

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Fármacos biológicos: novos rumos para o tratamento de doenças?

Wesley Kobeni Tomaz da Silva

Porto Alegre, 2020.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Fármacos biológicos: novos rumos para o tratamento de doenças?

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutico pelo curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Wesley Kobeni Tomaz da Silva

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Rosane Gomez

Porto Alegre, novembro de 2020.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho de conclusão de curso foi elaborado no formato de artigo científico, seguindo as normas e orientações da Revista Brasileira de Farmácia (Anexo A), na qualidade de “Artigo de Revisão”. De modo a facilitar a leitura, alguns critérios não foram adotados para esta versão do artigo.

1 **Fármacos biológicos: novos rumos para o tratamento de doenças?**

2 **Biological drugs: new directions for disease treatment?**

3
4 Wesley Kobeni Tomaz da Silva¹ & Rosane Gomez^{2*}

5
6
7
8 ¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Faculdade de Farmácia, Av.
9 Ipiranga 2752, Porto Alegre, RS, Brasil.

10 ²Instituto de Ciências Básicas da Saúde – ICBS, Departamento de Farmacologia – UFRGS,
11 Rua Sarmiento Leite 500, sala 305, Centro Histórico, Porto Alegre, RS, Brasil.

12
13
14
15
16 Correspondência:

17 Rosane Gomez

18 Rua Sarmiento Leite, 500, sala 305

19 90050-170 - Centro Histórico, Porto Alegre, RS, Brasil

20 e-mail: rosane.gomez@ufrgs.br

RESUMO

21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

Fármacos biológicos compreendem um grupo diversificado de novos medicamentos, sendo a maioria macromoléculas proteicas. São desenvolvidos a partir de técnicas de manipulação genética do DNA e cultivados em células biológicas, podendo ser utilizados no tratamento de doenças crônicas e agudas. Geralmente são apresentados como alternativa terapêutica para o tratamento de doenças específicas. Entretanto, apresentam características comuns que permitem sua abordagem em conjunto. Nosso objetivo nesta revisão da literatura foi reunir informações sobre o assunto, para auxiliar os profissionais da área de saúde quanto ao seu uso, visando os cuidados e promoção da saúde dos pacientes. Buscou-se, em artigos científicos e sites, materiais disponíveis na íntegra, que contivessem em seus títulos ou palavras-chave termos relacionados ao assunto, nos idiomas inglês, português e espanhol, selecionando-se as informações mais pertinentes. Os resultados foram apresentados na forma de tópicos, contendo as informações mais relevantes, como conceito, produção, vantagens, entre outros. Podemos concluir que embora os fármacos biológicos apresentem vantagens e possam mudar os rumos do tratamento de doenças, ainda têm produção complexa e custo elevado. Novas tecnologias precisam ser desenvolvidas para a produção de diferentes formas farmacêuticas e redução de custos para aumentar a acessibilidade e aceitabilidade deste grupo de fármacos tão promissor.

42 **Palavras-chave:** Biofármacos, Biotecnologia, Custo, Doença, Farmacêutico

ABSTRACT

43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61

Biological drugs comprise a diverse group of new medicines, most of which are protein macromolecules. They are made from genetic DNA manipulation techniques that grow in biological cells and can be used in the treatment of chronic and acute diseases. Frequently, they are presented as a therapeutic alternative for the treatment of specific diseases. However, they have common characteristics that allow them to be approached together. Our objective in this literature review was to gather information about biological drugs to support health professionals regarding their using promoting patients' care and health. We chose materials available in scientific papers and websites that contained in their titles or keywords terms related to the subject, in English, Portuguese, and Spanish, selecting the most relevant information. Results were presented in the form of topics, containing more relevant information, such as concept, production, advantages, among others. We can conclude that although biological drugs have advantages and can change the direction of disease treatment, they have complex manufacturing and expensive. New technologies need to be developed to produce different pharmaceutical forms and cost reduction to increase the accessibility and acceptability of this promising group of drugs.

Keywords: Biopharmaceuticals, Biotechnology, Cost, Disease, Pharmaceutical

62 **INTRODUÇÃO**

63 Os fármacos biológicos, conhecidos também como biofármacos, compreendem um
64 grupo de medicamentos bastante diversificado, destacando-se, sobretudo, hormônios,
65 fatores de crescimento e de diferenciação celular, anticoagulantes e trombolíticos e
66 anticorpos monoclonais (López-Matencio, Baladrón & Castañeda, 2018). Estes fármacos
67 são utilizados, principalmente, como terapia farmacológica para o tratamento de doenças
68 crônicas, dentre as quais podemos destacar diabetes, artrite reumatoide e algumas
69 neoplasias (Lloyd & Sims, 2013). Porém, também podem ser utilizados no tratamento de
70 doenças agudas, como infarto do miocárdio e tromboembolismos (Ferri *et al.*, 2016).

71 A comercialização do primeiro fármaco biológico data de 1982, sendo produzido e
72 desenvolvido pela técnica do DNA recombinante, um processo que envolve a tecnologia
73 bioquímica, também chamada de biotecnologia (Muralidhara & Wong, 2020). No processo
74 de sua criação, uma molécula de interesse, ou parte dela, é modificada geneticamente e
75 cultivada em células vivas específicas. Essas células passam a expressar uma proteína de
76 interesse, a qual pode ser tratada, purificada e utilizada para determinado fim terapêutico
77 (Salerno, Matsumoto & Ferraz, 2018). A tecnologia do DNA recombinante é um dos mais
78 relevantes avanços aplicados na indústria farmacêutica, possibilitando o desenvolvimento,
79 a expansão e a inovação de tratamentos para doenças que não possuíam uma terapia eficaz
80 ou para aqueles fármacos eficazes, mas cujos efeitos adversos são importantes limitadores
81 de seu uso (Interfarma, 2012).

82 Por serem produzidos com base numa tecnologia recente, os fármacos biológicos são
83 pouco discutidos em artigos de revisão ou em livros. Geralmente são apresentados em
84 artigos científicos como alternativa terapêutica para alguma doença específica ou
85 publicados em sites de informações da indústria farmacêutica. Em função de suas
86 características de produção, origem e complexidade, podem ser reunidos como classe de

87 fármacos e discutidos no seu conjunto. Uma vez reunidas as informações, seria possível
88 uma abordagem direcionada aos profissionais de saúde, auxiliando na definição de
89 estratégias de uso, cuidados na administração e atenção farmacêutica adequada. Portanto,
90 frente a escassez de literatura abordando essa classe de fármacos como um todo, nosso
91 objetivo nesta revisão foi reunir informações abrangentes sobre o tema, de modo a
92 informar o farmacêutico e outros profissionais da saúde sobre os cuidados e a promoção da
93 saúde dos usuários.

94

95 **METODOLOGIA**

96 Para a elaboração deste artigo, na forma de uma revisão narrativa da literatura, foram
97 utilizados, como fontes de informação, artigos científicos ou publicações online, por meio
98 de buscas em bancos de dados como Medscape, PubMed, Scielo e ScienceDirect, bem
99 como buscas sobre o assunto na plataforma Google® (Microsoft Corporation,
100 Washington, EUA). O método baseou-se na procura por artigos e sites que contivessem,
101 em seus títulos ou palavras-chave, os termos: biofármacos, fármacos biológicos,
102 medicamentos biológicos, biofarmacêuticos, drogas biológicas, medicinas biológicas,
103 biopharming, biopharmaceuticals, biological drugs e biological medicines. Foram
104 selecionados artigos disponíveis na íntegra e conteúdo de sites publicados nos idiomas
105 inglês, português e espanhol. Destes, foram extraídos os dados e as informações mais
106 relevantes, principalmente aquelas voltadas para os profissionais da área de saúde.
107 Também foram coletadas informações de sites da internet, publicadas por indústrias
108 farmacêuticas, equipes de pesquisadores e desenvolvedores de biofármacos, bem como
109 sites de venda de produtos biofarmacêuticos. Por se tratar de um assunto relativamente
110 novo, optou-se por não utilizar a data de publicação como um fator relevante para inclusão

111 e/ou exclusão dos artigos, embora todos os materiais utilizados sejam de publicações
112 datadas após o ano de 2008.

113

114 **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

115 **Definição de fármacos biológicos**

116 Os fármacos biológicos, denominados também como biofármacos, compreendem
117 uma classe de medicamentos produzidos por meio de processos biotecnológicos, onde o
118 fármaco é obtido pela manipulação genética de células de organismos vivos (Interfarma,
119 2013). Esse processo de biossíntese permite obtenção de fármacos derivados de
120 organismos vivos ou contendo partes dos mesmos (Soares & Fok, 2020).

121 Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), medicamentos
122 biológicos “são moléculas complexas, de alto peso molecular, obtidas a partir de fluidos
123 biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de
124 manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou
125 alteração dos genes que ocorre devido à irradiação, produtos químicos ou seleção forçada”
126 (ANVISA, 2017).

127 Dentro dos fármacos biológicos estão incluídos alguns hormônios, como fatores de
128 crescimento e insulina, interferons, interleucinas, fatores de diferenciação celular,
129 imunoglobulinas, entre outros (Chan & Chan, 2017; Ferri *et al.*, 2016; Morrow & Felcone,
130 2004). Por possuírem características peculiares quanto a produção, origem biológica e
131 complexidade molecular, podem ser reunidos como uma grande classe, diferenciando-se
132 dos demais grupos farmacológicos.

133 Dentre os fármacos biológicos, os mais explorados são os anticorpos monoclonais,
134 também denominados como proteínas terapêuticas (Ferri *et al.*, 2016). Eles são muito
135 utilizados nas áreas de oncologia, na prevenção à rejeição de transplantes e no tratamento

136 de várias doenças inflamatórias e autoimunes (Soares & Fok, 2020). Por convenção,
137 fármacos biológicos que contém, em sua formulação, anticorpos monoclonais, recebem
138 nomenclatura com o sufixo mAb, sigla derivada da língua inglesa, que significa
139 *monoclonal antibody* (Interfarma, 2012).

140

141 **Diferenças entre fármacos convencionais e biológicos**

142 Os fármacos convencionais podem ser de origem vegetal, mineral ou obtidos por
143 síntese laboratorial. Sua utilização inicial foi descoberta de maneira empírica, por
144 observação da resposta terapêutica, principalmente pelo seu uso na forma de chás. Outros
145 foram extraídos e isolados de produtos naturais, como a insulina, o ácido salicílico ou a
146 penicilina. Muitas dessas substâncias deram origem a fármacos sintéticos ou
147 semissintéticos, modificados para melhorar algum aspecto farmacocinético ou
148 farmacodinâmico. Adicionalmente, outros fármacos foram desenhados por computador,
149 em pesquisas *in silico*, baseados na sua capacidade de acoplamento ao sítio receptor, de
150 acordo com seu propósito terapêutico (Brunton *et al.*, 2017).

151 Os fármacos biológicos são obtidos por meio de manipulação genética de células de
152 organismos vivos, podendo conter seus derivados ou parte deles, através de técnicas de
153 biologia molecular (Soares & Fok, 2020). Isto lhes confere elevada afinidade e
154 especificidade pelos sítios de ação no organismo humano. A Tabela 1 apresenta alguns
155 aspectos adicionais que diferenciam fármacos biológicos dos convencionais.

156 Além da especificidade e da elevada afinidade, fatores relacionados a alta potência,
157 chama a atenção o fato de serem moléculas grandes e de baixa biodisponibilidade oral,
158 sendo administradas apenas por via injetável.

159

160

161 **Tabela 1.** Comparação entre fármacos convencionais e biológicos.
 162

Características	Fármacos convencionais	Fármacos biológicos
Origem	natural, sintética, semissintética	natural
Técnica de produção	extração, síntese	biologia molecular
Tamanho molecular	pequenas (<500 D)	grandes (>1000 D)
Complexidade	baixa a moderada	alta
Especificidade	variável	alta
Seletividade	variável	alta
Estabilidade	maioria estável	instáveis quimicamente
Vias de administração	diversas	injetável
Farmacocinética	maioria apresenta boa biodisponibilidade por via oral; metabolismo variado; tempo de meia-vida dependente da substância; boa penetração tecidual	baixa biodisponibilidade por via oral; metabolismo rápido; meia-vida curta; baixa penetração tecidual
Potência	variável	muito alta
Custo	custo variado	alto custo

163

164 **Produção dos fármacos biológicos**

165 O processo de produção dos fármacos biológicos é um tanto complexo.
 166 Inicialmente, é necessário selecionar o sítio de ação em que o possível fármaco irá agir. Os
 167 métodos mais utilizados para identificar o alvo são por meio de bioinformática e
 168 biomarcadores (Salerno, Matsumoto & Ferraz, 2018). O próximo passo é identificar
 169 alguma proteína que interaja com o sítio selecionado e, por meio de processos
 170 biotecnológicos, determinar o gene que expressa essa interação. A partir da identificação
 171 do gene, começa a fase de desenvolvimento, quando é determinada a sequência de DNA
 172 que expressa esse gene. Faz-se então a implementação do fragmento de DNA que contenha
 173 a sequência gênica de interesse em um vetor, podendo este ser uma célula bacteriana,
 174 fúngica ou mamífera (Morrow & Felcone, 2004). A célula mamífera é a mais utilizada,
 175 visto que possui características orgânicas mais semelhantes com o organismo humano
 176 (Salerno, Matsumoto & Ferraz, 2018).

177 No início do processo, as células, contendo a sequência gênica desejada, são
178 inoculadas em um meio de cultura líquido específico, com condições e nutrientes pré-
179 estabelecidos para que aquele tipo celular possa se desenvolver. É nesse meio de cultura
180 que ocorre o crescimento celular inicial. Após uma considerável multiplicação, a massa
181 celular é transferida, progressivamente, para um tanque, chamado de biorreator, onde
182 ocorrerá o crescimento exponencial da população celular (Salerno, Matsumoto & Ferraz,
183 2018).

184 Após, o vetor passa por um processo de indução, com a finalidade de expressar o
185 gene e produzir a proteína desejada. A proteína, então, passa por um processo de extração,
186 isolamento e purificação, para, finalmente, ser adicionada à formulação, na forma de
187 princípio ativo, e poder ser utilizada como fármaco biológico (Interfarma, 2012).

188

189 **Especialidades médicas e fármacos biológicos**

190 Muitas são as especialidades médicas onde os tratamentos com fármacos biológicos
191 são empregados (Tabela 2). Desde o início de seu desenvolvimento, eles têm sido
192 utilizados para o tratamento de várias doenças, cobrindo uma lacuna terapêutica não
193 contemplada pela farmacoterapia convencional (López-Matencio, Baladrón & Castañeda,
194 2018). São empregados no tratamento de doenças onde anteriormente não havia eficácia,
195 ou ainda, em doenças cuja adesão ao tratamento convencional pelos pacientes era
196 comprometedor (Ferri *et al.*, 2016).

197 A medicina moderna está utilizando cada vez mais terapias a base de fármacos
198 biológicos, tendo em vista a sua maior especificidade e seletividade pelos receptores
199 celulares relacionados as doenças. Pelo maior direcionamento de sua ação, estes fármacos
200 são utilizados principalmente nas áreas de oncologia, pneumologia, endocrinologia,
201 cardiologia, reumatologia e para o tratamento de algumas doenças inflamatórias e
202 autoimunes (Donnenberg *et al.*, 2017).

203 Na oncologia, estão disponíveis para o tratamento de várias neoplasias. Também
 204 são amplamente utilizados no tratamento de doenças inflamatórias autoimunes como artrite
 205 reumatoide, espondilite anquilosante, doença de Crohn, colite ulcerativa, psoríase e lúpus
 206 eritematoso sistêmico. Além desses, são fármacos úteis para o tratamento de diabetes,
 207 retinopatia diabética, infarto do miocárdio, deficiência de hormônio do crescimento,
 208 osteoporose, esclerose múltipla, degeneração macular relacionada à idade, hemofilia, asma
 209 alérgica, urticária idiopática crônica, fibrose cística, hemoglobinúria paroxística noturna,
 210 entre outras (Lloyd & Sims, 2013).

211

212 **Tabela 2.** Doenças tratadas com fármacos biológicos, agrupadas por especialidades
 213 médicas.

214

Especialidade	Doença	Alguns fármacos biológicos
Oncologia	Câncer de mama	Bevacizumabe, Pertuzumabe, Transtuzumabe
	Câncer de ovário	Bevacizumabe
	Câncer colorretal	Bevacizumabe, Cetuximabe, Panitumumabe
	Leucemia linfocítica crônica	Rituximabe
	Neutropenia relacionada à quimioterapia do câncer	Pegfilgrastima
Doenças imunes e inflamatórias	Artrite reumatoide	Abatacepte, Adalimumabe, Anakinra, Etanercepte, Golimumabe, Infliximabe, Rituximabe
	Lúpus eritematoso	Adalimumabe, Belimumabe, Rituximabe
	Espondilite anquilosante	Adalimumabe, Etanercepte, Golimumabe, Infliximabe
	Doença de Crohn	Adalimumabe, Infliximabe, Ustekinumabe, Vedolizumabe
	Colite ulcerativa	Adalimumabe, Golimumabe, Infliximabe
	Psoríase	Abatacepte, Adalimumabe, Alefacepte, Etanercepte, Golimumabe, Infliximabe
Hematologia	Hemofilias	Alfaturoctocogue (Fator VIII), Alfaeftrenonacogue (Fator IX)
	Hemoglobinúria paroxística noturna	Eculizumabe
Endocrinologia	Diabetes	Insulina asparte, detemir, glargina,

		lispro
Pneumologia	Asma alérgica	Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab, Reslizumab
Outras	Urticária idiopática crônica	Omalizumab
	Osteoporose	Actimmune, Denosumab
	Esclerose múltipla	Alemtuzumab, Natalizumab, Daclizumab, Interferon beta - 1 α
	Degeneração macular relacionada à idade	Aflibercept, Ranibizumab

215

216 **Efeitos adversos**

217 Os efeitos adversos dos fármacos biológicos dependem, basicamente, de onde eles
218 irão atuar dentro do organismo e da via de administração utilizada. Alguns efeitos adversos
219 são comuns a todos os fármacos e são relativamente frequentes, como aqueles relacionados
220 a dor no local de administração, reações alérgicas, náusea, vômito, constipação ou diarreia.
221 Alguns indivíduos podem apresentar febre, calafrios, fraqueza e tosse, semelhante aos
222 sinais de um resfriado (Interfarma, 2012). Dependendo do fármaco administrado, podem
223 surgir sinais como dificuldade respiratória, edema, cefaleia, dores musculares, perda de
224 apetite, insônia e lombalgia. Eventos adversos graves, mais raros, mas que também podem
225 ocorrer na dependência do fármaco são anafilaxia, infecções por imunossupressão,
226 tromboembolismo, insuficiência cardíaca, hipotensão, hemorragias, leucopenia, entre
227 outros (Della Pina *et al.*, 2012).

228 Contudo, os efeitos adversos de maior importância clínica estão relacionados com a
229 resposta imunológica do indivíduo. Visto que os produtos biológicos são proteínas
230 exógenas, o organismo pode reconhecer essas substâncias como estranhas, gerando
231 imunogenicidade biológica (Lloyd & Sims, 2013). Essa imunogenicidade fará com que o
232 organismo produza autoanticorpos contra a proteína farmacológica, de modo a combater as
233 mesmas, diminuindo assim a eficácia do tratamento, ou ainda podendo causar uma

234 alteração na tolerância imunológica, onde o organismo passa a não reconhecer as próprias
235 proteínas por ele produzidas (Ferri *et al.*, 2016).

236

237 **Interações medicamentosas**

238 Embora os fármacos biológicos sejam relativamente novos, muitos estudos
239 anteriores à sua comercialização foram desenhados para testar sua eficácia e segurança
240 (Soares & Fok, 2020). Entretanto, ainda não se conhecem todas as interações
241 medicamentosas existentes, tanto pela administração concomitante de mais de um fármaco
242 biológico, quanto pela interação desses com fármacos sintéticos ou semissintéticos.
243 Contudo, por não serem metabolizados pelas enzimas do citocromo P450, não interagem
244 com outros fármacos sintéticos ou semissintéticos, dependentes desse sistema de
245 biotransformação (López-Matencio, Baladrón & Castañeda, 2018).

246

247 **Vias de administração**

248 Por se tratarem, em sua maioria, de proteínas geneticamente modificadas, os
249 fármacos biológicos apresentam baixa biodisponibilidade oral, não sendo administrados
250 por essa via (Muralidhara & Wong, 2020). A administração por essa via resultaria na
251 digestão, degradação e inativação das moléculas proteicas pela ação das proteases, enzimas
252 presentes no sistema gastrintestinal, bem como pelo pH altamente ácido do estômago
253 (Ferri *et al.*, 2016). Adicionalmente, o elevado peso molecular desses fármacos reduz sua
254 absorção.

255 Portanto, fármacos biológicos são administrados apenas por via injetável. Na
256 forma farmacêutica de soluções ou pó para dissolução, são administrados pelas vias
257 subcutânea, intramuscular ou endovenosa (López-Matencio, Baladrón & Castañeda, 2018).

258 Pelo fato de possuírem baixa biodisponibilidade por via oral, algumas estratégias
259 são adotadas durante o processo de produção dos fármacos biológicos. Um dos métodos
260 utilizados é a PEGilação, onde cadeias de polímeros de polietilenoglicol são unidas às
261 proteínas de interesse, por ligações covalentes (Lloyd & Sims, 2013). Essa modificação
262 molecular tem como objetivo permitir a modulação das propriedades farmacocinéticas dos
263 princípios ativos, fazendo com que as proteínas sejam “mascaradas” do sistema
264 imunológico, diminuindo a imunogenicidade e, conseqüentemente, os efeitos adversos. Há
265 também redução da taxa de eliminação, aumentando o tempo de meia-vida e permitindo
266 intervalos mais longos entre as doses (Donnenberg *et al.*, 2017).

267

268 **Custos de produção**

269 Tendo em vista que pesquisa, desenvolvimento e produção de fármacos biológicos
270 são relativamente complexos, há necessidade de recursos tecnológicos mais desenvolvidos,
271 mão-de-obra mais qualificada, estudos mais longos e mais detalhados para o lançamento
272 de um fármaco como este no mercado. Juntos, todos esses fatores, aumentam o
273 investimento de capital, agregando mais valor ao processo, elevando o custo do fármaco e,
274 conseqüentemente, aumentando o custo do tratamento farmacológico para o paciente
275 (Interfarma, 2012).

276 A indústria farmacêutica tem investido em recursos científicos e tecnológicos para
277 o desenvolvimento de novos medicamentos biológicos. Contudo, a inovação e a dinâmica
278 de mudança do mercado farmacêutico requerem, cada vez mais, a injeção de capital nesse
279 setor.

280 Os inúmeros insucessos durante o processo de desenvolvimento de um
281 medicamento biológico, os aspectos regulatórios, os ensaios de estabilidade e de segurança
282 biológica, os ensaios clínicos cerca de cinco vezes maiores, quando comparados aos

283 ensaios de fármacos de pequenas moléculas, os rigorosos controles de qualidade dos
 284 métodos de produção, purificação e recuperação dos produtos, o acondicionamento e
 285 esterilização dos mesmos e das embalagens, tudo agrega valor ao produto final,
 286 justificando seu custo muito mais elevado, quando comparados aos fármacos
 287 convencionais (Salerno, Matsumoto & Ferraz, 2018).

288

289 **Tabela 3.** Fármacos biológicos mais caros do mundo.

290

Fármaco	Nome comercial[®]	Empresa	Doença	Custo do tratamento/ano \$ (dólar americano)
Onasemnogene abeparvovecxioi	Zolgensma	Novartis	Atrofia muscular espinhal	2,1 milhões
Alipogene tiparvovec	Glybera	UniQure	Deficiência familiar da lipoproteína lipase	1,2 milhões
Voretigene neparvovecrzyl	Luxturna	Spark Therapeutics	Degeneração hereditária da retina	850 mil
Cerliponase alfa	Brineura	BioMarin Pharmaceutical	Doença de Batten	700 mil
Alglucosidase alfa	Lumizyme	Sanofi	Doença de Pompe	650 mil

291

292 **Vantagens e desvantagens dos fármacos biológicos**

293 Assim como qualquer produto farmacêutico disponível no mercado, os fármacos
 294 biológicos também apresentam vantagens e desvantagens, representados na Tabela 4.
 295 Muitos são os benefícios da farmacoterapia biológica, contudo, é necessário avaliar,
 296 juntamente com o paciente, se os pontos negativos resultarão ou não na diminuição da
 297 eficácia e/ou abandono do tratamento.

298 Dentre os pontos positivos estão a especificidade e a seletividade pelos alvos
 299 terapêuticos, ou seja, a atividade contra as células e moléculas responsáveis pela doença
 300 (Fernández-Cruz, Alecsandru & Rodríguez-Sainz, 2008). Essas duas características são

301 fundamentais para a menor ocorrência de efeitos adversos em relação às terapias
302 tradicionais, possibilitando, também, a individualização do tratamento, sendo este,
303 específico para cada paciente (Della Pina *et al.*, 2012).

304 Devido a sua forma farmacêutica e ao seu modo de administração, é possível um
305 maior intervalo entre as administrações. Esse é um fator importante no que diz respeito a
306 adesão do paciente ao tratamento (Muralidhara & Wong, 2020).

307 Apesar das vantagens, existem fatores que podem pender para o lado desfavorável do
308 tratamento a base de biofármacos. Um dos fatores mais importantes está relacionado à
309 natureza proteica dos fármacos biológicos. Após sua administração, não é incomum
310 ocorrer resposta imune por parte do organismo do paciente, acarretando na produção de
311 anticorpos contra o biofármaco (López-Matencio, Baladrón & Castañeda, 2018).
312 Adicionalmente, devido a sua natureza proteica e baixa estabilidade por via oral, fármacos
313 biológicos possuem biodisponibilidade e tempo de meia-vida relativamente curtos (Zelikin,
314 Ehrhardt & Healy, 2016). Isto é particularmente preocupante, visto que alguns fármacos
315 precisam ser administrados por via endovenosa e requerem visitas periódicas a hospitais ou
316 a centros de tratamento para infusão. No caso da autoadministração por via subcutânea, há
317 necessidade de treinamento do paciente para que a reconstituição seja preparada de forma
318 adequada, bem como a educação de enfermeiros ou cuidadores quanto a aplicação de
319 injeções e/ou infusões (Donnenberg *et al.*, 2017). De fato, por ser uma forma de
320 administração invasiva, muitos pacientes optam pelas terapias convencionais, cabendo ao
321 profissional de saúde dialogar com o paciente, expondo as opções possíveis, avaliando, de
322 modo particular, o custo-benefício e, então, conjuntamente com o paciente, optar pela
323 farmacoterapia biológica ou não. Finalmente, e talvez a maior desvantagem dos fármacos
324 biológicos, está relacionada aos seus custos. O alto custo dos tratamentos, que podem
325 chegar a centenas de milhares de reais ao ano, por paciente, é, sem dúvida, fator

326 determinante na escolha do tratamento (Zelikin, Ehrhardt & Healy, 2016). Estes custos
327 estão relacionados, não apenas ao aparato necessário para aplicação, como seringas,
328 agulhas, treinamento do paciente e do aplicador, mas também à tecnologia envolvida na
329 sua produção.

330 **Tabela 4.** Vantagens e desvantagens dos fármacos biológicos.

Critério	Vantagem	Desvantagem
Via de administração		+++
Especificidade/Seletividade	+++	
Estabilidade química		++
Efeitos adversos	++	
Individualização do tratamento	+	
Custo		+++

331 + fraca; ++ média; +++ elevada

332

333 **CONCLUSÃO**

334 Novas tecnologias como a do DNA recombinante representam importantes avanços
335 para a indústria farmacêutica. A manipulação genética possibilitou o desenvolvimento de
336 fármacos biológicos, direcionados para doenças que não possuíam uma terapia eficaz ou
337 para aquelas em que os fármacos convencionais apresentavam limitações de uso, pelos
338 efeitos adversos em função de pouca especificidade para os órgãos-alvo.

339 Tendo em vista que estes fármacos apresentam similaridade em aspectos
340 relacionados a sua produção, origem e complexidade, algumas informações podem auxiliar
341 o profissional farmacêutico na orientação, tanto na escolha do tratamento, junto ao médico,
342 quanto sobre o seu uso adequado.

343 Analisando as características farmacológicas dos fármacos biológicos, percebemos
344 que, por serem seletivos e específicos para os alvos terapêuticos, eles são uma excelente
345 alternativa para terapias onde outros fármacos não foram bem tolerados ou não tiveram
346 eficácia. De fato, existem fármacos biológicos que são as únicas alternativas para

347 determinadas doenças, mas para aquelas doenças onde existem terapias a base dos
348 fármacos convencionais, estes últimos parecem ser uma alternativa mais apropriada.
349 Colocando-se no lugar do paciente e tendo a possibilidade de escolher entre o tratamento
350 com fármacos biológicos ou convencionais, parece mais razoável optar pela segunda
351 alternativa. Apesar dos efeitos adversos das terapias convencionais serem mais comuns,
352 fatores como via de administração e custo financeiro tendem a direcionar o tratamento para
353 esse lado. A necessidade de visitas periódicas ao hospital ou a centros de saúde deve ser
354 levada em consideração, pois muitos pacientes acabam abdicando ou não aderindo ao
355 tratamento com fármacos biológicos pelo fato de necessitarem se deslocar até estes centros
356 de saúde. Adicionalmente, é necessário considerar o custo. Ao se comparar o valor dos
357 tratamentos, tem-se a noção de porque muitos fármacos biológicos ainda não são tão
358 prescritos.

359 É claro que os fármacos biológicos têm sua importância e, pouco a pouco, vão
360 conquistando seu lugar no mercado farmacêutico. Contudo, ainda há um caminho a ser
361 trilhado para que eles se consolidem como primeira escolha de tratamento para algumas
362 doenças. Para que esta realidade seja viável são necessários mais estudos, desenvolvimento
363 de novas formas farmacêuticas, menos invasivas e mais fáceis de administrar. A redução
364 dos custos também deve ser considerada, visto que grande parte da população mundial não
365 tem condições de arcar com os valores dos tratamentos, exceto por meio de judicialização.

366 Como farmacêuticos, podemos analisar cada caso, juntamente com os prescritores,
367 avaliando a necessidade ou não do uso de fármacos biológicos. É possível sugerir um
368 início de tratamento tendo como base os fármacos convencionais. No caso de não haver
369 adesão, ou o tratamento ser ineficaz ou o aparecimento de efeitos adversos que não são
370 tolerados, aconselha-se, após avaliação médica, se possível, prosseguir o tratamento com
371 fármacos biológicos. Devemos orientar os pacientes que, assim como qualquer outro

372 fármaco, este seletivo grupo não faz milagres, que o tratamento deve ser seguido conforme
373 orientação médica e que os mesmos não são desprovidos de efeitos indesejados.

374 Em suma, parece que tratamentos tendo como base os medicamentos biológicos
375 ainda não substituirão as terapias convencionais, exceto em casos excepcionais. Os novos
376 rumos para essa classe de fármacos passam pelo desenvolvimento de formas farmacêuticas
377 mais bem aceitas e mais fáceis de se administrar, bem como o barateamento dos
378 tratamentos, visando, assim, maior acessibilidade e aceitabilidade deste grupo tão
379 promissor.

380

381 **REFERÊNCIAS**

- 382 ANVISA, 2017. Anvisa registra medicamentos para câncer e doença autoimune. URL
383 <http://videbula.far.br/anvisa-registra-medicamentos/> (accessed 10.21.20).
- 384 Brunton, L., Knollman, B., Hilal-Dandan, R., 2017. Goodman and Gilman's The
385 Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition. McGraw-Hill Education /
386 Medical.
- 387 Chan, J.C., Chan, A.T., 2017. Biologics and biosimilars: what, why and how? ESMO Open
388 2. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000180>
- 389 CONITEC, 2018. Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e
390 ustequinumabe para psoríase moderada a grave.
- 391 Della Pina, P., Vizzardì, E., Raddino, R., Gavazzoni, M., Caretta, G., Gorga, E., Dei Cas,
392 L., 2012. Biological Drugs: Classic Adverse Effects and New Clinical Evidences.
393 Cardiovasc. Toxicol. 12, 285–297. <https://doi.org/10.1007/s12012-012-9173-z>
- 394 Donnenberg, V.S., Mandic, M., Rhee, J.C., Burns, T.F., Meibohm, B., Korth-Bradley,
395 J.M., 2017. Core Entrustable Professional Activities in Clinical Pharmacology for

396 Entering Residency: Biologics. *J. Clin. Pharmacol.* 57, 947–955.
397 <https://doi.org/10.1002/jcph.938>

398 Fernández-Cruz, E., Alecsandru, D., Rodríguez-Sainz, C., 2008. Introducción a los
399 fármacos biológicos. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 99, 2–6.

400 Ferri, N., Bellosta, S., Baldessin, L., Boccia, D., Racagni, G., Corsini, A., 2016.
401 Pharmacokinetics interactions of monoclonal antibodies. *Pharmacol. Res.* 111,
402 592–599. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.015>

403 Interfarma, 2012. Entendiendo os medicamentos biológicos.

404 Lloyd, P., Sims, J., 2013. Biological Therapeutics, in: *The Textbook of Pharmaceutical*
405 *Medicine*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 132–142.
406 <https://doi.org/10.1002/9781118532331.ch6>

407 Morrow, T., Felcone, L.H., 2004. Defining the difference: What Makes Biologics Unique.
408 *Biotechnol. Healthc.* 1, 24–29.

409 Muralidhara, B.K., Wong, M., 2020. Critical considerations in the formulation
410 development of parenteral biologic drugs. *Drug Discov. Today* 25, 574–581.
411 <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.12.011>

412 Salerno, M.S., Matsumoto, C., Ferraz, I., 2018. Biofármacos no brasil: características,
413 importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento 86.

414 Serra López-Matencio, J.M., Morell Baladrón, A., Castañeda, S., 2018. Interacciones
415 farmacológicas de los anticuerpos monoclonales. *Med. Clínica* 151, 148–155.
416 <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.037>

417 Soares, T., Fok, H., 2020. Clinical pharmacology of biological medicines. *Medicine*
418 (Baltimore) 48, 484–488. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.04.009>

419 Wang, J., Wang, Y.-M.C., Ahn, H.-Y., 2014. Biological products for the treatment of
420 psoriasis: therapeutic targets, pharmacodynamics and disease-drug-drug interaction
421 implications. *AAPS J.* 16, 938–947. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9637-0>
422 Zelikin, A.N., Ehrhardt, C., Healy, A.M., 2016. Materials and methods for delivery of
423 biological drugs. *Nat. Chem.* 8, 997–1007. <https://doi.org/10.1038/nchem.2629>

ANEXOS

Anexo A: Guia para Autores – Revista Brasileira de Farmácia

INSTRUÇÕES GERAIS

Todos os manuscritos devem ser originais e não publicados anteriormente. Cabe salientar que submissão simultânea implicará em sua recusa nesse periódico. As publicações em inglês e espanhol devem ser revisadas por um profissional de edição de língua estrangeira e não garantem o aceite do artigo. **O custo da revisão do texto em inglês ou espanhol é de responsabilidade dos autores que são encorajados a buscar profissionais ou empresas qualificados.**

A RBF reserva os direitos de submeter todos os manuscritos para revisores *ad hoc*, cujos nomes serão confidenciais e com autoridade para decidir a aceitação ou declínio da submissão. Nos casos de conflito de avaliações entre os pares, não se compromete a seguir com uma terceira avaliação, a decisão contará com avaliação dos pareceres pelo Conselho Editorial.

FORMA E APRESENTAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A RBF aceita artigos para as seguintes seções:

Artigos originais ou de revisão (até 7.000 palavras, incluindo notas e referências, e exclui o Resumo/Abstract. Máximo de 5 figuras, quadro/gráfico ou tabela): textos inéditos provenientes de pesquisa ou análise/revisão bibliográfica. A publicação é decidida pelo Conselho Editorial, com base em pareceres - respeitando-se o anonimato tanto do autor quanto do parecerista (*double-blind peer review*) - e conforme disponibilidade de espaço.

Artigos originais por convite (até 8.000 palavras, incluindo notas e referências, e exclui o Resumo/abstract. Máximo de 5 figuras, quadro/gráfico ou tabela): textos inéditos de temas previamente solicitados pelo editor (a) Chefe ou Conselho Editorial a autores/pesquisadores de reconhecida experiência no campo das Ciências Farmacêuticas, que poderão resultar em artigos resultado de pesquisa ou de revisão. Os artigos originais serão publicados com base em pareceres (*double-blind peer review*). Apenas artigos que, devido a seu caráter autoral, não podem ser submetidos anonimamente a um parecerista, serão analisados, com ciência do autor, com base em pareceres em que só o parecerista é anônimo (*single-blind peer review*).

Resumo de Tese de Doutorado ou Dissertações de Mestrado (até 1500 palavras, incluindo notas e referências. Máximo de 3 figuras, tabela ou quadro/gráfico): Trata-se de um Resumo ampliado de estudos acadêmicos que tenham relevância no campo das Ciências farmacêuticas. Serão aceitos os Resumos de pesquisas que tenham sido defendidas até dois anos antes da publicação da RBF. O número de Resumos não poderá ultrapassar 15% 32 do total de artigos apresentados por edição, e deverá contemplar as seções Introdução, Metodologia, Resultados e Discussão e Conclusão de forma resumida.

ALGUMAS CONSIDERAÇÕES PRÉVIAS

Deverá ser adotado o **Sistema Internacional** (SI) de medidas. As equações necessárias à compreensão do texto deverão ser editadas utilizando *software* compatível com o editor de texto. As variáveis deverão ser identificadas após a equação. Recomenda-se que os autores realizem a análise de regressão ou outro teste estatístico aplicável para fatores quantitativos, mas que a utilização de programas específicos para o tratamento dos dados estatísticos deve constar da seção de Metodologia.

ATENÇÃO: QUADROS/ TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS devem ter largura de no máximo 8,25 cm, com alta resolução e enviados em arquivo separado. Nesse caso, sua posição deve ser identificada no texto. CASO CONTRÁRIO, O MANUSCRITO SERÁ DEVOLVIDO AOS AUTORES, que acarretará em nova submissão.

A RBF recomenda a utilização de Referências Bibliográficas atualizada, salvo aquelas consagradas em trabalhos de autores seminais de cada área específica, ou ainda em textos que necessitam de informações históricas relevantes na compreensão da argumentação apresentada. Consideraremos atualizadas aquelas com data de publicação em periódicos indexados a pelo menos 5 anos da data de envio do manuscrito. **TODAS as correções sugeridas durante o processo de submissão deverão ser destacadas em VERMELHO, e devolvida a comissão editorial pelo endereço: revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br.**

FORMATAÇÃO DO TEXTO

Os manuscritos deverão utilizar aplicativos compatíveis com o **Microsoft Word**. Devem ser escritos em página formato A4 com margens de 2 cm, espaçamento duplo, fonte Times New Roman, tamanho 12, justificado. As linhas e páginas devem ser numeradas a partir do Título até a página final.

Deve-se adotar no texto apenas as **abreviações padronizadas**. Por exemplo: Kg (quilograma).

A primeira citação da abreviatura entre parênteses deve ser precedida da expressão correspondente por extenso. Por exemplo: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O **recurso de itálico** deverá ser adotado apenas para realmente destacar partes importantes do texto, como por exemplo, citações *ipsis literis* de autores consultados, partes de depoimentos, entrevistas transcritas, nomes científicos de organismos vivos e termos estrangeiros.

As ilustrações, figuras, esquemas, tabelas e gráficos deverão ser identificadas no texto, conforme apresentação desejada pelo autor, e **apresentadas em arquivo separado**.

Os manuscritos deverão seguir a seguinte estrutura:

Título: deverá ser conciso **e não** ultrapassar 30 palavras, informativo, digitado em negrito com letras minúsculas utilizando a fonte *Times New Roman* (tamanho 14), com exceção da primeira letra, dos nomes próprios e/ou científicos.

Autores: deverão ser adicionados a um espaço abaixo do título, centralizados, separados por vírgula. O símbolo "&" deve ser adicionado antes do último autor (Ex.: Paulo da Paz, João de Deus & Pedro Bondoso). Inserir os nomes completos dos autores, por extenso, com letras minúsculas com exceção da primeira letra de cada nome.

Afiliação do autor: cada nome de autor deverá receber um número arábico sobrescrito indicando a instituição na qual ele é afiliado. A lista de instituições deverá

aparecer imediatamente abaixo da lista de autores. O nome do autor correspondente deverá ser identificado com um asterisco sobrescrito. O e-mail institucional, endereço completo, CEP, telefone e fax do autor correspondente deverão ser escritos no final da primeira página.

Resumo (Abstract): deverá ser escrito na **segunda página** do manuscrito, não deverá exceder 200 palavras, deverá conter informações sucintas que descrevam **objetivo da pesquisa, metodologia, discussão/resultados e a conclusão.** Os manuscritos escritos em português ou em espanhol devem ter um Resumo traduzido para o inglês (Abstract). O Abstract deve ser digitado na **terceira página** do manuscrito e deve ser revisado por um profissional de edição de língua inglesa. **Os manuscritos em inglês deverão apresentar um Resumo em português.**

Palavras-chave (Keywords): são fundamentais para a classificação da temática abordada no manuscrito em bancos de dados nacionais e internacionais. Serão aceitas entre 3 e 5 palavras-chave. Após a seleção, sua existência em português e inglês deve ser confirmada pelo (s) autor (es) do manuscrito no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br> (Descritores em Ciências da Saúde - Bireme). As palavras-chave (Keywords) deverão ser separadas por **vírgula** e a **primeira letra** de cada palavra-chave deverá maiúscula.

Introdução: Situa o leitor quanto ao tema que será abordado e apresenta o problema de estudo, destaca sua importância e lacunas de conhecimento (justificativa da investigação), e inclui ainda os objetivos (geral e específico) a que se destina discutir.

Metodologia ou Percorso Metodológico: Nessa seção o autor (es) deve (m) apresentar o percurso metodológico utilizado que apresente o tipo de estudo (se qualitativo ou quantitativo), de base empírica, experimental ou de revisão de forma que identifique a natureza/tipo do estudo. São fundamentais os dados sobre o local onde foi realizada a pesquisa; população/sujeitos do estudo e seus critérios de seleção (inclusão e exclusão) e cálculo amostral. Nos casos de pesquisa experimental cabe a identificação do material, métodos, equipamentos, procedimentos técnicos e métodos adotados para a coleta de dados. Na apresentação do tratamento estatístico/categorização dos dados cabe informar a técnica ou programa utilizado no tratamento e análise. Nos casos de investigação com humanos ou animais cabe informar a data e o número do protocolo da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Quanto ao estudo de espécies vegetais deve ter a indicação do seu local de coleta (dados de GPS), o país de origem, o responsável pela identificação da espécie e o depósito da exsicata.

Resultados e Discussão: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica, utilizando ilustrações (figuras, quadros e tabelas) quando necessário. Deve-se comparar com informações da literatura sobre o tema ressaltando-se aspectos novos e/ou fundamentais, as limitações do estudo e a indicação de novas pesquisas. Nessa seção cabe a análise e discussão crítica da pesquisa.

Conclusões: apresentar considerações significativas fundamentadas nos resultados encontrados e vinculadas aos objetivos do estudo.

Agradecimentos: opcional e deverá aparecer antes das referências.

Figuras, Quadro/Tabelas ou Gráficos: Todas as ilustrações devem apresentar um título breve na parte superior e numerada consecutivamente com algarismos arábicos, conforme a ordem em que forem citadas no manuscrito e a legenda com fonte em Times New Roman, tamanho 12, justificado e com largura máxima de 8,25 cm.

As Tabelas devem apresentar dados numéricos como informação central, e não utilizar traços internos horizontais ou verticais. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé da tabela, com os seus respectivos símbolos. **Se houver ilustração extraída de outra fonte, publicada ou não, a fonte original deve ser mencionada abaixo da tabela.**

Não é permitida a utilização de Figura, gráfico, quadro/tabela publicada em outro periódico **sem antes pedir autorização prévia dos autores e/ou da revista.**

Qualquer uma dessas ilustrações com baixa resolução poderá ser excluída durante o processo de diagramação da RBF, ou ainda comprometer o aceite do manuscrito. As fotos deverão garantir o anonimato de qualquer indivíduo que nela constar. Caso os autores queiram apresentar fotos com identificação pessoal, deverão apresentar permissão específica e escrita para a publicação das mesmas.

Referências: As citações bibliográficas deverão ser adotadas de acordo com as exigências da RBF. Citação no texto, usar o sobrenome e ano: Lopes (2005) ou (Lopes, 2005); para dois autores (Souza & Scapim, 2005); três autores (Lima, Pereira & Silva, 2008), para mais do que quatro autores, utilizar o primeiro autor seguido por *et al.* (Wayner *et al.*, 2007), porém na lista de referências deverão aparecer ordenadas alfabeticamente pelo **sobrenome do primeiro autor**. A citação de mais que uma referência por parágrafo requer a ordenação em ordem decrescente cronológica e cada grupo de autores separados por "ponto e vírgula". Por exemplo: (Gomes & Souza, 2012; Mendez, 2010; Lima, Pereira & Silva, 2008). A veracidade das referências é de responsabilidade dos autores. Os exemplos de referências citados abaixo foram adaptados, em sua maioria, do documento original da ABNT (NBR 6023, agosto de 2002).

a) Artigos de periódicos:

A abreviatura do periódico deverá ser utilizada, em itálico, definida no Chemical Abstracts Service Source Index (<http://www.cas.org/sent.html>) ou na Base de dados PubMed, da US National Library of Medicine (<http://www.pubmed.gov>), selecionando Journals Database. Caso a abreviatura autorizada de um determinado periódico não puder ser localizada, deve-se citar o título completo. Autor (es) *. *Título do periódico em itálico*, volume (a indicação do fascículo é entre parênteses): página inicial - final do artigo, ano de publicação.

Galato D & Angeloni L. A farmácia como estabelecimento de saúde sob o ponto de vista do usuário de medicamentos. *Rev. Bras. Farm.* 90(1): 14 – 18, 2009. Fonseca VM, Longobuco P, Guimarães EF, Moreira DL, Kaplan MAC. Um teste do formato de nome. *Rev. Bras. Farm.* 90(1): 14 – 18, 2009.

b) Livros:

Com 1 autor:

Autor. Título. Edição (a partir da 2ª). Cidade: Editora, ano de publicação. Número total de páginas. Casciato DA. Manual de oncologia clínica. São Paulo: Tecmed, 2008. 1136 p.

Com 2 autores:

Lakatos EM & Marconi MA. Metodologia científica. 2. ed. São Paulo: Atlas, 1991. 231 p.

Com autoria corporativa:

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. I Fórum Nacional de Educação Farmacêutica: O farmacêutico de que o Brasil necessita (Relatório Final). Brasília, DF, 2008. 68p.

Capítulos de livros (o autor do capítulo citado é também autor da obra):

Autor (es) da obra. Título do capítulo. *In:* _____. Título da obra. Cidade: Editora, Ano de publicação. Capítulo. Paginação da parte referenciada.

Rang HP, Dale MM & RITTER JM. *In: Quimioterapia do câncer. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 50, p. 789-809.*

Capítulos de livros (o autor do capítulo citado não é o autor da obra):

Autor (es) do capítulo. Título da parte referenciada. *In:* Autor (es) da obra (ou editor) Título da obra. Cidade: Editora, Ano de publicação. Capítulo. Paginação da parte referenciada. Schenkel EP, Gosmann G & Petrovick PR. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. *In:* Simões CMO. (Org.). Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2003. cap. 15, p. 371-400.

Citação indireta

Utiliza-se *apud* (citado por) nas citações que foram transcritas de uma obra de um determinado autor, mas que na verdade pertence a outro autor.

Helper CD & Strant LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm.* 47: 533-543, 1990. *Apud* Bisson MP. Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica. 2. ed. Barueri: Manole, 2007. p. 3-9.

c) Teses, Dissertações e demais trabalhos acadêmicos:

Autor. *Título* (inclui subtítulo se houver). Ano. Cidade. Total de páginas. Tipo (Grau), Instituição (Faculdade e Universidade) onde foi defendida.

Sampaio IR. *Etnofarmacologia e toxicologia de espécies das famílias Araceae e Euphorbiaceae*. 2008. Rio de Janeiro. 45 p. Monografia (Especialização em Farmacologia), Associação Brasileira de Farmacêuticos. Rio de Janeiro.

d) Eventos científicos (Congressos, Seminários, Simpósios e outros):

Autor (es). Título do trabalho. *Nome do evento*, nº do evento. Página. Cidade. País. Ano. Marchioretto CT, Junqueira MER & Almeida ACP. Eficácia anestésica da neocaína (cloridrato de bupivacaína associada a epinefrina) na duração e intensidade da anestesia local em dorso de cobaio. *Reunião anual da SBPC*, 54, Goiânia, Brasil, 2002.

e) Patentes:

Devem ser identificadas conforme modelo abaixo e na medida do possível o número do Chemical Abstracts deve ser informado.

Ichikawa M, Ogura M & Lijima T. 1986. Antiallergic flavone glycoside from *Kalanchoe pinnatum*. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 61,118,396, *apud* Chemical Abstracts 105: 178423q.

f) Leis, Resoluções e demais documentos:

Conforme o modelo:

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 44, de 17 de agosto de 2009.

g) Banco/Base de Dados:

Conforme o modelo:

BIREME. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. Lilacs - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=>>>. Acesso em: 27 ago. 2009.

h) Homepage/Website:

Conforme o modelo:

WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses. 91 p. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1-guidelines-pharmaceutical-mngt.pdf>. Acesso em agosto de 2009.