

A importância dos biofármacos no tratamento das doenças imunológicas: Uma revisão integrativa da literatura

The importance of biopharmaceuticals in the treatment of immunological diseases: An integrative literature review

La importancia de los biofarmacéuticos en el tratamiento de enfermedades inmunológicas: Una revisión integradora de la literatura

Recebido: 05/06/2021 | Revisado: 16/06/2021 | Aceito: 20/06/2021 | Publicado: 04/07/2021

Gleicy Kelly China Quemel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1280-560X>
Escola Superior da Amazônia, Brasil
E-mail: gkcquemel@gmail.com

Marcelo Borges Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8480-8311>
Escola Superior da Amazônia, Brasil
E-mail: mbg.borges@live.com

Adria Helena Lopes Lobato da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9846-2315>
Escola Superior da Amazônia, Brasil
E-mail: adriahelena@iclou.com

Marilene Da Costa Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7068-2161>
Escola Superior da Amazônia, Brasil
E-mail: marylenebelinha@gmail.com

Rafaela Rodrigues Da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4839-8364>
Escola Superior da Amazônia, Brasil
E-mail: rafaela.rodrigues20@hotmail.com

Daniele de Araújo Moysés

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6956-1381>
Escola Superior da Amazônia, Brasil
E-mail: quimica.dani@gmail.com

Juan Gonzalo Bardalez Rivera

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1737-6947>
Escola Superior da Amazônia, Brasil
E-mail: jgrivera@bol.com.br

Maurício Ferreira Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8943-4272>
Escola Superior da Amazônia, Brasil
E-mail: mauricioneuroquimica@gmail.com

Nayara Cristina Lima de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4765-2316>
Escola Superior da Amazônia, Brasil
E-mail: ncloliveira@hotmail.com

Resumo

Os medicamentos imunobiológicos ou biofármacos são definidos como fármacos em que a substância ativa é de origem biológica, cuja ação são em pontos específicos, os quais podem ser utilizados em doenças reumáticas, neurológicas, gastroenterológicas entre outras. Nesse sentido, o presente estudo objetivou descrever, com base na literatura, a importância dos biofármacos e suas aplicações no tratamento de doenças imunológicas. As pesquisas foram realizadas nas bibliotecas da BVS e do SciELO, e no banco de dados PUBMED. No campo da busca de dados foram utilizados os seguintes descritores: “produtos biológicos/ biological products” e “doença autoimune/autoimmune diseases”. Os critérios de inclusão foram literaturas gratuitas, disponíveis nos idiomas inglês e português no período de 2011 à 2021, e exclusas duplicadas e pagas. Foram selecionados 19 estudos, entre eles foram encontradas 3 doenças imunológicas, são eles: artrite reumatoide, crohn e psoríase e foram identificados 9 tipos de biofármacos, são eles: abatacepte, adalimumabe, Certolizumabe pegol, Etanercepte, Golimumabe, Infliximabe, Rituximabe, Tocilizumabe e Secuquinumabe. Os biofármacos são relativamente novos no mercado e ainda são desconhecidos por muitos pacientes, por isso é importante à atuação de um profissional da saúde que tenha

conhecimento tanto dos medicamentos imunobiológicos quanto dos sintéticos, pois o farmacêutico é o profissional que realiza a dispensação e administração desses medicamentos. Por meio desta pesquisa, fica claro que, ao contrário de muitos medicamentos sintéticos que possuem uma estrutura química não encontrada no corpo humano, os medicamentos biológicos são estruturalmente semelhantes aos compostos humanos, o que favorece um aumento no potencial de cura dessas doenças.

Palavras-chave: Biotecnologia; Farmácia; Doenças autoimunes.

Abstract

Immunobiological drugs or biopharmaceuticals are defined as drugs in which the active substance is of biological origin, whose action is in specific points, which can be used in rheumatic, neurological, gastroenterological diseases, among others. In this sense, the present study aimed to describe, based on the literature, the importance of biopharmaceuticals and their applications in the treatment of immunological diseases. The searches were carried out in the BVS and SciELO libraries, and in the PUBMED database. In the field of data search, the following descriptors were used: “biological products/biological products” and “autoimmune disease/autoimmune diseases”. The inclusion criteria were free literature, available in English and Portuguese from 2011 to 2021, and duplicate and paid exclusions. Nineteen studies were selected, among which 3 immunological diseases were found, namely: rheumatoid arthritis, crohn and psoriasis and 9 types of biopharmaceuticals were identified, namely: abatacept, adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab and Secukinumab. Biopharmaceuticals are relatively new on the market and are still unknown by many patients, so it is important for a health professional who has knowledge of both immunobiological and synthetic drugs, because the pharmacist is the professional who performs the dispensing and administration of these medications. Through this research, it is clear that, unlike many synthetic drugs that have a chemical structure not found in the human body, biological drugs are structurally similar to human compounds, which favors an increase in the potential to cure these diseases.

Keywords: Biotechnology; Drugstore; Autoimmune diseases.

Resumen

Los fármacos inmunobiológicos o biofarmacéuticos se definen como fármacos en los que el principio activo es de origen biológico, cuya acción se encuentra en puntos específicos, los cuales pueden ser utilizados en enfermedades reumáticas, neurológicas, gastroenterológicas, entre otras. En este sentido, el presente estudio tuvo como objetivo describir, con base en la literatura, la importancia de los biofarmacéuticos y sus aplicaciones en el tratamiento de enfermedades inmunológicas. Las búsquedas se realizaron en las bibliotecas BVS, SciELO y en la base de datos PUBMED. En el campo de la búsqueda de datos, se utilizaron los siguientes descriptores: “productos biológicos / productos biológicos” y “enfermedad autoinmune / enfermedades autoinmunes”. Los criterios de inclusión fueron literatura gratuita, disponible en inglés y portugués de 2011 a 2021, y exclusiones duplicadas y pagadas. Se seleccionaron 19 estudios, entre ellos se encontraron 3 enfermedades inmunológicas, a saber: artritis reumatoide, crohn y psoriasis y se identificaron 9 tipos de biofármacos, a saber: abatacept, adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab y Secukinumab. Los biofarmacéuticos son relativamente nuevos en el mercado y aún son desconocidos por muchos pacientes, por lo que es importante para un profesional de la salud que tenga conocimientos de fármacos tanto inmunobiológicos como sintéticos, porque el farmacéutico es el profesional que realiza la dispensación y administración de estos medicamentos. A través de esta investigación, queda claro que, a diferencia de muchos medicamentos sintéticos que tienen una estructura química que no se encuentra en el cuerpo humano, los medicamentos biológicos son estructuralmente similares a los compuestos humanos, lo que favorece un aumento en el potencial de curar estas enfermedades.

Palabras clave: Biotecnología; Farmacia; Enfermedades autoinmunes.

1. Introdução

Os medicamentos desenvolvidos por biotecnologia são provenientes da biossíntese de organismos vivos, os quais apresentam heterogeneidade de produtos e aplicações. No setor farmacêutico existem os kits para diagnóstico, como os de detecção de gravidez, patologias, entre outros, e na terapia gênica (Fardelone & Branchi, 2006).

O desenvolvimento de biofármacos tem permitido encontrar novas opções de tratamento, mas nota-se que a estrutura de pesquisa na área de biotecnologia no Brasil ainda possui alguns desafios e fatores que podem ser decisivos na obtenção do sucesso na produção e desenvolvimento desses medicamentos (Benavide, 2013).

Os medicamentos imunobiológicos possuem alta relevância para tratamento de doenças seletivas, por serem produzidos por meio de substâncias com ativos biológicos, que tem a intenção de inativar mecanismos específicos. Os biofármacos são mais seletivos que os medicamentos sintéticos em determinadas doenças, como por exemplo, os utilizados para o tratamento de

neoplasias malignas de pulmão, mama e rins. Nesse caso, eles atacam somente as células malignas, e por serem seletivos o efeito colateral diminuem consideravelmente diante do uso de sintéticos (Butler, 2005).

De acordo com Deloitte (2017), por serem produzidos por organismos vivos e frequentemente administrados por injeção ou infusão devido a sua instabilidade. Esses medicamentos apresentam uma maior eficiência no tratamento de doenças imunológicas. Essas doenças compreendem que em qualquer condição, que tenha origem de manifestações associadas a alterações do sistema imunológico, que é responsável pela defesa do corpo contra agentes agressores. O sistema imunológico produz uma resposta inadequada contra suas próprias células, tecidos ou órgão resultando em dano ou inflamação (Araújo, 2017).

Diante da eficácia no tratamento, a principal característica que diferencia os medicamentos sintéticos dos biofármacos é a probabilidade de reações imunes. Nos medicamentos sintéticos essas reações apresentam baixa probabilidade de ocorrência, já os medicamentos biológicos demonstram maior frequência de reações imunes. O que justifica a intensa reação imune dos biofármacos, são o tamanho e complexidade de suas moléculas. Vários biofármacos são anticorpos terapêuticos, que são utilizados comumente na área de oncologia em tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias (Pinto, 2012).

Dessa forma, a pergunta que norteia o presente estudo foi: Qual a importância dos biofármacos e suas aplicações no tratamento de doenças imunológicas? Nesse sentido, o presente projeto objetiva descrever, com base na literatura, a importância dos biofármacos e suas aplicações no tratamento de doenças imunológicas, e assim apresentar os principais medicamentos imunobiológicos e aplicação em doenças imunobiológicas mais citados pela literatura, apresentar os princípios ativos e mecanismos de ação desses medicamentos, e por fim apontar o papel do farmacêutico na dispensação e administração desses medicamentos.

2. Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa da literatura (RIL), que visa interpretar e compreender determinada questão nas literaturas publicadas (Souza, Silva & Carvalho, 2010). A pesquisa foi realizada na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Publications of Medical Literature, no Analysis and Retrieval System Online* (PubMed) e na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

No campo da busca de dados foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “produtos biológicos/ biological products” e “doença autoimune/autoimmune diseases”. A fim de refinar as buscas foi utilizado o seguinte esquema dos operadores booleanos descritos no Quadro 1:

Quadro 1: Organização do termo de busca com o operador booleano.

	TERMO-CHAVE	OPERADOR	TERMO-CHAVE
DESCRITOR	medicamentos biológicos/ <i>biological medicines</i>	AND	doença autoimune/ <i>autoimmune diseases</i>

Fonte: Autores (2021).

Para constituir a amostra, foram selecionados estudos que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: documentos apresentados a partir dos descritores; publicados nos últimos dez anos (2011-2021); disponível nos idiomas português e inglês e que versavam sobre a temática em enfoque. Os critérios de exclusão foram estudos não disponíveis na íntegra, duplicados e de acesso restrito.

A análise crítica dos estudos foi realizada segundo Bardin (1977), sendo que esta análise apresenta três fases: a primeira é denominada de pre-análise, foi a seleção dos estudos que foram direcionados à segunda fase da análise de conteúdo. A segunda fase é denominada de análise, onde é realizada a codificação e categorização do material. E a terceira fase é denominada de tratamento e interpretação dos resultados, na interpretação dos resultados obtidos foi realizada por meio da interpretação de inferência. Neste estudo, essa interpretação consistiu nos na apresentação dos estudos selecionados e explanação dos eixos temáticos

3. Resultados e Discussão

Para a seleção dos estudos foram utilizados cinco filtros em conformidade com os critérios de inclusão e exclusão, conforme demonstra o Quadro 2.

Quadro 2: Documentos selecionados na pré-análise.

FILTRO	BVS	PUBMED	SCIELO	TOTAL/ ANÁLISE
Descritor: medicamentos biológicos/ <i>biological medicines</i> [AND] doença autoimune/ <i>autoimmune diseases</i>				
	127	143	123	393
Período (2011-2021)	43	42	56	141
Estudos na íntegra	20	42	54	116
Idiomas	18	40	12	70
Acesso livre	15	16	6	37
Não duplicados	11	12	4	30

Fonte: Autores (2021).

Na codificação, foi possível selecionar, entre os 30 estudos, os que condiziam a temática da pesquisa. Após a codificação foi realizada a categorização e os estudos selecionados foram separados em unidades de registro. Essas unidades se relacionam com o tema abordado pelos estudos. Por fim, com base nesses temas, foram formuladas categorias de análise ou eixos temáticos apresentados no Quadro 3:

Quadro 3: Categorização em eixos temáticos.

UNIDADE DE REGISTRO	EIXOS TEMÁTICOS
Terapia biológica para o câncer	Principais biofármacos e suas aplicações em diferentes doenças
Biofármacos no tratamento de artrite	
Atividade terapêutica de biofármacos	Princípios ativos e mecanismo de ação dos biofármacos
Mecanismo de ação dos biofármacos	
Atuação dos biofármacos sobre as infecções autoimunes	
Administração de biofármacos	O papel do farmacêutico na dispensação e administração desses medicamentos.
Segurança na utilização de biofármacos	

Fonte: Autores (2021).

Após a análise dos 30 estudos restantes, forem eleitos para compor estes resultados. O Quadro 4 organiza os estudos em cronologia, evidenciando o autor/ano de publicação, o banco de dado de origem, a metodologia do estudo, os objetivos e seus resultados.

Quadro 4: Estudos selecionados para a revisão.

Nº	Autor/ ano	Título	Objetivos	Resultados
1	Silva & Lambert, 2011	Anticorpos monoclonais na terapêutica da psoríase	Apresentar os avanços na biotecnologia que possibilitaram a manipulação de anticorpos monoclonais e de torná-los menos imunogênicos e mais específicos, diminuindo os efeitos adversos e aumentando sua eficácia	A região variável dos anticorpos monoclonais interage com suas moléculas-alvo de uma das seguintes maneiras: ligação, bloqueio ou sinalização. A ligação destes aos seus antígenos pode interromper as funções das células e suas interações com moléculas relacionadas, o que leva à morte celular
2	Cabral, 2011	Estudos observacionais de infecções graves em Artrite reumatoide: uma revisão sistemática de Medicamentos biológicos não anti-tnf-alfa	Avaliar o risco de infecções graves associado ao uso de DMARDs biológicos não anti-TNF- α (<i>anakinra</i> , <i>rituximab</i> , <i>abatacept</i> e <i>tocilizumab</i>) em pacientes com AR utilizando exclusivamente estudos observacionais	Foram relatados em quatro estudos de 12 a 36 meses de acompanhamento relacionados ao <i>anakinra</i> 129 (5,1%) infecções graves em 2.896 pacientes dos quais três evoluíram para óbito. Em relação ao <i>rituximab</i> , dois estudos relataram 72 infecções graves (5,9%) em 1.224 pacientes (incluindo diabéticos e aqueles que usavam quaisquer DMARDs sintéticos) dos quais dois evoluíram para óbito.
3	Brats, 2012	Medicamentos Biológicos para o Tratamento da Artrite Reumatóide	Avaliar todos os medicamentos biológicos atualmente registrados no Brasil para o tratamento da AR, com relação à eficácia e segurança	Os estudos selecionados mostraram que não há diferenças entre os medicamentos biológicos nos desfechos medidos pelo critério ACR, no tratamento de pacientes com AR ativa que apresentaram falha ao tratamento anterior com DMARD.
4	Gonçalves, 2013	Investigação Clínica de Medicamentos Biológicos no Tratamento da Artrite Reumatóide	Apresentar as opções terapêuticas que demonstram um maior benefício e um menor risco no tratamento da Artrite Reumatóide, proporcionando um aumento na qualidade de vida dos doentes e realizar a comparação entre os medicamentos convencionais e biológicos, disponíveis no mercado, indicados para o tratamento da Artrite Reumatóide, no que diz respeito à actividade da doença, tendo como base resultados da investigação clínic	Os resultados de eficácia e de segurança comprovaram a não inferioridade do medicamento convencional em comparação com o biofármaco, no tratamento da AR em doentes nunca submetidos a tratamento biológico
5	Nunes, 2014	Medicamentos biológicos: situação atual e perspectivas futuras	Analisar os principais Fármacos de origem Biológica utilizados actualmente em Portugal assim como no resto da Europa e verificar se a sua utilização proporciona um maior benefício em relação aos fármacos mais comumente utilizados para as patologias em análise, será ainda descrito nesta monografia os principais aspectos relacionados com este tipo de terapêutica assim como as perspectivas futuras que os medicamentos biológicos nos podem proporcionar.	Os Medicamentos Biológicos são um mercado muito inexplorado, no entanto os profissionais de saúde devem ter uma maior atenção uma vez que estes podem ser uma excelente solução no tratamento e alívio dos sintomas dos pacientes
6	Lemos et al., 2014	Rituximabe para o tratamento da artrite reumatoide: revisão	Avaliar os dados de eficácia e segurança de rituximabe, bem como ilustrar a influencia do FR e	O tratamento com rituximabe foi mais efetivo em pacientes jamais tratados e nos que não obtiveram sucesso com a terapia anti-TNF – critérios ACR

Nº	Autor/ ano	Título	Objetivos	Resultados
		sistemática	do anti-CCP no resultado do tratamento de AR ativa	20/50/70 e EULAR. No grupo de rituximabe, observaram-se mudanças menos expressivas nos escores de Sharp/Genant, de erosão e de estreitamento do espaço articular; nesse grupo, os escores SF-36, FACIT-T e HAQ-DI também foram melhores. Não foram notadas diferenças entre grupos com relação aos desfechos de segurança, com exceção das reações agudas à infusão, que foram mais comuns no grupo de rituximabe. Ainda no grupo de rituximabe, um número maior de pacientes soropositivos para FR/anti-CCP alcançou ACR20, em comparação com pacientes negativos para RF/anti-CCP
7	Ferreira, Taconi & Sturaro, 2014	Medicamentos biológicos: um caminho para a redução de toxicidades no tratamento do câncer?	Exaltar a importância dos medicamentos biológicos no tratamento do câncer tendo-se em vista sua segurança, eficácia, especificidade e redução de efeitos colaterais comparados à Quimioterapia Clássica	A produção depende da indução de células tumorais em camundongos, longas terapias podem fazer com que o organismo sofra com efeitos indesejáveis, além do elevado custo de tratamento. Por isso, muitos pesquisadores começaram a desenvolver alternativas que visam minimizar o custo, o sofrimento do organismo humano, bem como dos animais envolvidos em sua produção, desenvolvendo anticorpos monoclonais com ferramentas moleculares.
8	Mota et al., 2015	Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites	Prover um documento que represente a opinião de especialistas, baseados em ampla revisão da literatura, sobre os aspectos referentes à segurança no uso de medicamentos imunobiológicos em Reumatologia, mais especificamente no que diz respeito ao tratamento da artrite reumatoide (AR) e das espondiloartrites.	O tratamento das enfermidades reumatológicas de natureza imunoinflamatória, em especial da AR e das espondiloartrites, sofreu uma significativa mudança nos últimos anos. A ênfase no diagnóstico precoce, no início imediato das DMCD e no monitoramento rigoroso da resposta terapêutica, bem como o desenvolvimento dos agentes imunobiológicos revolucionaram a forma como essas doenças passaram a ser tratadas.
9	Brandão & Souza, 2015	Biofármacos: da pesquisa ao mercado: uma revisão da literatura	Destacar as principais vantagens e desvantagens de ser fazer uso desses medicamentos, mostrar as diferenças existentes entre os medicamentos biológicos e o de síntese química, levantar dados de seu mercado mundial e nacional e destacar os biofármacos mais importantes que já se vem fazendo uso para tratamento de inúmeras doenças. Estes medicamentos tem se mostrado altamente específicos e muitos eficazes	Os medicamentos biológicos são desenvolvidos para inativar mecanismos específicos que ocorrem em determinadas doenças, sendo muito mais precisos e seletivos do que os medicamentos convencionais. Em relação à saúde dos pacientes, os biofármacos agem de forma mais específica
10	Mínero, 2017	Medicamentos Biológicos e Doenças Autoimunes O presente e o futuro	Clarificar o conceito de biofármaco, os princípios biológicos, biotecnológicos e de engenharia genética nos quais assenta a sua produção, alguns tipos de medicamentos biológicos e suas características.	O uso de terapias biológicas em monoterapia ou como complemento de terapias convencionais no tratamento de doenças autoimunes e reumatológicas está a difundir-se a um ritmo acelerado. Este facto deve-se à maior compreensão da patogênese das doenças e dos alvos envolvidos na resposta imunológica às mesmas. Estes medicamentos têm revelado uma boa percentagem de eficácia, assim

Nº	Autor/ ano	Título	Objetivos	Resultados
				como bons perfis de segurança. Regra geral estas terapias são bem toleradas pelos doentes e têm a vantagem de a frequência da sua administração ser menor do que noutros medicamentos.
11	Araújo, 2017	Medicamentos biológicos no tratamento da artrite reumatoide: Segurança sob a perspectiva das notificações espontâneas	Apresentar os avanços tecnológicos voltados para a produção e utilização de biofármacos	Com o desenvolvimento tecnológico continuado, é de esperar que a produção de medicamentos biológicos se torne ainda mais eficiente, segura e entusiasmante, alargando o leque de possibilidades até aos “nanocorpos” e outras modificações de anticorpos monoclonais.
12	Carreira et al., 2013	Biofármacos: sua importância e as técnicas utilizadas em sua produção	Destacar as principais vantagens e desvantagens de ser fazer uso de medicamentos biofármacos, mostrar as diferenças existentes entre os medicamentos biológicos e o de síntese química, levantar dados de seu mercado mundial e nacional e destacar os biofármacos mais importantes que já se vem fazendo uso para tratamento de inúmeras doenças	Entre os biofármacos mais vendidos, destacam-se os anticorpos monoclonais para o tratamento de diversos tipos de canceres e anti-TNFalfa para tratar doenças autoimune
13	Araújo, 2017	Medicamentos biológicos no tratamento da artrite reumatoide: segurança sob a perspectiva das notificações espontâneas.	descrever o perfil de segurança dos Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCDs) biológicos: abatacepte (ABT), adalimumabe (ADA), anakinra (ANA), certolizumabe pegol (CZP), etanercepte (ETN), golimumabe (GLM), infliximabe (IFX), rituximabe (RTX) e tocilizumabe (TCZ), considerando os sinais de segurança detectados para cada um, por análise de desproporcionalidade entre as notificações reportadas no banco de dados de notificações espontâneas dos Estados Unidos da América (FDA Adverse Event Reporting System – FAERS).	Em uma avaliação geral, a relação risco/benefício permanece favorável e mais estudos são necessários para identificar diferenças significativas dos riscos de RAMs graves entre os MMCDs biológicos
14	Blanco, 2018	Revisão de métodos convencionais de controle de qualidade biológico de biofármacos de origem recombinante e biossimilares e perspectivas de métodos alternativos	explorar de forma mais critica o desenvolvimento e padronizacao de novas metodologias, que possam avaliar a atividade biologica de biofarmacos e biossimilares, sob a luz de rever os principais modelos celulares utilizados, para desafiar a potencialidade dessas moléculas de atividade biologica, comparado com os modelos classicos de células da linhagem murinas ou leveduras	Apesar dos grandes avanços biotecnológicos no âmbito farmacêutico, além de aumentar a produção de insumos, e disponibilização de novos produtos, no entanto o grande desafio ainda persiste na expansão de desenvolvimento e padronização de métodos bioanalíticos, que possam garantir a qualidade desses novos medicamentos.

Nº	Autor/ ano	Título	Objetivos	Resultados
15	Sondermann et al., 2019	Dermatological complications of therapy with biologics in inflammatory autoimmune diseases	Acompanhar e observar o curso dos CAEs em todas as terapias biológicas	No total, 39 pacientes com um total de 45 CAEs foram incluídos neste estudo. Em 60% dos casos foi diagnosticada uma forma de psoríase paradoxal. Dois terços (66,6%) dos pacientes com CAEs foram diagnosticados com uma doença inflamatória intestinal subjacente (DII). Os antagonistas do TNF α foram os agentes desencadeadores em cerca de 95% dos casos. Mudanças na terapia biológica foram necessárias em quase metade dos casos (46,2%). Quase 90% dos pacientes tiveram uma resposta completa (42,1%) ou parcial (47%).
16	Trindade, Morcerf & Espasandin, 2019	Terapia biológica na doença de Crohn: quando iniciar?	Realizar a revisão de literatura sobre a introdução de terapia biológica como tratamento da doença inflamatória intestinal em curso	As formas de abordagem terapêutica da doença variam conforme sua apresentação clínica e gravidade, bem como o impacto na qualidade de vida do portador. A terapia biológica vem se tornando uma das principais classes utilizadas no contexto desta enfermidade, mas não está claro quando deve ser iniciada ou em que momento a própria doença deve ser considerada moderada ou grave. Sua forma de apresentação multiforme dificulta a classificação dos pacientes nestes grupos.
17	Vieira et al., 2020	Medicamentos biológicos para artrite reumatoide Disponibilizados pelo sistema único de saúde	Identificar a importância dos medicamentos biológicos para artrite reumatoide disponíveis no SUS, identificando as vantagens e desvantagens de sua inclusão	A pesquisa mostra que incidência da AR é alta e a procura por um tratamento, especialmente do SUS, é muito grande. Mas o investimento, numa forma de deixar o tratamento mais acessível, é pequena
18	Cadorini et al., 2020	Principais terapias biológicas para tratamento do melanoma.	discorre sobre o uso das terapias biológicas atuais, baseadas em anticorpos monoclonais, no tratamento de pacientes com melanoma. O método utilizado foi revisão sistemática com os descritores melanoma, terapias biológicas e anticorpos monoclonais.	Entre os anticorpos monoclonais, destacam-se os direcionados para bloqueio das proteínas PD-1 e CTLA-4, relacionadas com a resposta imune antitumoral. Já os principais inibidores em uso com atividade comprovadamente antitumoral são os associados com vias de sinalização específicas, que agem na inibição das vias de sinalização MAPK, MEK, PI3K-Akt, BRAF, ERK e NRAS, com especial destaque para os inibidores de quinases como BRAF, que tem exibido relevante potencial terapêutico.
19	Senna & Müller, 2020	Biossegurança no desenvolvimento de vacinas biofármacos e kits de diagnóstico	Abordar os aspectos da biossegurança nas etapas envolvidas neste processo, segundo nossa experiência trabalhando no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos – FIOCRUZ.	As medidas de biossegurança observadas no desenvolvimento e produção de imunobiológicos deve seguir as normas recomendadas pelas autoridades competentes em todas as suas etapas, da demonstração da prova de princípio, desenvolvimento do processo até as etapas de produção

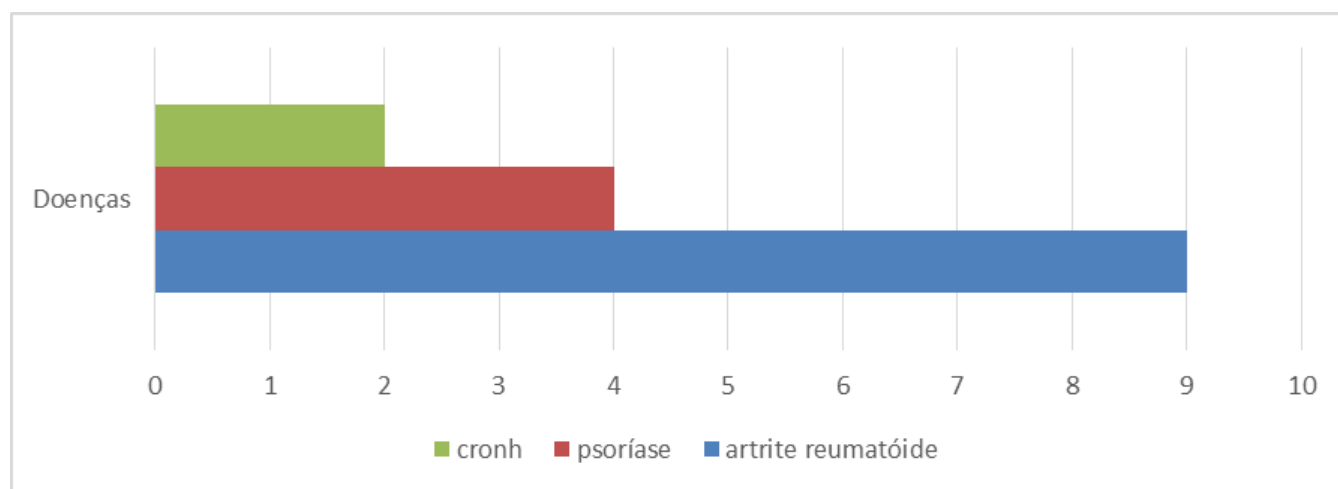
Fonte: Autores (2021).

Quanto à abordagem metodológica, 94,74% (18) dos estudos são bibliográficos e apenas 5,26% (1) utiliza metodologia pesquisa aplicada. Além disso, ressalta-se que dos estudos são em língua vernácula 94,74% (18) e 5,26% (1) em língua inglesa.

Sobre a distribuição dos estudos 52,63% (10) abordam biotecnologia, 26,32% (5) abordam sobre a indústria de biofármacos e doenças autoimunes (DAI) e 21,05% (4) abordam sobre o cenário brasileiro dos Biofármacos. No que se refere a sua fonte de coleta, 47,37% (9) foram encontrados na BVS, 31,58% (6) no PUBMED e 21,05% (4) na biblioteca SCIELO.

Entre os estudos analisados, foram apresentadas 3 doenças: psoríase, crônica e artrite reumatóide, sendo esta última a mais expressiva, apresentadas em 9 estudos. O Gráfico 1 a seguir demonstra a distribuição dessas enfermidades entre os estudos

Gráfico 1: Doenças tratadas com biofármacos.



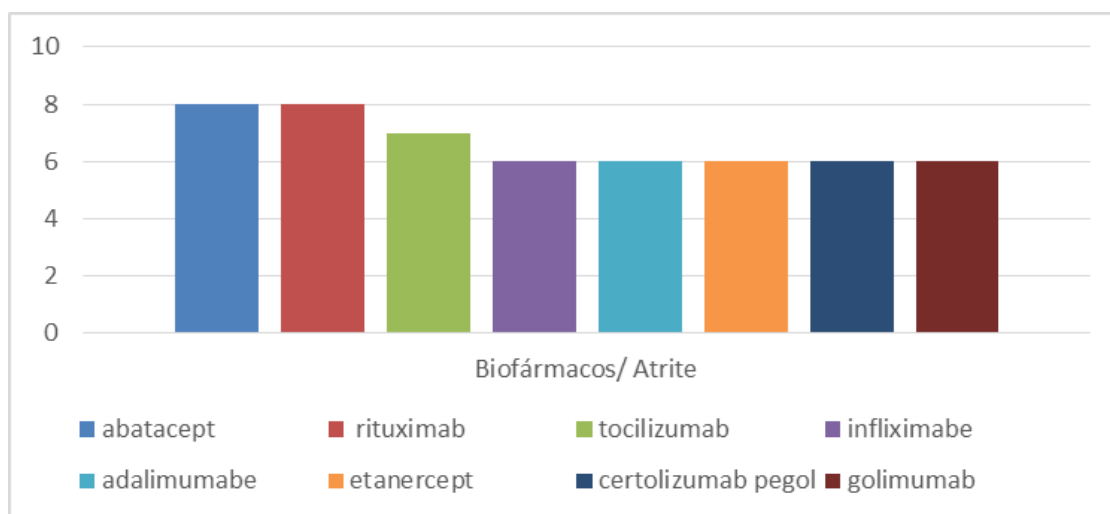
Fonte: Autores (2021).

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica com a característica típica de sinovite de articulações de pequeno e médio porte que leva a danos na cartilagem e nos ossos. A positividade para o fator reumatoide e os anticorpos contra peptídeos anticitrulinados são as marcas imunológicas e estão incluídas nos critérios de classificação de 2010 (Aletaha, Neogi & Silman, 2011). Devido à produção de fibroblastos e monócitos presentes no tecido sinovial inflamado, essa doença faz com que os níveis de TNF α aumentem para os níveis plasmáticos e de líquido sinovial. O TNF α estimula as células sinoviais a produzirem substâncias responsáveis pelo processo de degradação dos tecidos, como colagenase, superóxido e prostaglandinas. Por conta disso, com a progressão da doença, os pacientes se tornam incapazes de realizar atividade do dia a dia (Nunes, 2014).

Ao realizar uma revisão da literatura sobre o tratamento da AR, Araújo (2017), constatou uma melhora expressiva em menos de uma década, de 2010 a 2017. De fato, o maior uso de drogas antirreumáticas modificadoras de doenças convencionais (DMARDs), principalmente metotrexato, junto com a introdução de biofarmacêuticos, se traduziu em redução da atividade da doença e melhoria da qualidade de vida (Medina et al., 2017). Um número crescente de biofármacos com diferentes mecanismos de ação tem sido eficaz na melhora da AR em pacientes com resposta inadequada ao metotrexato e outros DMARDs convencionais (Vieira et al., 2020).

Nos estudos, foram encontrados cinco inibidores do fator de necrose tumoral (TNFi): infliximabe, adalimumabe, etanercept, certolizumab pegol, e golimumab; um anticorpo monoclonal anti-CD20 que tem como alvo os linfócitos: rituximab; um anticorpo monoclonal anti-receptor de interleucina: tocilizumab; e uma proteína de fusão que bloqueia a ativação de linfócitos T, abatacept (Cabral, 2011; Brats, 2012; Gonçalves, 2013; Nunes, 2014; Lemos et al., 2014; Mota et al., 2015; Minero, 2017; Vieira et al., 2020). Totalizando 8 tipos de biofármacos usados no tratamento de AR, conforme foi demonstrado no Gráfico 2

Gráfico 2: Biofármacos no tratamento de artrite.



Fonte: Autores (2021).

O abatacept, citado em 8 estudos analisados, é uma proteína de fusão que modula seletivamente um sinal-chave necessário para a ativação completa dos linfócitos T, levando à diminuição da proliferação de células T e produção de citocinas. Esse medicamento é administrado por infusão intravenosa em uma dose de cerca de 10mg / kg a cada 4 semanas (com base em três faixas de peso), após doses de carga em 0, 2 e 4 semanas e pode ser usado sozinho ou em combinação com outros medicamentos para reduzir a dor, o inchaço, a dificuldade nas atividades diárias e os danos nas articulações causados pela artrite reumatóide (Lemos et al., 2014).

O rituximab também foi o biofármaco mais citado entre os estudos, ele é um anticorpo monoclonal que esgota especificamente as células B que exibem o antígeno de superfície CD20. Um curso de tratamento de rituximabe para a artrite reumatoide, consiste em duas infusões intravenosas de 1.000 mg, administradas com 2 semanas de intervalo (Minero, 2017; Vieira et al., 2020).

A terapia de depleção de células B é uma opção eficaz para o tratamento da artrite reumatóide, no entanto, muitas vezes não resulta em depleção completa de células B. A depleção completa de células B após o tratamento com rituximabe está associada à resposta clínica e esse resultado leva à manutenção da terapia em longo prazo. Baixas contagens de plasmablast pré-tratamento, concomitante com drogas antirreumáticas modificadoras da doença, não exposição ao fumo, presença de anticorpos de proteína anticitrulinada ou fator reumatoide e baixa assinatura de interferon são todos preditivos de depleção completa de células B e resposta clínica (Winthrop et al., 2018).

Metade dos pacientes que inicialmente mostram depleção completa de células B e resposta clínica após o tratamento com rituximabe, eventualmente perdem a responsividade com novas infusões. No entanto, três quartos desses pacientes recuperam esse resultado em seu ciclo de tratamento seguinte, sugerindo que a perda de resposta é reversível e que os pacientes ainda podem se beneficiar do retratamento com rituximabe (Edwards et al., 2004).

Infliximabe, adalimumabe, etanercept, certolizumab pegol, e golimumab, foram citados em 6 estudos analisadas. Esses biofármacos inibem a atividade do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), um mediador pró-inflamatório que é parcialmente responsável por danos às articulações no AR (Azevedo, Urbano & Soccol, 2014).

Adalimumab, em combinação com metotrexato (MTX), tem uma autorização de introdução no mercado no Reino Unido para o tratamento de AR ativa moderada a grave em adultos quando a resposta aos medicamentos anti-reumáticos modificadores de doença convencional (cDMARDs), incluindo MTX, foi inadequada e para o tratamento de AR grave, ativa e progressiva em adultos não anterior tratado com MTX. O ADA pode ser administrado como monoterapia em caso de

intolerância ao MTX ou quando o tratamento continuado com MTX for inadequado. É administrado por via subcutânea (Ferreira, Taconi & Sturaro, 2014).

Certolizumab pegol (CTZ), em combinação com MTX, tem uma autorização de comercialização no Reino Unido para o tratamento de AR ativa moderada a grave em pacientes adultos quando a resposta a cDMARDs, incluindo MTX, foi inadequada. CTZ pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento continuado com MTX não for adequado. É administrado por via subcutânea (Araújo, 2017).

Etanercept (ETN), em combinação com MTX, tem uma autorização de comercialização no Reino Unido para o tratamento de AR ativa moderada a grave em adultos quando a resposta a cDMARDs, incluindo MTX (a menos que contra-indicado), tenha sido inadequada, e para o tratamento de graves, ativos e progressivos AR em adultos não previamente tratados com MTX. ETN pode ser administrado como monoterapia em caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento continuado com MTX é inadequado. É administrado por via subcutânea (Minero, 2017; Vieira et al., 2020).

Golimumab, em combinação com MTX, tem uma autorização de comercialização no Reino Unido para o tratamento de AR ativa moderada a grave em pacientes adultos quando a resposta à terapia com cDMARD, incluindo MTX, foi inadequada, e para o tratamento de AR grave, ativa e progressiva em adultos não previamente tratados com MTX. É administrado por via subcutânea (Cabral, 2011; Lemos et al., 2014; Vieira et al., 2020).

O infliximabe, em combinação com o MTX, tem uma autorização de comercialização no Reino Unido para a redução dos sinais e sintomas, bem como a melhora na função física em adultos com doença ativa quando a resposta aos DMARDs, incluindo o MTX, tem sido inadequada. Também está licenciado para o tratamento de AR grave, ativa e progressiva em adultos não previamente tratados com MTX ou outros cDMARDs. É administrado por infusão (Carreira et al., 2017).

Tocilizumab (TCZ), em combinação com MTX, tem uma autorização de comercialização no Reino Unido para o tratamento de AR ativa moderada a grave em pacientes adultos que responderam inadequadamente ou que eram intolerantes à terapia anterior com um ou mais DMARDs ou antagonistas do TNF. Nesses pacientes, o TCZ pode ser administrado como monoterapia em caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento continuado com MTX for inadequado. TCZ é administrado por infusão (Brandão & Souza, 2015).

A doença de Crohn foi apresentada em dois estudos, ela é um tipo de enfermidade inflamatória intestinal (DII). Causa inflamação do trato digestivo, que pode causar dores abdominais, diarreia intensa, fadiga, perda de peso e desnutrição. A inflamação causada pela doença de Crohn pode envolver diferentes áreas do trato digestivo em pessoas diferentes. Essa inflamação geralmente se espalha para as camadas mais profundas do intestino. O infliximabe ou o adalimumabe, já apresentados anteriormente, também são usados para tratar a doença de crohn. Esses biofármacos podem ser administrados quando outros medicamentos convencionais não funcionaram ou causaram efeitos colaterais (Minero, 2017).

Outra doença encontrada nesta pesquisa foi a psoríase, ela é uma inflamação crônica da pele que afeta mais de 125 milhões de pessoas em todo o mundo. A introdução de uma infinidade de drogas biológicas transformou os resultados dos pacientes de forma muito positiva. Os medicamentos biológicos da psoríase têm como alvo o fator de necrose tumoral α (etanercepte, infliximabe, adalimumabe e certolizumabe), a subunidade p40 da interleucina (IL) -12 e IL-23 (ustekinumabe), IL-17 (secucinumabe [IL-17A], ixekizumabe [IL-17A] e brodalumabe [IL-17RA]) e a subunidade p19 de IL-23 (IL-23p19; guselkumabe, tildrakizumabe e risankizumabe) (Strober et al., 2010).

Reich et al. (2019), relatam um ensaio de fase 3, randomizado, controlado por comparador de secucinumabe (n = 514; 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3, 4 e, em seguida, a cada 4 semanas) e guselkumabe (n = 534; 100 mg nas semanas 0 e 4, depois a cada 8 semanas). Secukinumab e guselkumab foram os medicamentos apresentados nos estudos, eles são os primeiros medicamentos aprovados dos dois grupos mais eficazes de produtos biológicos - o IL-17A e o IL-23p19 inibidores.

Quanto aos mecanismos de ação presentes nos estudos analisados, foram encontrados o mecanismo de ação de nove biofármacos, os quais estão expostos no Quadro 5.

Quadro 5: Princípio ativo e mecanismo de ação apresentados nos estudos selecionados.

Princípio ativo	Mecanismo de ação
Abatacepte	Inibe a ativação dos linfócitos T, de maneira seletiva está via de coestimulação.
Adalimumabe	liga-se especificamente ao TNF, neutralizando sua função biológica por meio do bloqueio de sua interação com os receptores de superfície de TNF (p55 e p75) presentes na superfície celular.
Certolizumabe pegol	Inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF α
Etanercepte	Inibe a ligação do TNF (TNFalfa) e da linfotóxina-alfa [LTalfa], (TNFbeta) aos receptores de TNF na superfície celular, tornando o TNF biologicamente inativo e impedindo as respostas celulares mediadas pelo mesmo.
Golimumabe	Anticorpo monoclonal humano que forma complexos de alta afinidade e estabilidade com formas bioativas solúveis e transmembranais do fator de necrose tumoral humano (TNF), que impede a ligação do TNF com seus receptores.
Infliximabe	Anticorpo monoclonal quimérico humano-murino que se liga com elevada afinidade às formas solúveis e de membrana do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa), mas não à linfotóxina α (TNF-beta).
Rituximabe	Provoca a destruição dos linfócitos B, liga-se ao antígeno CD20 dos linfócitos B e inicia reações imunológicas que mediarão a lise da célula B. Possíveis mecanismos para a lise celular são: citotoxicidade dependente do complemento (CDC), citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) e indução de apoptose.
Tocilizumabe	liga-se aos receptores de IL-6 solúveis e de membrana (sIL-6R e mIL-6R) e inibe a sinalização intracelular mediada pelos complexos sIL-6R e mIL-6R. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica, multifuncional, produzida por diversos tipos celulares envolvidos na função parácrina local, bem como na regulação de processos fisiológicos e patológicos sistêmicos, tais como a indução de secreção de imunoglobulinas, a ativação de células T, a indução de proteínas hepáticas de fase aguda e a estimulação da hematopoiese.
Secuquinumabe	atua na IL-17A inibindo sua interação com o receptor da IL-17, que se expressa em vários tipos celulares, incluindo os queratinócitos. Consequentemente, inibe a liberação de mediadores de dano tecidual, quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias e reduz as contribuições mediadas pela IL-17A para as doenças inflamatórias e autoimunes.

Fonte: Adaptado de Brats, 2012 e Minero, 2017

Nesse contexto dos biofármacos, o farmacêutico hospitalar tem um papel crucial, sendo o único habilitado a manipular os medicamentos quimioterápicos, sendo a ponte entre médicos e pacientes. Esse profissional aconselha o paciente a fim de maximizar o efeito desejado dos medicamentos e minimizar os efeitos indesejáveis / adversos do medicamento. Essa atuação serve para qualquer classe medicamentosa, para os remédios convencionais bem como para os biológicos. Os biofármacos são relativamente novos no mercado e ainda são desconhecidos por muitos pacientes (Sondermann et al., 2019).

O dever básico do farmacêutico especializado em oncologia é verificar as prescrições dos médicos antes de dispensar o medicamento aos pacientes, para garantir que eles não recebam os medicamentos errados ou tomem uma dose incorreta. No objetivo de garantir um tratamento seguro ao paciente. Dispensar os medicamentos errados ou dar instruções de uso incorretas pode ter consequências graves para os pacientes, incluindo a morte. Os farmacêuticos também oferecem orientação sobre os efeitos colaterais; medicamentos podem ter e alertam contra ações que podem ser perigosas enquanto o paciente está usando o medicamento (Trindade, Morcerf & Espasandin, 2019).

Grande parte de seu trabalho está relacionado à segurança do paciente, então o farmacêutico garante que o paciente não prescreve um medicamento ao qual ele pode ser alérgico, ou que irá interagir com alimentos ou outro medicamento que ele

já esteja tomando. Frequentemente, os pacientes recebem medicamentos diferentes, de médicos diferentes, e os pacientes que recebem tratamentos de vários especialistas para problemas diferentes podem receber medicamentos que podem fazer com que se sintam mal se combinados com outros medicamentos. Embora a prevenção de interações medicamentosas perigosas seja principalmente de responsabilidade do médico, os farmacêuticos fornecem uma verificação quanto a essa possibilidade (Senna & Müller, 2020).

O farmacêutico pode oferecer serviços de consultoria para o manejo de doenças complexas, como psoríase, artrite, lúpulos, diabetes entre outras. Além disso, os farmacêuticos também podem orientar outros profissionais de saúde que fazem parte da equipe multidisciplinar sobre questões relacionadas à farmacologia ou gerenciamento de medicamentos (Araújo, 2017).

4. Conclusão

Os medicamentos biológicos são estruturalmente iguais aos compostos humanos, essa semelhança estrutural pode potencializar a cura doenças e apresentam menos efeitos colaterais devido à sua especificidade, ao contrário dos medicamentos convencionais que afetam vários sistemas. Esses medicamentos estão mudando a forma de tratar doenças imunológicas como artrite, Cronh, psoríase, e outras doenças, visto que permite personalizar o tratamento para os problemas específicos vividos por cada paciente. Diante desse contexto, cabe ao farmacêutico a dispensação e a administração desses medicamentos, além de prestar assistência ao paciente em todas as fases do tratamento. Portanto, são necessários mais estudos sobre outras patologias que podem ser tratadas pelos biofármacos, bem como a elucidação dos mecanismos de ação, princípios ativos, posologia adequado e possíveis efeitos adversos.

Referências

- Aletaha, D., Neogi, T., & Silman, A. J. (2011) Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*; v 62, p: 2569–2581.
- Araújo, M. D. B. (2017) *Prevalência de doenças autoimunes na atenção primária à saúde*. 66f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Enfermagem) - Centro de Formação de Professores, Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, Paraíba, Brasil, 2017.
- Araújo, G. S. A. (2017) *Medicamentos biológicos no tratamento da artrite reumatoide: segurança sob a perspectiva das notificações espontâneas*. 107f. Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, Curitiba, 2017.
- Azevedo, F. V., Urbano, P. C. M., & Soccol, V. T. (2014). Apoptosis and the FLIP and NF-kappa B proteins as pharmacodynamic criteria for biosimilar TNF-alpha antagonists. *Biologics: Targets and Therapy*. 8(3), 211-220
- Bardin, L. (1977). *L'Analyse de Conremt*. Presses Univcrsitaires de France.
- Benavide, V. G. (2013) *Panorama sobre alguns entraves e desafios na produção nacional de biofármacos*. 44f. Dissertação (Pós graduação latu sensu, especialista em tecnologias industrias farmacêuticas) Fiocruz, Rio de Janeiro, 2013.
- Blanco, M. L. (2018) Revisão de métodos convencionais de controle de qualidade biológico de biofármacos de origem recombinante e biossimilares e perspectivas de métodos alternativos. *Brazilian Journal of Natural Sciences*; 3(1).
- Brandão, G. Z. C. & Souza, J. N. (2015) Biofármacos: da pesquisa ao mercado: uma revisão da literatura. *Saúde & Ciência em ação - Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde*, 1(01).
- Barata, L. T. (2017) Conceitos subjacentes à utilização dos medicamentos biológicos. *Rev Port Imunologia*; 25(3).
- Brats. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. (2012) Ano VI, n 19.
- Butler, M. (2005). Animal cell cultures: Recent achievements and perspectives in the production of biopharmaceuticals. *Appl Microbiol Biotechnol*, Epub, Canadá, 68()3, 283 – 291
- Cabral, V. P. (2011) *Estudos observacionais de infecções graves em artrite reumatoide: uma revisão sistemática de medicamentos biológicos não anti-TNF-alfa*. 30f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] - Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2011

- Carreira, A. C., Levin, G., Coelho, T. M., & Sogayar, M. C. (2013). Biofármacos: sua importância e as técnicas utilizadas em sua produção. *Sociedade Brasileira de Genética*, 8(2).
- Deloitte. *Global life sciences outlook*. (2017). <https://www2.deloitte.com/by/en/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/2017/global-life-sciences-sector-outlook.html>
- Edwards, J. C., Szczepanski, L., Szechinski J., Filipowicz-Sosnowska, A., Emery, P., Close, D. R., Stevens, R. M., & Shaw, T. (2004) Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 17:350(25):2572-81. 10.1056/NEJMoa032534.
- Fardelone, L. C., & Branchi, B. Â. (2006) O setor de biofármacos e as oportunidades para o Brasil. *Revista da FAE*, Curitiba, 9(2), 29 – 37
- Ferreira, L. L., Taconi, I. D., & Sturaro, D. (2014). Medicamentos biológicos: um caminho para a redução de toxicidades no tratamento do câncer? In: *III Simpósio de Ciências Farmacêuticas – Centro Universitário São Camilo*, São Paulo.
- Gonçalves, T. M. G. (2013). *Investigação clínica de medicamentos biológicos no tratamento da artrite reumatóide*. 103f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica) – Faculdade de Farmácia – Universidade de Coimbra, Coimbra – 2013
- Lemos, A. L. L. P., Costa, J. O., Machado, M. A., Almeida, A. M., Barbosa, M. M., Kakehasi, A. M., Araújo, V. E., Guerra Junior, A. A., & Acurcio, F. A. (2014) Rituximabe para o tratamento da artrite reumatoide: revisão sistemática. *Revista Brasileira de Reumatologia*; 54(3), 220-230.
- Medina, M. T., Altan, M., Savas, B. I., Soykan, H., & Cetinkaya, A. E. (2017). The IL-6 trans-signalling pathway and activation pattern of STAT3 in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(13).
- Mínero, R. D. (2017) *Medicamentos Biológicos e Doenças Autoimunes: O presente e o futuro*. 78f. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) Ciências Farmacêuticas, Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia
- Mota, L. M. H., Cruz, B. A., Brenol, C. V., Pollak, D. F., Pinheiro, G. R. C., Laurindo, I. M. M., Pereira, I. A., Carvalho, J. F., Bertolo, M. B., Pinheiro, M. M., Freitas, M. V. C., Silva, N. A., Louzada-Junior, P., Sampaio-Barros, P. D., Giorgi, R. D. N., Lima, R. A. C., & Andrade, L. E. C. (2015) Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. *Revista brasileira de reumatologia*. 55(3), 281-309
- Nunes, A. R. A. (2014). *Medicamentos biológicos: situação actual e perspectivas futuras*. 85f. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas - Universidade lusófona de humanidades e tecnologias escola de ciências e tecnologias da saúde, 2014
- Pinto, V. (coord.). (2012) Entendendo os Medicamentos Biológicos. São Paulo: *Interfarma*. <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/34-biologicos-site.pdf>
- Reich, K., Armstrong, A. W., Langley, R. G., Flavin, S., Randazzo, B., Li, S., Hsu, M. C., Branigan, P., & Blauvelt, A. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 7:394(10201):831-839. 10.1016/S0140-6736(19)31773-8
- Senna, J. P. M., & Müller, R. (2020). Biossegurança no desenvolvimento de vacinas biofármacos e kits de diagnóstico. *Braz. J. Anim. Environ. Res.*, Curitiba, 3(3), 1464-1470.
- Silva, A. C. A., & Lambert, A. P. F. (2011). Anticorpos monoclonais na terapêutica da psoríase. *Revista Eletrônica de Farmácia*; 8(4), 41 – 58
- Sondermann, W., Herz, S., Sody, E., & Körber, A. (2019) Dermatological complications of therapy with biologics in inflammatory autoimmune diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*; 17(10), 1029-1037;
- Cadorini, J. M. S., Santos, L. W., Fernandes, T. C. C., & Simioni, P. U. (2020). Principais terapias biológicas para tratamento do melanoma. *Saúde em Revista*, 20(52), 75-86
- Souza, M. T., Silva, M., & Carvalho, R. (2010). Revisão Integrativa: o que é e como fazer.? *Einstein*. 8(1), 102-6
- Strober, B. E., Kerkhof, P., Ho, V., Fidelus-Gort, R., Yeilding, N., Guzzo, C., Xia, Y., Zhou, B., & Li, S. (2010). Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N. Engl. J. Med*, 36(8).
- Trindade, M., Morcerf, C. C. & Espasandín, V L. (2019) Terapia biológica na doença de Crohn: quando iniciar? *Rev Soc Bras Clin Med*; 17(1), 41-46
- Vieira, E. R. S., Santos, N. S., Estanagel, T. H. P., Leite, F. G. S. R., Mastrorocco Filho, A. M., & Yoshida, E. H. (2020) Medicamentos biológicos para artrite reumatoide disponibilizados pelo sistema único de saúde. *Revista Saúde em Foco*, (12), 75-81.
- Winthrop, K. L., Saag, K., Cascino, M. D., Pei, J., John, A., Jahreis, A., Haselkorn, T., & Furst, D. E. (2018) Long-Term Safety of Rituximab in Rheumatoid Arthritis: Analysis From the SUNSTONE Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 8;71(8):993–1003. 10.1002/acr.23781.