírus 2019; CTLA-4, antígeno 4 do linfócito t citotóxico; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico, FAb, fragmento de ligação ao antígeno; Fc, fragmento cristalizável; FCEV, fator de crescimento endotelial vascular; FGF23, fator de crescimento do fibroblasto-23; HEK, células de rim de embrião humano; HER2, recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2; hr, humano recombinante; IFNAR1, subunidade 1 do recetor de interferão tipo I; IgE, imunoglobulina E; IgG, imunoglobulina G; IL, interleucina; mAb, anticorpo monoclonal; MET, transição epitelial-mesenquimal; NCA95, antígeno não-específico de reatividade cruzada 95; NSo, células do mieloma de camundongo; PD-1, proteína de morte celular programada 1; PD-L1, ligante de morte programada 1; PEG, polietilenoglicol; RANKL, ligando do recetor ativador nuclear kappa B; scFv, fragmento de cadeia única variável; SP2/o, linha não secretora ou sintetizadora de imunoglobulina derivada de uma linha celular criada pela fusão de uma célula de baço e do mieloma de camundongo; TNF- α , fatores de necrose tumoral α , Trop-2, antígeno 2 da superfície celular trofoblástica.

Anexo IV: Medicamentos Biológicos não comercializados em Portugal autorizados pela Agência Europeia do Medicamento

Produto	Caraterísticas	Indicação Terapêutica	Data AIM
Fatores de Coagulação			
<i>Fator VIII</i>			
Vihuma [®] (simoctocog alfa)	Princípio ativo igual a Nuwiq [®]	Hemofilia A	02/2017
Obizur [®] (susoctocog alfa)	Fator VIII isento de produtos à base de soro humano - Produção: BHK	Hemofilia A autoimune	11/2015
<i>Outros Fatores de Coagulação</i>			
Ondexxya [®] (andexanet alfa)	Fator Xa sem atividade anticoagulante, mas com a habilidade de se ligar aos inibidores do fator Xa - Produção: CHO	Reversão da anticoagulação para doentes medicados com inibidores do fator Xa (apixabano ou rivaroxabano)	04/2019
Veyvondi [®] (vonicog alfa)	Fator de von Willebrand - Produção: CHO	Doença de von Willebrand	08/2018
Rixubis [®] (nonacog gama)	Princípio ativo igual a Benefix [®]	Hemofilia B	12/2014
Produtos baseados em mAbs			
Tezspire [®] (Tezepelumab)	mAb humano - Tipo: IgG2 - Alvo: TSLP - Produção: CHO	Asma	09/2022
Opdualag [®] (Relatlimab + Nivolumab)	mAbs humanos - Tipo: IgG4 - Alvo: Relatlimab - LAG-3; Nivolumab - PD-1 - Produção: CHO	Melanoma	09/2022
Lunsumio [®] (Mosunetuzumab)	mAb humanizado biespecífico de células T (BiTE) - Tipo: IgG1 - Alvo: CD20 das células B e CD3 das células T - Produção: CHO	Linfoma Folicular	06/2022
Uplizna [®] (Inebilizumab)	mAb humanizado afucosilado - Tipo: IgG1 - Alvo: CD19 - Produção: CHO	Neuromielite Ótica	04/2022
Padcev [®] (Enfortumab vedotina)	CAF (mAb humano + agente disruptor dos microtúbulos) - Tipo: IgG1 - Alvo: Nectina-4 - Produção: CHO	Carcinoma Urotelial	04/2022

Evusheld® (Tixagevimab + Cilgavimab)	mAbs humanos - Tipo: IgG1 - Alvo: DLR da Proteína da Espícula do SARS-CoV-2 - Produção: CHO	Profilaxia pré-exposição e Tratamento da COVID-19	03/2022
Vyepti® (Eptinezumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: CGRP - Produção: P. pastoris	Enxaqueca	01/2022
Xevudy® (Sotrovimab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: DLR da Proteína da Espícula do SARS-CoV-2 - Produção: CHO	Tratamento da COVID-19	12/2021
Regkirona® (Regdanvimab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: DLR da Proteína da Espícula do SARS-CoV-2 - Produção: CHO	Tratamento da COVID-19	11/2021
Ronapreve® (Casirivimab + Imdevimab)	mAbs humanos - Tipo: IgG1 - Alvo: DLR da Proteína da Espícula do SARS-CoV-2 - Produção: CHO	Profilaxia pré-exposição e Tratamento da COVID-19	11/2021
Ranivisio® e Byooviz® (Ranibizumab)	Biossimilar de Lucentis®	Complicações da Diabetes, Degeneração Macular Húmida, Edema Macular, Retinopatia diabética	Ranivisio® 08/2022 Byooviz® 08/2021
Minjuvi® (Tafasitamab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: CD19 - Produção: CHO	Linfoma Difuso de Grandes Células B	08/2021
Bimzelx® (Bimecizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-17 - Produção: CHO	Psoríase	08/2021
Enspryng® (Satralizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG2 - Alvo: IL-6R - Produção: CHO	Neuromielite Ótica	06/2021
Adtralza® (Tralocinumab)	mAb humano - Tipo: IgG4 - Alvo: IL-13 - Produção: NSo	Dermatite Atópica	06/2021
Evkeeza® (Evinacumab)	mAb humano - Tipo: IgG4 - Alvo: ANGPTL3 - Produção: CHO	Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica	06/2021
Jemperli® (Dostarlimab)	mAb humanizado - Tipo: IgG4 - Alvo: PD-1 - Produção: CHO	Neoplasias do Endométrio	04/2021

Obiltoxaximab SFL® (Obiltoxaximab)	mAb quimérico - Tipo: IgG1 - Alvo: Antígeno Protetor de <i>B. anthracis</i> - Produção: NSO	Tratamento e Profilaxia da Exposição de Antraz por Inalação	11/2020
Adakveo® (Crizanlizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG2 - Alvo: Selectina P - Produção: CHO	Crises Vaso-oclusivas em doentes com Anemia Falciforme	10/2020
Abevmy® , Onbevzi® e Aybintio® (Bevacizumab)	Biossimilares de Avastin®	Carcinoma de Células Renais, Cancro do Pulmão de não pequenas Células, Neoplasias do Colo do Útero, Colorretais, Mamárias, dos Ovários, Peritoneais, das Trompas de Falópio	Abevmy® 04/2021 Onbevzi® 01/2021 Aybintio® 08/2020
Blenrep® (Belantamab mafodotina)	CAF (mAb humanizado afucosilado + agente citotóxico) - Tipo: IgG1 - Alvo: BCMA - Produção: CHO	Mieloma Múltiplo	08/2020
Evenity® (Romosozumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG2 - Alvo: Esclerostina - Produção: CHO	Osteoporose	12/2019
Ultomiris® (Ravulizumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG2/4 - Alvo: Proteína C5 do Sistema Complemento - Produção: CHO	Hemoglobinúria Paroxística, Síndrome Hemolítico Urémico Atípico, Miastenia Grave	07/2019
Poteligeo® (Mogamulizumab)	mAb humanizado afucosilado - Tipo: IgG1 - Alvo: CCR4 - Produção: CHO	Micose Fungóide, Síndrome de Sezary	11/2018
Hukyndra® , Libmyris® , Amsparity® e Hefiya® (Adalimumab)	Biossimilares de Humira®	Artrite, Artrite Psoriática, Artrite Reumática, Colite Ulcerosa, Doença de Crohn, Espondilartrite Axial, Hidradenite Supurativa, Psoríase, Uveíte	Hukyndra® e Libmyris® 11/2021 Amsparity 02/2020 Hefiya® 07/2018
Blitzima® e Riximyo® (Rituximab)	Biossimilares de Mabthera®	Artrite Reumatoide, Granulomatose com Poliangite, Leucemia Linfocítica Crónica, Linfoma não-Hodgkin, Pênfigo Vulgar, Poliangite Microscópica	Blitzima® 07/2017 Riximyo® 06/2017
Kevzara® (Sarilumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: IL-6R - Produção: CHO	Artrite Reumatóide	06/2017

Qarziba® (Dinutuximab beta)	mAb quimérico - Tipo: IgG1 - Alvo: GD2 - Produção: CHO	Neuroblastoma	05/2017
Zinplava® (Bezlotoxumab)	mAb humano - Tipo: IgG - Alvo: Toxina B do <i>C. difficile</i> - Produção: CHO	Prevenção da Recorrência da Infecção por <i>C. difficile</i>	01/2017
Empliciti® (Elotuzumab)	mAb humanizado - Tipo: IgG1 - Alvo: SLAMF7 - Produção: NSo	Mieloma Múltiplo	05/2016
Praluent® (Alirocumab)	mAb humano - Tipo: IgG1 - Alvo: PCSK-9 - Produção: CHO	Dislipidemias	09/2015
Zevalin® (Ibritumomab tiuxetano)	mAb murino - Tipo: IgG1 - Alvo: CD20 - Produção: CHO	Linfoma Folicular, Linfoma Não-Hodgkin	01/2004
Hormonas			
<i>Insulinas</i>			
Impremzia® (Insulina humana recombinante)	Biossimilar de Actrapid®	Diabetes Mellitus	04/2022
Truvelog Mix 30® (Insulina aspártico)	Biossimilar de NovoMix 30®	Diabetes Mellitus	04/2022
Kirsty® e Insulin aspart Sanofi® (Insulina aspártico)	Biossimilares de NovoRapid®	Diabetes Mellitus	Kirsty® 02/2021 Insulin aspart Sanofi® 06/2020
Suliqua® (Insulina glargina, lixisenatido)	Associação de um análogo de insulina de ação longa com um análogo do GLP-1 - Produção: E. coli	Diabetes Mellitus	03/2020
Insulin lispro Sanofi® (Insulina lispro)	Biossimilar de Humalog®	Diabetes Mellitus	07/2017
Xultophy® (Insulina degludec, liraglutido)	Associação de um análogo de insulina de ação lenta com um análogo do GLP-1 - Produção: E. coli	Diabetes Mellitus	09/2014
Ryzodeg® (Insulina aspártico, insulina degludec)	Associação de um análogo de insulina de ação rápida com um análogo de insulina de ação lenta - Produção: S. cerevisiae	Diabetes Mellitus	01/2013
Actraphane® e Protaphane® (Insulina humana recombinante)	Actraphane® igual a Mixtard® , Protaphane® igual a Insulatard®	Diabetes Mellitus	10/2002
<i>Hormonas de Crescimento</i>			

Medicamentos Biológicos em Portugal: Avaliação da Posição do País no Mercado Europeu

Skytrofa® (Lonapegsomatropina)	Princípio ativo de Omnitrope® e NutropinAq® conjugado com metoxipolietileno glicol	Deficiência da Hormona do Crescimento	01/2022
Sogroya® (Somapacitan)	Análogo da hormona do crescimento - Produção: E. coli	Deficiência da Hormona do Crescimento	03/2021
<i>Hormonas Folículo-estimulante (FSH)</i>			
Rekovel® (Folitropina delta)	FSH hr - Produção: PER.C6	Anovulação	12/2016
<i>Outras Hormonas</i>			
Wegovy® e Rybelsus® (Semaglutido)	Princípio ativo igual a Ozempic®	Diabetes Mellitus	Wegovy® 01/2022 Rybelsus® 04/2020
Myalepta® (Mentreleptina)	Análogo da leptina - Produção: E. coli	Lipodistrofia Parcial Familiar	07/2018
Natpar® (Hormona paratiroideia recombinante)	Hormona paratiroideia hr - Produção: E. coli	Hipoparatiroidismo	04/2017
Livogiva® e Terrosa® (Teriparatida)	Biossimilares de Forsteo®	Osteoporose, Osteoporose pós-menopausa	Livogiva® 08/2020 Terrosa® 01/2017
Luveris® (Lutropina alfa)	Hormona luteinizante hr - Produção: CHO	Indução de Ovulação, Infertilidade Feminina	11/2000
Fatores de Crescimento			
<i>Eritropoietina</i>			
Biopoin® e Eporatio® (Epoetina teta)	Princípio ativo similar às outras epoetinas simples	Anemia	10/2009
Abseamed®, Epoetin Alfa Hexal® e Silapo® (Epoetina alfa)	Biossimilar de Eprex/Erypo®	Anemia	Abseamed® e Epoetin Alfa Hexal® (08/2007) Silapo® (12/2007)
<i>Outros Fatores de Coagulação</i>			
Stimufend®, Nyvepria®, Cegfila®, Grasustek®, Fulphila® e Pelmeg® (Pegfilgrastim)	Biossimilar de Neulasta®	Neutropenia	Stimufend® (03/2022) Nyvepria® (11/2020) Cegfila® (12/2019) Grasustek® (06/2019) Fulphila® e Pelmeg® (11/2018)
Oxervate® (Cenegermina)	Fator de crescimento nervoso hr - Produção: E. coli	Queratite	07/2017
Lonquex® (Lipegfilgrastim)	Substância ativa de Neupogen® conjugada com metoxi-polietilenoglicol	Neutropenia	07/2013

Grastofil[®], Filgrastim Hexal[®], Ratiograstim[®] e Tevagrastim[®] (Filgrastim)	Biossimilar de Neupogen[®]	Neutropenia	Grastofil[®] (10/2013) Filgrastim Hexal[®] (02/2009) Ratiograstim[®] e Tevagrastim[®] (09/2008)
Citocinas			
<i>Interferões</i>			
Besremi[®] (Ropeginterferão α -2b)	Interferão α -2b hr conjugado com metade de Metoxipolietilenoglicol - Produção: E. coli	Policitemia Vera	02/2019
Extavia[®] (Interferão β -1b)	Princípio ativo igual a Betaferon[®]	Esclerose Múltipla	05/2008
Vacinas			
PreHevbri[®] (Antigénios de superfície da hepatite B)	Vacina de subunidades - Produção: CHO	Vacina contra a Hepatite B	04/2022
Hepelisav B[®] (Antigénio de superfície da hepatite B + adjuvante CpG 1018)	Vacina de subunidades + imunoestimulador - Produção: <i>Hansenula polymorpha</i>	Vacina contra a Hepatite B	02/2021
Supemtek[®] (4 proteínas de hemaglutinina do vírus da gripe)	Vacina de subunidades - Produção: <i>Spodoptera frugiperda</i> usando um sistema de expressão baculovírus	Vacina da Gripe	11/2020
Mvabea[®] (Vírus <i>Vaccinia Ankara Bavarian Nordic</i> que codifica proteínas de várias estirpes do vírus Ébola)	Vacina de vetor viral Terapia em conjunto com Zabdeno[®] - Produção: Fibroblastos do embrião de galinha	Vacina contra a Ébola	07/2020
Zabdeno[®] (Adenovírus que codifica a glicoproteína da estirpe <i>Mayinga</i> do Zaire ebolavirus)	Vacina de vetor viral Terapia em conjunto com Mvabea[®] - Produção: PER.C6	Vacina contra a Ébola	07/2020
Ervebo[®] (Vírus da estomatite vesicular vivo, cujo envelope contém a glicoproteína de superfície do Vírus Ébola Zaire)	Vacina viva atenuada - Produção: VERO	Vacina contra a Ébola	11/2019
Dengvaxia[®] (Quatro serotipos de vírus quiméricos da dengue)	Vacina viva atenuada - Produção: VERO	Vacina contra a Dengue	12/2018

Hexacima® (Anatoxina diftérica + Anatoxina tetânica + Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i> + Antígeno de superfície da hepatite B + Poliovírus inativado + Polissacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)	Qualitativamente igual a Hexyon®	Vacinação contra Difteria, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, Hepatite B, Poliomielite, Tétano e Tosse convulsa	04/2013
Cervarix® (Proteínas da cápside de 2 estirpes de Papilomavírus Humano)	Menos sete estirpes que Gardasil-9®	Prevenção de cancro e verrugas genitais causadas pelo Papilomavírus Humano	09/2007
Gardasil® (Proteínas da cápside de 4 estirpes de Papilomavírus Humano)	Menos 5 estirpes que Gardasil-9®	Prevenção de cancro e verrugas genitais causadas pelo Papilomavírus Humano	09/2006
Dukoral® (Células de <i>Vibrio cholerae</i> inativadas e subunidade B da toxina da cólera)	Vacina inativada e de subunidades - Produção: <i>Vibrio cholerae</i>	Vacinação contra <i>Vibrio cholerae</i> do grupo O1	04/2004
Ambirix® (Vírus inativado da hepatite A + Antígeno de superfície da hepatite B)	Qualitativamente igual a Twinrix®	Vacinação contra Hepatite A e Hepatite B	08/2002
HBVAXPRO® (Antígeno de superfície do vírus da hepatite B)	Vacina de subunidades - Produção: <i>S. cerevisiae</i>	Vacinação contra Hepatite B	04/2001
Enzimas			
Voraxaze® (Glucarpidase)	Enzima bacteriana que hidrolisa o resíduo de glutamato carboxiterminal do ácido fólico e seus análogos - Produção: <i>E. coli</i>	Redução da concentração plasmática tóxica de metotrexato	01/2022
Mepsevii® (Vestronidase alfa)	β -glucuronidase hr - Produção: CHO	Mucopolissacaridose VII	08/2018
Palynziq® (Pegvaliase)	Fenilalanina amónia liase peguilada - Produção: <i>E. coli</i>	Fenilcetonúria	05/2019
Lamzede® (Velmanase alfa)	α -manosidase - Produção: CHO	Alfa-manosidose	03/2018
Brineura® (Cerliponase alfa)	Tripeptidil peptidase-1 hr - Produção: CHO	Ceroidolipofuscinose Neuronal Tipo 2	05/2017
Spectrila® (Asparaginase)	Substância ativa de Oncaspar® sem a peguilação	Leucemia Linfoblástica Aguda	01/2016
Kanuma® (Sebelipase alfa)	Lipase ácida lisossomal hr - Produção: Ovos de Galinhas Transgênicas	Deficiência de Lipase Ácida Lisossomal	08/2015

Strengiq® (Asfotase alfa)	Proteína de fusão que liga o domínio catalítico da fosfatase alcalina não específica de tecidos humanos ao domínio Fc IgG humana e a um domínio peptídico deca-aspartato - Produção: CHO	Hipofosfatase	08/2015
Proteínas de Fusão			
Kimtrak® (Tebentafusp)	Proteína de fusão biespecífica, que liga o antígeno leucocitário humano ao domínio do receptor das células T - Produção: <i>E. coli</i>	Melanoma Uveal	04/2022
Ngenla® (Somatrogon)	Proteína de fusão que liga o peptídeo C terminal (CTP) da cadeia beta da gonadotrofina coriônica humana a duas cópias do CTP - Produção: CHO	Problemas de Crescimento e Desenvolvimento	02/2022
Elzonris® (Tagraxofusp)	Proteína de fusão da toxina da difteria interleucina - Produção: <i>E. coli</i>	Neoplasia Blástica das Células Dendríticas Plasmocitoides	01/2021
Reblozyl® (Luspatercept)	Proteína de fusão que liga dois domínios extracelulares modificados do receptor de ativina humana tipo IIB ao domínio IgG1 Fc humano - Produção: CHO	Anemia, Beta-talassemia	06/2020
Nepexto® (Etanercept)	Biossimilar de Enbrel®	Artrite Reumatóide, Artrite Psoriática, Espondilite Anquilosante, Psoríase	05/2020
Zaltrap® (Aflibercept)	Princípio ativo igual a Eylea®	Cancro colorretal metastático	02/2013
Nulojix® (Belatacept)	Proteína de fusão que liga o domínio extracelular modificado do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico humano ao domínio Fc da IgG1 humana - Produção: CHO	Rejeição do enxerto de transplante renal	06/2011
Terapia Celular e Genética			
<i>Terapia Celular</i>			
Breyanzi® (lisocabtagene maraleucel)	Células T autólogas, geneticamente modificadas para expressar um recetor de antígeno quimérico anti-CD19, transduzidas <i>ex vivo</i> utilizando um vetor lentiviral	Linfoma Difuso de Grandes Células B e Linfoma Folicular de Grau 3B	04/2022
Abecma® (idecabtagene vicleucel)	Células T autólogas, geneticamente modificadas para expressar um recetor antígeno quimérico que reconhece o antígeno de maturação das células B, transduzidas utilizando um vetor lentiviral	Mieloma Múltiplo	08/2021

Libmeldy® (atidarsagene autotemcel)	Células estaminais e progenitoras hematopoiéticas CD34+ autólogas, geneticamente modificadas para expressar o gene da arilsulfatase A humana, transduzidas <i>ex vivo</i> utilizando um vetor lentiviral	Leucodistrofia Metacromática	12/2020
Strimvelis® (Células CD34+ autólogas modificadas para expressar adenosina desaminase humana)	Células CD34+ autólogas, geneticamente modificadas para expressar adenosina desaminase humana, transduzidas <i>ex vivo</i> utilizando um vetor retroviral	Imunodeficiência Combinada Grave por Deficiência de Adenosina Desaminase	05/2016
Terapia Genética			
Luxturna® (voretigene neparvovec)	Vetor baseado num vírus adeno-associado não-replicante que contém o gene que expressa a proteína do epitélio pigmentado da retina humana de 65 kDa	Distrofia Retiniana Hereditária causada por Mutações no gene RPE65	11/2018
Imlygic® (Talmogene laherparepvec)	Vírus herpes simplex de tipo 1 atenuado geneticamente modificado para expressar o fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos - Produção: VERO	Melanoma	12/2015
Outros Produtos Recombinantes			
Jetrea® (Ocriplasmina)	Plasmina humana truncada - Produção: <i>P. pastoris</i>	Síndrome de Tração Vitreomacular	03/2013
Ruconest® (Conestate alfa)	Análogo recombinante do inibidor da C1-esterase hr - Produção: Leite de Coelho Transgênicos	Angioedema Hereditário	10/2010
Rapilysin® (Retepase)	Ativador do plasminogénio hr - Produção: <i>E. coli</i>	Enfarte Agudo do Miocárdio	08/1996

Os dados foram recolhidos de várias fontes (<https://www.ema.europa.eu/pt>, <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>). Os produtos estão listados por ordem cronológica, sendo que o biofarmaco mais recente é exibido em primeiro lugar em cada categoria. A tabela está dividida em dez categorias de medicamentos biológicos: fatores de coagulação, anticorpos monoclonais, hormonas, fatores de crescimento, citocinas, vacinas, enzimas, proteínas de fusão, medicamentos de terapia celular e medicamentos de terapia genética e outros produtos recombinantes. AIM, autorização de introdução no mercado; ANGPTL3, proteína semelhante à angiopoietina 3; BCMA, antígeno de maturação das células B; BHK, fibroblastos de rim de hamster recém-nascido; CAF, conjugado anticorpo-fármaco; CCR4, recetor de quimiocina cc tipo 4; CD, *cluster* de diferenciação; CGRP, péptido relacionado com o gene da calcitonina; CHO, célula de ovário de hamster chinês; COVID-19, doença do coronavírus 2019; DLR, proteína da espícula do SARS-CoV-2; Fc, fragmento cristalizável; GD2, disialogangliosídeo 2; Hr, humano recombinante; IgG, imunoglobulina G; IL, interleucina; LAG-3, gene de ativação linfocitária 3; mAb, anticorpo monoclonal; NSo, células do mieloma de camundongo; PCSK-9, pró-proteína convertase subtilisina/quexina de tipo 9; PD-1, proteína de morte celular programada 1; PER.C6, células da retina humana; SLAMF7, proteína membro 7 da família da molécula de sinalização de ativação do linfócito; TSLP, linfopietina estromal tímica.

Anexo V: Alvos terapêuticos dos produtos baseados em mAbs disponíveis em Portugal

Indicação terapêutica	Alvo terapêutico/Antigénio	Produtos baseados em mAbs
Dislipidemia	PCSK-9	Repatha® (Evolocumab)
Enxaqueca	CGRP	Aimovig® (Erenumab)
		Ajovy® (Fremanezumab)
		Emgality® (Galcanezumab)
Infeção	Proteína F do VSR	Synagis® (Palivizumab)
Patologias oncológicas	BCMA	Tecvayli® (Teclistamab) (BCMA x CD3)
	CD19	Blinicyto® (Blinatumomab) (CD19 x CD3)
	CD20	Gazyvaro® (Obinutuzumab)
		Kesimpta® (Ofatumumab)*
		Mabthera® (Rituximab)
		Ocrevus® (Ocrelizumab)*
		Besponsa® (Inotuzumab ozogamicina)
		Adcetris® (Brentuximab vedotina)
	CD30	Mylotarg® (Gemtuzumab ozogamicina)
	CD33	Darzalex® (Daratumumab)
	CD38	Sarclisa® (Isatuximab)
		Polivy® (Polatuzumab vedotina)
	CD79	Yervoy® (Ipilimumab)
	CTLA4	Erbitux® (Cetuximab)
	EGFR	Rybrevant® (Amivantamab) (EGFR x MET)
		Vectibix® (Panitumumab)
	FCEV	Avastin® (Bevacizumab)
	HER2	Enhertu® (Trastuzumab deruxtecano)
		Herceptin® (Trastuzumab)
		Kadcyla® (Trastuzumab emtansina)
		Perjeta® (Pertuzumab)
		Phesgo® (Pertuzumab + Trastuzumab)
		Keytruda® (Pembrolizumab)
PD1	Libtayo® (Cemiplimab)	
	Opdivo® (Nivolumab)	
	Tecentriq® (Atezolizumab)	
PDL1	Bavencio® (Avelumab)	
	Imfinzi® (Durvalumab)	
	Trodelvy® (Sacituzumab govitecano)	
	Recetor 2 do FCEV	Cyramza® (Ramucirumab)
Patologias inflamatórias	BAFF	Benlysta® (Belimumab)
	CD25	Simulect® (Basiliximab)
	CD52	Lemtrada® (Alemtuzumab)
	IFNAR1	Saphnelo® (Anifrolumab)
	IgE	Xolair® (Omalizumab)
	IL-1	Ilaris® (Canacinumab)
	IL-4	Dupixent® (Dupilumab) (IL-4/13)

	IL-5	Cinquaero® (Reslizumab) Fasenra® (Benralizumab) Nucala® (Mepolizumab)
	IL-6	Sylvant® (Siltuximab)* Roactemra® (Tocilizumab)
	IL-12 IL-17A	Stelara® (Ustekinumab) (IL-12/23) Cosentyx® (Secucinumab) Kyntheum® (Brodalumab) Taltz® (Ixecizumab)
	IL-23	Tremfya® (Guselcumab) Ilumetri® (Tildracizumab) Skyrizi® (Risancizumab)
	Integrina $\alpha 4\beta 1$ Integrina $\alpha 4\beta 7$ Proteína C5 do SC TNF- α	Tysabri® (Natalizumab) Entyvio® (Vedolizumab) Soliris® (Eculizumab) Cimzia® (Certolizumab pegol) Humira® (Adalimumab) Remicade® (Infliximab) Simponi® (Golimumab)
Patologias ósseas	FGF23 NCA95 RANKL	Crysvita® (Burosumab) Scintimun® (Besilesomab) Prolia® e Xgeva® (Denosumab)
Patologias sanguíneas	Calicreína Dabigatrano Fator IX ativado e Fator X Fator von Willebrand	Takhzyro® (Lanadelumab) Praxbind® (Idarucizumab) Hemlibra® (Emicizumab) Cablivi® (Caplacizumab)
Retinopatias	FCEV	Beovu® (Brolucizumab) Lucentis® (Ranibizumab) VABYSMO® (Faricimab) (ANG-2 x FCEV)

Os dados foram recolhidos de várias fontes (<https://www.ema.europa.eu/pt>, <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>). ANG-2, angiopoetina-2; BAFF, proteína humana solúvel estimuladora dos linfócitos B; BCMA, antígeno de maturação das células B; CD, *cluster* de diferenciação; CGRP, péptido relacionado com o gene da calcitonina; CTLA4, antígeno 4 do linfócito T citotóxico; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; FCEV, fator de crescimento endotelial vascular; HER2, recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2; IFNAR1, subunidade 1 do recetor de interferão tipo I; IGE, imunoglobulina E; IL, interleucina; MET, transição epitelial-mesenquimal; NCA95, antígeno não-específico de reatividade cruzada 95; PCSK-9, pró-proteína convertase subtilisina/quexina de tipo 9; PD1, receptor-1 de morte celular programada; PDL1, ligando-1 de morte celular programada; RANKL, ligando do recetor ativador nuclear kappa B; SC, sistema complemento; TNF- α , fator de necrose tumoral α ; Trop-2, antígeno 2 da superfície celular trofoblástica; VSR, vírus sincicial respiratório. *Indicação terapêutica diferente.