



Estudo das Tendências Tecnológicas para Produção dos Anticorpos Monoclonais Trastuzumabe e Pertuzumabe contra o Câncer de Mama

Carolina da Costa Lázaro
Mylena Cavalcante Araujo

Projeto de Final de Curso

Orientadores

Prof° Nei Pereira Junior, *PhD*
Luciana da Silva Madeira, *DSc*

Agosto de 2017

**ESTUDO DAS TENDÊNCIAS TECNOLÓGICAS PARA
PRODUÇÃO DOS ANTICORPOS
MONOCLONAIS TRASTUZUMABE E PERTUZUMABE
CONTRA O CÂNCER DE MAMA**

***Carolina da Costa Lázaro
Mylena Cavalcante Araujo***

Projeto de Final de Curso submetido ao Corpo Docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Bacharel em Engenharia de Bioprocessos.

Aprovado por:

Eliana Mossé Alhadef, D.Sc. Adjunto (EQ/UFRJ)

Maria de Lourdes M. Leal, D.Sc (FIOCRUZ)

Mariana Mello Pereira da Silva. M.Sc (EQ/UFRJ)

Orientado por:

Prof. Nei Pereira Junior, *PhD*

Luciana da Silva Madeira, *DSc*

Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Agosto de 2017

Ficha Catalográfica

Lázaro, Carolina da Costa
Araujo, Mylena Cavalcante

Estudo das tendências tecnológicas para produção dos anticorpos monoclonais trastuzumabe e pertuzumabe contra o câncer de mama - Carolina da Costa Lázaro, Mylena Cavalcante Araujo. Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2017.

Xiv, 66p.

(Projeto Final de Curso) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, 2017. Orientadores: Profº Dr. Nei Pereira Junior e Dra. Luciana da Silva Madeira.

1.Trastuzumabe. 2.Pertuzumabe. 3.Câncer de mama. 4. Projeto de Final de Curso (Graduação - UFRJ/EQ) 5. Nei Pereira Junior, Luciana da Silva Madeira. I. Estudo das tendências tecnológicas para produção dos anticorpos monoclonais trastuzumabe e pertuzumabe contra o câncer de mama.

*Dedicamos esse Projeto à Deus, às nossas famílias e em especial à
Sr^a Cipriana de Nazaré C.C. Moreira.*

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo.” — Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente à Deus, por tudo acontecer na hora certa e todos os dias renovar nossas forças e esperanças para continuar na luta do nosso sonho.

Aos nossos pais, que com seu puro e verdadeiro amor, paciência e muita compreensão se dedicam e nos mostram exemplos de superação e força, nos ensinando a nunca desistirmos dos nossos sonhos. Por se abdicarem e proporcionarem momentos únicos e inesquecíveis e que acreditavam em nós quando nós mesmas não tínhamos mais força e por terem sido a base de nossas vidas, ao longo dessa longa jornada que tivemos até a conquista do nosso tão sonhado diploma.

Ao nosso Orientador Prof^o Dr. Nei Pereira, que com dedicação nos proporcionou o desenvolvimento desse projeto transmitindo seus conhecimentos e valores inestimáveis, nos animando e fazendo refletir sobre a melhor maneira de conduzir o projeto e interpretando a importância do assunto escolhido.

À nossa Orientadora Dra. Luciana da Silva Madeira pela total disponibilidade, empenho, incentivo e por fazer a diferença nas reflexões ao longo da orientação.

Aos Amigos da UFRJ que vivenciaram todos esses anos de luta conosco, nos apoiando e dando garra e esperança quando achávamos que a aprovação nas disciplinas e o fim da faculdade não seriam possíveis.

À Universidade Federal do Rio de Janeiro, que nos ensinou que o caminho parecia longo, mas que foi importante cada momento e novo desafio para nos lapidar e nos tornar profissionais mais qualificados e com garra, sem medo de se seguir em frente e de errar, pois eram nos erros das provas que mais aprendíamos a matéria e víamos o quanto éramos capazes e inteligentes.

Ao meu noivo, Raimundo Moreira, que esteve todo tempo ao meu lado me apoiando, dando força e acreditando no meu potencial e na vitória da minha formação (Mylena).

À minha família, avó, irmão, sobrinhos, amigos que a cada momento que eu me abdicava de estar presente entendiam que era um tempo que eu precisava para me concentrar e para aprender um novo conhecimento e que por mais que parecesse eterno, uma hora chegaria o fim, obrigada por serem essa família que eu tanto amo (Mylena).

Ao meu padrasto, José Durão, que se tornou uma figura paterma pra mim e esteve presente em todos os momentos importantes da minha vida, me dando força e sabedoria para superar os momentos difíceis, sempre acreditando em mim (Carolina).

A todos que de alguma forma contribuíram com uma palavra, um abraço, uma mensagem, uma atenção direta ou indiretamente para a conclusão desse projeto.

Resumo do Projeto de Final de Curso apresentado à Escola de Química como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Engenharia de Bioprocessos.

ESTUDO DAS TENDÊNCIAS TECNOLÓGICAS PARA PRODUÇÃO DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS TRASTUZUMABE E PERTUZUMABE CONTRA O CÂNCER DE MAMA

Carolina da Costa Lázaro
Mylena Cavalcante Araujo

Agosto, 2017

Orientadores: Prof^o Nei Pereira Junior, *PhD*
Luciana da Silva Madeira, *DSc*

Resumo

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo, sendo o mais comum na população feminina. Seu desenvolvimento pode ser correlacionado a vários fatores, sendo o envelhecimento seu principal fator de risco. Em 2012, ocorreram aproximadamente 1,67 milhões de casos novos dessa neoplasia em todo o mundo, representando aproximadamente 25% de todos os tipos de câncer diagnosticados nas mulheres, o que corresponde a 15% de todos os óbitos por câncer nas mulheres.

O mercado oncológico é considerado o maior dentro da indústria farmacêutica, em termos de arrecadação pelas empresas, com uma previsão de crescimento anual em 12,5%, podendo obter em 2022 mais que o dobro das vendas realizadas em 2015. Ainda olhando para esse mercado, temos a crescente utilização de biofármacos como tratamento alvo específico, que são medicamentos com alto valor agregado e possuem um grande potencial terapêutico. Logo, há um crescente interesse em pesquisar e desenvolver proteínas terapêuticas para o uso em tratamentos oncológicos, sendo o principal grupo utilizado para esse fim o de Anticorpos Monoclonais (mAbs).

Hoje existem 53 anticorpos monoclonais aprovados para serem comercializados nos Estados Unidos e na Europa. Dentre eles, os mAbs indicados para o tratamento de câncer de mama são o Trastuzumabe e Pertuzumabe, os mesmos foram desenvolvidos pela Empresa Genentech e são comercializados pelo Grupo Roche desde 2009 quando houve um acordo de fusão entre as mesmas. O Trastuzumabe e Pertuzumabe pertencem à classe de anticorpos monoclonais humanizados que atuam no domínio do HER2 na membrana extracelular e inibe a proliferação de células tumorais que apresentam a sobre-expressão desse fator de crescimento.

Neste presente trabalho foi elaborado um estudo de mercado para os dois anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer de mama, tendo sido escolhido o período de 2002 a 2017. Após a prospecção em bases de dados foram obtidos artigos, resumos, patentes onde foram analisados por categorias, países, depositantes entre outras informações disponíveis das quais foi possível concluir que a maior área de aplicação do estudo em anticorpos monoclonais foi a de oncologia, que os Estados Unidos além de ser uma potência mundial também é o país que melhor se classifica em número de publicações, que a análise demanda demonstrou que haverá uma estimativa de 36kg por ano, o que leva o aumento do interesse pela produção nacional desses anticorpos e do mercado nesta área, estando crescente ao longo dos anos. Isto traz medicamentos que possibilitam uma melhor qualidade de vida ao paciente. Com relação ao Brasil viu-se uma melhora em sua classificação em pesquisas na área tendo em vista sua melhor posição nas publicações do anticorpo Pertuzumabe e que a inclusão de um medicamento como sendo prioritário ao SUS este passa ter um valor de venda diminuído gerando quase 100% de diminuição a menos nos gastos do governo Brasileiro.

Palavras-chave: Trastuzumabe, Pertuzumabe, Câncer de mama.

STUDY OF TECHNOLOGICAL TRENDS FOR THE PRODUCTION OF MONOCLONAL ANTIBODIES TRASTUZUMABE AND PERTUZUMABE AGAINST BREAST CANCER

Carolina da Costa Lázaro
Mylena Cavalcante Araujo

August, 2017

Orientadores: Prof^o Nei Pereira Junior, *PhD*.
Luciana da Silva Madeira, *DSc*.

Abstract

The Breast cancer is the second most frequent type of cancer in the world, being the most common in the female population. Its development can be correlated to many factors, with aging being its main risk factor. In 2012, there were approximately 1.67 million new cases worldwide of this neoplasm, accounting for about 25% of all cancers diagnosed in women, that corresponds to 15% of all cancer deaths in women.

The cancer market is considered the largest within the pharmaceutical industry, in terms of collection by companies, with a forecast annual growth of 12.5%, and in 2022 can obtain more than the double of sales made in 2015. Still looking at this market, we have the growing use of biopharmaceuticals medicines as a specific target treatment, which are drugs with high added value and have great therapeutic potential. Therefore, there is a growing interest in researching and developing therapeutic proteins for use in cancer treatments, and the main group used for this purpose is the Monoclonal Antibodies (mAbs).

Today there are 53 monoclonal antibodies approved to be marketed in the United States and Europe. Among them, the indicated mAbs for the treatment of breast cancer are Trastuzumab and Pertuzumab, they were discovered by the Genentech Company and are marketed by the Roche Group since 2009 when a merger agreement was reached between them. Trastuzumab and Pertuzumab belong to the class of humanized monoclonal antibodies that act on the HER2 domain in the extracellular membrane and inhibits the proliferation of tumor cells that exhibit the overexpression of this growth factor.

In this work, a study of market for two monoclonal antibodies was carried out for the treatment of breast cancer, and the period from 2002 to 2017 was chosen. After searching databases, articles, abstracts, patents they were analyzed by categories, countries, depositors among other available information from which it was possible to conclude that the largest area of application of the study in monoclonal antibodies was the oncology, that the United States besides being a world power is also the country Which is best classified in number of publications, , that the demand analysis has shown that there will be an estimative of 36kg per year, which leads to the increase of the interest for the national production of these antibodies and of the market in this area , and has been growing over the years, bringing a better quality of life for the patient.Regarding Brazil, an improvement was observed in its classification in researches in the area in view of its better position in the publications of the Pertuzumab antibody and that the inclusion of a drug as a priority in the SUS this has a reduced sale value generating almost 100 % Decrease less in Brazilian government spending.

Keywords: Trastuzumab, Pertuzumab, Breast Cancer

Índice

Lista de Abreviaturas	x
Índice De Figuras	xi
Índice De Tabelas	13
Índice De Gráficos	14
1. Introdução	15
2. Objetivos	16
2.1. Objetivo Geral	16
2.2. Objetivos Específicos	16
3. Revisão bibliográfica	17
3.1. O câncer	17
3.2. Câncer de mama	20
3.2.1. <i>Cenários epidemiológicos</i>	21
3.2.2. <i>Terapias existentes</i>	22
3.3. Biofármacos	23
3.4. Anticorpos monoclonais	25
3.4.1. <i>Estrutura</i>	29
3.4.2. <i>Nomenclatura</i>	31
3.4.3. <i>Produção Laboratorial</i>	32
3.4.4. <i>Produção Industrial</i>	35
3.4.5. <i>Indústrias e Medicamentos</i>	36
3.4.6. <i>HER2</i>	41
3.4.7. <i>Estudos Clínicos e Tecnológicos</i>	42
4. Metodologia	45
4.1. Base de dados <i>Integrity Thomson Reuters</i>	46
4.2. Base de dados <i>Web of Science</i>	48
4.3. Base de dados <i>Derwent Innovations Index</i>	49
4.4. Banco de dados Alice Web.....	50
4.5. Portal Transparência do Ministério da Saúde.....	53
5. Resultados e Discussão	54
5.1. Estado da Arte – <i>Integrity Thomson Reuters</i>	54
5.1.1. <i>Trastuzumabe</i>	54
5.1.2. <i>Pertuzumabe</i>	57
5.2. Análise no <i>Web of Science</i>	60
5.2.1. <i>Categoria de publicação</i>	60
5.2.2. <i>Ano de Publicação</i>	62

5.2.3. Países de Publicação	63
5.3. Análise no <i>Derwent Innovation Index</i>	64
5.3.1. Empresa depositante	64
5.3.2. Área de depósito de patentes.....	66
5.3.3. Patente Original	67
5.4. Análise de Mercado – Alice Web	68
6. Conclusão	73
7. Referências bibliográficas	74

Lista de Abreviaturas

Alice Web - Sistema de Análise das Informações de Comércio Exterior
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde
cDNA - DNA complementar
CHO - células de ovário de *hamster* chinês
CONFAZ – Conselho Nacional de Política Fazendária
DNA - ácido desoxirribonucleico
DII - *Derwent Innovations Index*
EUA – Estados Unidos das Américas
Fab - domínio de ligação do anticorpo ao antígeno
Fc - domínio constante do anticorpo
FDA – *Food and Drug Administration*
FOB - *Free on Board*
H - Cadeias pesadas do anticorpo
HAMA - *human anti-mouse antibody*
HER2 - Fator de crescimento epidérmico humano tipo 2
Ig - imunoglobinas
INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
kDA - Quilodalton
Kg – Kilograma
L - Cadeias leves do anticorpo
mAbs – Anticorpos Monoclonais
MERCOSUL - Mercado Comum do Sul
MS - Ministério da Saúde
NBM - Nomenclatura Brasileira de Mercadorias
NCM - Nomenclatura Comum do MERCOSUL
rcBP - registros de câncer de Base Populacional
rHc - registros Hospitalares de câncer
SECEX - Secretaria de Comércio Exterior
SISCOMEX - Sistema Integrado de Comércio Exterior
SH - Sistema Harmonizado de Codificação e Designação de Mercadorias
SUS - Sistema Único de Saúde
UE – União Europeia
WoS - *Web of Science*

Índice De Figuras

Figura 1: Estimativa da incidência e mortalidade mundial em 2012 de todos os cânceres, exceto o câncer de pele não melanoma.	18
Figura 2: Estimativa do câncer em mulheres no Brasil, incidências 2016-2017.....	19
Figura 3: Número estimado por tipo de câncer de acordo com a incidência de casos de câncer mundial em 2012, excetuando-se o câncer de não melanoma, para o sexo feminino.....	21
Figura 4: Estimativa de epidemiologia do câncer de mama no Brasil para 2016	21
Figura 5: Estimativa de epidemiologia do câncer de mama no Brasil de 2012 a 2035 pela idade.....	22
Figura 6: Prescrições globais de medicamentos e vendas de produtos isentos de prescrição médica por tipo de tecnologia, em porcentagem (2008 - 2022).....	24
Figura 7: Interação dos anticorpos policlonais e monoclonais com o antígeno	26
Figura 8: Processo de humanização de um anticorpo monoclonal.	29
Figura 9: Estrutura geral dos anticorpos.....	30
Figura 10: Exemplo de Nomenclatura para os anticorpos monoclonais.....	31
Figura 11: Tecnologia de hibridomas	33
Figura 12: Etapas do processo de produção de mAbs.	35
Figura 13: Processo típico de recuperação de Anticorpos Monoclonais.	36
Figura 14: Receptor HER2	42
Figura 15: Estudos de Fase III do Herceptim.	43
Figura 16: Estudos de Fase III do Perjeta.	44
Figura 17: Acesso principal ao Portal Capes.....	45
Figura 18: Página de acesso ao site do Integrity Thomson Reuters	47
Figura 19: Pesquisa realizada no Integrity.	47
Figura 20: Sequência de acesso a base de dados Web of Science.....	48
Figura 21: Página do Web of Science acessado pelo Portal Capes.....	49
Figura 22: Página inicial da base de dados <i>Derwent Innovations Index</i> acessada pelo Portal Capes.....	50
Figura 23: Consultas disponíveis no Sistema de Análise das Informações de Comércio Exterior – Aliceweb.....	52
Figura 24: Consulta realizada no Portal Transtarência.....	53
Figura 25: Estrutura proteica do trastuzumabe.....	55

Figura 26: Mecanismo de ação do trastuzumabe por bloqueio físico da dimerização.	56
Figura 27: Mecanismo de ação do trastuzumabe por: [a] ligação do Trastuzumabe à célula do sistema imune e [b] Processo de endocitose do HER2.. ..	56
Figura 28: Estrutura proteica do pertuzumabe	58
Figura 29: Processo de ligação do pertuzumabe (nome comercial Perjeta) ao subdomínio II e bloqueio a heterodimerização HER2	59
Figura 30: O Pertuzumabe (Perjeta) inibe a formação do dímero e a sinalização do HER2/HER3.	59
Figura 31: [a]O Trastuzumabe (Herceptin) se liga ao subdomínio IV e interrompe a sinalização do HER2. [b] Bloqueio duplo dos caminhos de sinalização de HER2 pela associação do Perjeta + Herceptin.....	60

Índice De Tabelas

Tabela 1: Previsão de vendas globais de medicamentos oncológicos em 2022 – Empresas que mais contribuem para o segmento.	25
Tabela 2: Infixos usados na nomenclatura dos anticorpos monoclonais..	32
Tabela 3: Tabela de anticorpos monoclonais aprovados na UE e EUA até 2014.....	37
Tabela 3 (Continuação): Tabela de anticorpos monoclonais aprovados na UE e EUA até 2014.	38
Tabela 4: Base de dados utilizadas no trabalho e informações coletadas.....	46
Tabela 5: Patente original do trastuzumabe.	67
Tabela 6: Patentes originais do pertuzumabe.....	67
Tabela 7: Dados de compra dos mAbs selecionados.	68
Tabela 8: Produtos englobados nos NCMs utilizados na pesquisa.	69
Tabela 9: Dados de Importação retirados do AliceWeb.....	69
Tabela 10: Top 10 dos fármacos vendidos pela Roche em 2016.	70
Tabela 11: Projeção da demanda do Trastuzumabe de 2016 à 2035.	71

Índice De Gráficos

Gráfico 1: Categoria de publicação do trastuzumabe obtido através da pesquisa no <i>Web of Science</i>	61
Gráfico 2: Categoria de publicação do pertuzumabe obtido através da pesquisa no <i>Web of Science</i>	61
Gráfico 3: Ano de Publicação de artigos/resumos sobre trastuzumabe e pertuzumabe conforme análise no <i>Web of Science</i>	62
Gráfico 4: Países de publicação de artigos/resumos para o trastuzumabe e pertuzumabe obtidos através da análise no banco de dados do <i>Web of Science</i>	63
Gráfico 5: Empresa depositante de patente sobre trastuzumabe no banco de dados Derwent Innovation Index.....	64
Gráfico 6: Empresa depositante de patente sobre pertuzumabe no banco de dados Derwent Innovation Index.....	65

1.Introdução

O avanço no desenvolvimento de medicamentos biológicos traz novas esperanças e cada vez, estão sendo utilizado pelo mundo todo, isso faz com que a área da biotecnologia cresça e se torne ainda mais importante no dia a dia. Sendo bastante utilizada na área médica, a biotecnologia é aplicada em diversas modalidades para a saúde humana dentre elas podemos citar os biofármacos. Estes são produzidos apenas por sistemas biológicos vivos e interagem com as proteínas humanas agindo como proteínas terapêuticas. Sua particularidade é dada pela especificidade e a principal área a que são destinados é a da oncologia, doenças autoimunes e inflamatórias (Interfarma, 2013).

A importância do uso de medicamentos biológicos no tratamento do câncer é devido à busca em tratamentos menos agressivos e que consigam atingir de forma mais eficiente às células tumorais, essa capacidade de reconhecer antígenos específicos e induzir uma resposta contra as células cancerígenas faz com que os anticorpos monoclonais (mAbs) possam ser modificados de forma a atuarem como portadores de radioisótopos ou toxinas às células cancerosas, ampliando seu espectro de aplicação terapêutica e gerando menos efeitos colaterais e aumentando a expectativa de vida (Cordeiro *et al.*, 2014; Santos *et al.*, 2006).

Sabendo-se que o câncer de mama está entre os primeiros tipos de neoplasia mais frequente entre as mulheres no Brasil e no mundo é importante a pesquisa de novas medidas terapêuticas para o tratamento e melhoramento da qualidade de vida da população (Gebrim *et al.*, 2006; Interfarma, 2013). Assim, com a complexidade do tema abordado, o alto interesse na área de tratamento e o baixo número de anticorpos monoclonais aprovados para uso terapêutico no mercado, atualmente viu-se a necessidade do estudo e seleção dos dois principais mAbs utilizados para o tratamento do câncer de mama (Santos *et al.*, 2006; Interfarma, 2013).

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

O objetivo desse trabalho é elaborar um estudo prospectivo da tecnologia de produção e mercado dos anticorpos monoclonais trastuzumabe e pertuzumabe utilizados para o tratamento de câncer de mama.

2.2. Objetivos Específicos

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- ✓ Avaliar o mercado dos anticorpos monoclonais trastuzumabe e pertuzumabe, analisando seu volume de produção, importação, exportação (caso exista), valor agregado e sua projeção.
- ✓ Realizar uma análise dos estudos e da utilização desses anticorpos monoclonais.
- ✓ Verificar a existência de biossimilares e determinar demanda e dimensionamento de produção fazendo uma prospecção para 2035.

3.Revisão bibliográfica

Com a evolução de novos tratamentos para a área de oncologia, os medicamentos baseados na capacidade de reconhecer antígenos específicos e induzir uma resposta contra as células cancerígenas faz com que os anticorpos monoclonais sejam alvos de numerosos estudos, de forma à ampliar seu espectro de aplicação terapêutica, gerando menos efeitos colaterais e aumentando a expectativa de vida dos pacientes (Cordeiro *et al.*, 2014; Pinho, 2004; Interfarma, 2013).

3.1. O câncer

Câncer é a nomenclatura utilizada para englobar um conjunto de doenças que tem como característica em comum o crescimento celular desordenado. Células normais são capazes de se multiplicar através de um processo natural e contínuo, quando esse crescimento acontece de forma desordenada elas são denominadas de células cancerosas (INCA, 2011).

As células anormais continuam crescendo de forma rápida, agressiva e incontrolável formando outras novas células anormais, podendo se espalhar para outras regiões do corpo e acarretar transtornos funcionais, o câncer é um desses transtornos. Logo, o câncer pode ser caracterizado pela perda do controle da divisão celular e pela capacidade de invadir outras estruturas orgânicas (INCA, 2011).

Em 2012, o projeto Globocan realizado pelo “*International Agency for Research on Cancer*” (IARC) apresentou uma estimativa mundial onde mostrou que existiam 14,1 milhões de novos casos estimados de câncer, com maior incidência em países menos desenvolvidos que representava 60% de ocorrência nos países em desenvolvimento e ainda maior agravância para a mortalidade que apresenta 70% dos 8 milhões de óbitos previstos nos mesmos países estudados (IARC/GLOBOCAN, 2016).

Pode-se perceber na Figura 1 que há ocorrência de quase 25% a mais na incidência de câncer nos homens do que nas mulheres e que também há uma menor

variabilidade regional em termos de mortalidade para o sexo feminino. Ainda na figura 1, também pode-se observar uma grande diferença entre a incidência em regiões mais desenvolvidas e regiões menos desenvolvidas, isso pode ser relacionado ao fato em que, regiões menos desenvolvidas não há uma política da prevenção e monitoramento bem estabelecida, assim, os pacientes tomam consciência da doença em estágios mais avançados.

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o Brasil, a estimativa para 2016-2017 é a de que ocorrerão cerca de 600 mil casos novos de câncer, sendo 420 mil casos novos de câncer, excetuando-se o câncer de pele não melanoma (aproximadamente 180 mil casos novos) (INCA, 2016).

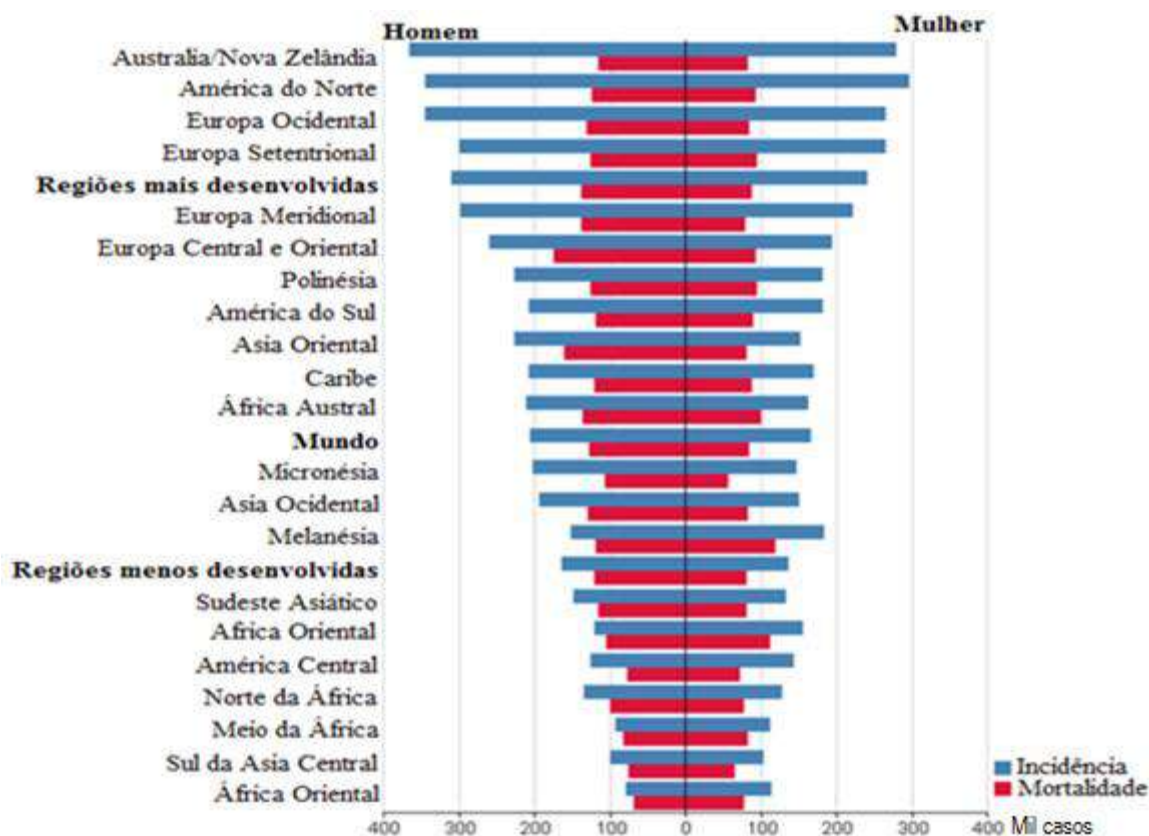


Figura 1: Estimativa da incidência e mortalidade mundial em 2012 de todos os cânceres, exceto o câncer de pele não melanoma. Fonte: IARC/GLOBOCAN, 2016.

Portanto, sabendo que a importância da prevenção e do controle do câncer, evita-se mortes prematuras e desnecessárias, o INCA, conforme o Decreto Presidencial nº 8.065, de 7 de agosto de 2013, assumiu a participação para a elaboração da política nacional de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer no Brasil. Sendo a instituição responsável pela prevenção e pelo controle do câncer no país, esta trabalha na organização e análise das informações coletadas das bases de

informações dos registros de câncer de Base Populacional (rcBP), atualmente 23 existentes no Brasil, que são alimentados por uma rede de 282 registros Hospitalares de câncer (rHc) e assim com base nas informações públicas, as estimativas são escritas a cada dois anos sendo aprimoradas a cada ano com informações atualizadas sobre a ocorrência do câncer na população brasileira (INCA, 2014; INCA, 2016).

Os dados apresentados da estimativa de 2016 mantêm a tradição iniciada em 1995, e apresentam-se de maneira muito útil na disponibilidade de informações na área da saúde. A estimativa de câncer em mulheres no Brasil para 2016-2017 aponta novamente, sem contar os casos de câncer de pele não melanoma, que o câncer de mama e o câncer de colo do útero estão entre as neoplasias mais incidentes sendo que o de mama em mulheres é o mais frequente contabilizado (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) sendo estes os principais. São esperados 57.960 casos novos de câncer de mama a cada 100 mil mulheres (Figura 2), sendo também o mais frequente nas mulheres das Regiões Sudeste (124,30/100 mil), Sul (57,75/100 mil), Centro-Oeste (53,76/100 mil) e Nordeste (54,41/100 mil) (INCA, 2014; INCA, 2016).

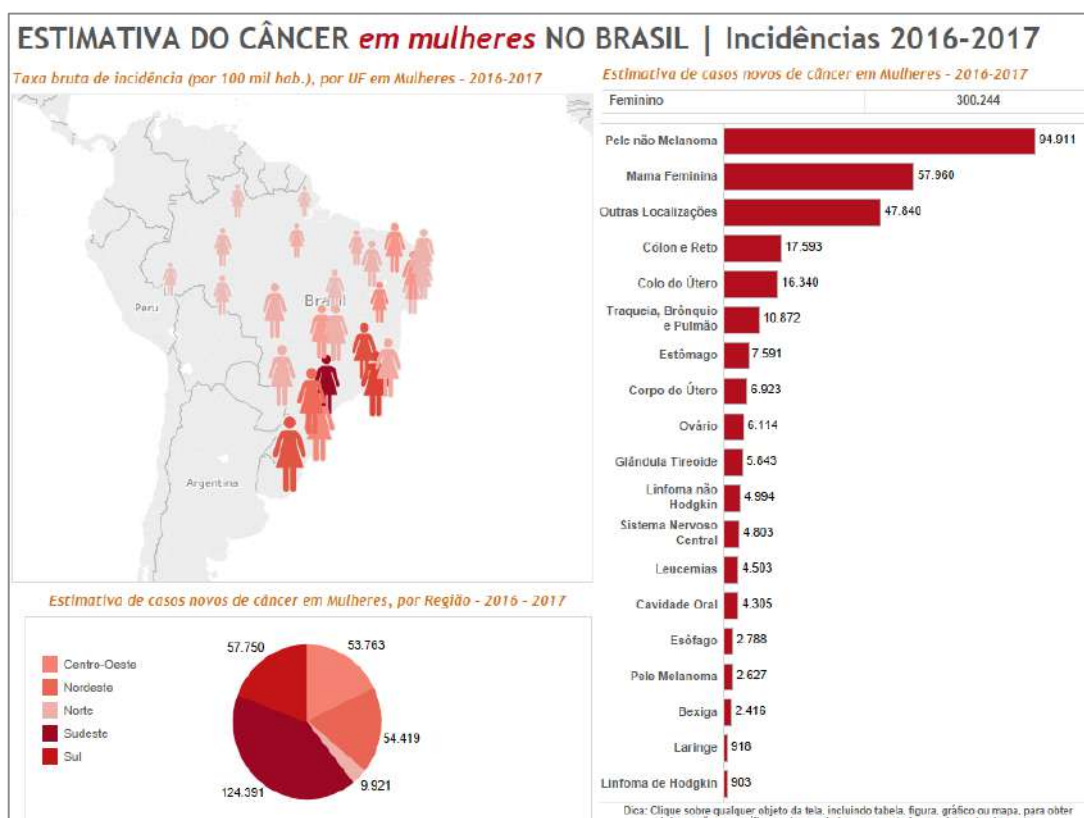


Figura 2: Estimativa do câncer em mulheres no Brasil, incidências 2016-2017. Fonte: INCA, 2016.

Assim sendo, dada sua importância no monitoramento da morbidade por câncer, o INCA continua mobilizado para que seja incorporado na rotina da gestão da saúde esse monitoramento, de modo a tornar-se instrumento essencial para o estabelecimento de ações de prevenção e controle do câncer, além de seus fatores de risco colaborando, a cada biênio, para que gestores, pesquisadores, profissionais da saúde e de áreas afins, assim como a sociedade em geral, tenha informações sobre o câncer e possam ter uma base para as esferas de atuação (INCA, 2014; INCA, 2016).

3.2. Câncer de mama

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo, sendo o mais comum na população feminina. Seu desenvolvimento pode ser correlacionado a vários fatores, tais como: suscetibilidade genética, idade da primeira menstruação, idade do período de menopausa, fatores hormonais endógenos e ou exógenos, alimentação, uso de tabaco e álcool e exposição excessiva a radiação e ondas magnéticas, sendo o envelhecimento seu principal fator de risco - relativamente raro antes dos 35 anos, acima desta idade sua incidência cresce progressivamente, especialmente após os 50 anos (INCA, 2011; Silva, 2008; Szvarça *et al*, 2015).

De acordo com as informações do projeto Globocan para o ano de 2012, ocorreram aproximadamente 1,67 milhões de casos novos dessa neoplasia em todo o mundo, representando aproximadamente 25% de todos os tipos de câncer diagnosticados nas mulheres, o que corresponde a 15% de todos os óbitos por câncer nas mulheres, sendo que fica atrás apenas do câncer colo retal e do de pulmão como pode ser visto na Figura 3 (Inca, 2016; Silva, 2008; Szvarça *et al*, 2015).

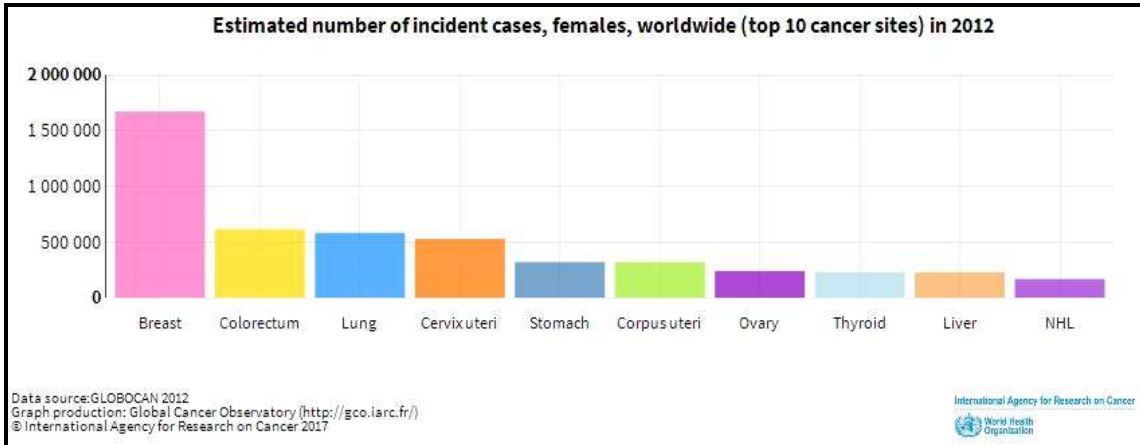


Figura 3: Número estimado por tipo de câncer de acordo com a incidência de casos de câncer mundial em 2012, excetuando-se o câncer de não melanoma, para o sexo feminino. Fonte: IARC/GLOBOCAN, 2016.

3.2.1. Cenários epidemiológicos

No Brasil, estima-se que para os anos de 2016-2017, conforme estudo do INCA que pode ser visto na Figura 4, o câncer de mama terá a incidência de 58mil novos casos em mulheres, o que contabiliza 28,1% dos 10 principais cânceres estimados na epidemiologia do câncer no Brasil (Figura 4). Entretanto não se deve passar despercebido que o câncer do colo do útero ainda contribui consideravelmente de forma importante para a porcentagem de doenças em mulheres (INCA, 2016; Silva, 2008; Szvarça *et al*, 2015).

	Localização primária	casos novos	%
Mulheres	Mama Feminina	57.960	28,1%
	Cólon e Reto	17.620	8,6%
	Colo do Útero	16.340	7,9%
	Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
	Estômago	7.600	3,7%
	Corpo do Útero	6.950	3,4%
	Ovário	6.150	3,0%
	Glândula Tireoide	5.870	2,9%
	Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
	Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

Figura 4: Estimativa de epidemiologia do câncer de mama no Brasil para 2016. Fonte: INCA, 2016.

Com base nas informações do projeto Globocan pode-se ter uma estimativa do índice de mortalidade, com marco na idade de 65 anos, até o ano de 2035, onde prevê um aumento de 100% em 25 anos nos casos de câncer de mama (Figura 5). Essa

estimativa nos mostra que apesar de todos os tratamentos, prevenções e inovações, em consequência do crescimento e do envelhecimento da população ainda gerará um alto índice de mortalidade no Brasil (INCA, 2016; Silva, 2008; Szvarça *et al*, 2015).

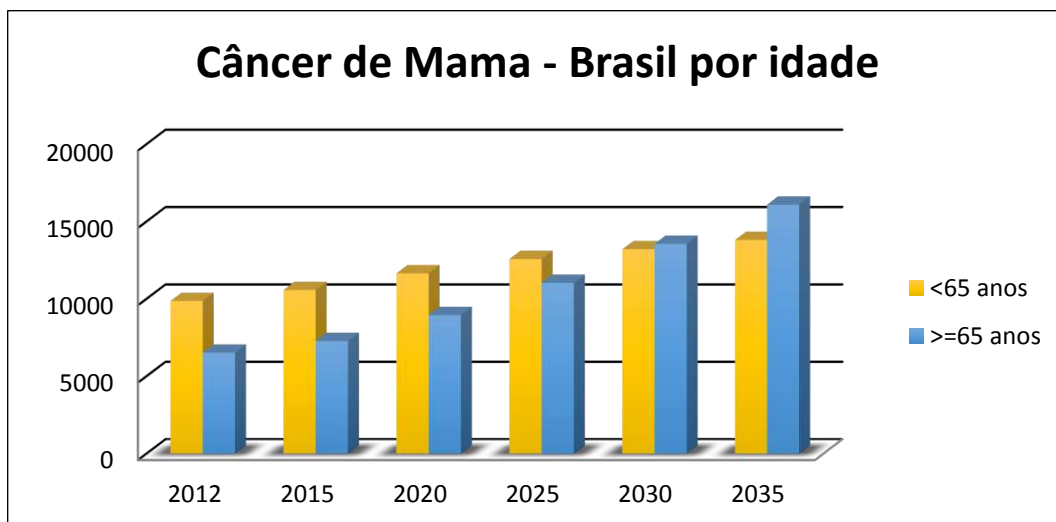


Figura 5: Estimativa de epidemiologia do câncer de mama no Brasil de 2012 a 2035 pela idade. Fonte: IARC/GLOBOCAN, 2016.

O câncer de mama é considerado de *bom prognóstico* quando diagnosticado no início da doença e tratado oportunamente. As principais formas de detecção desse câncer são: a conscientização de sinais e sintomas precoces, realização de consultas médicas e o exame de mamografia. O rastreamento mamográfico é orientado para mulheres a partir de 40 anos, onde se é recomendado exames com intervalos entre 1 a 2 anos, mas como é uma doença heterogênea com relação à clínica e à morfologia, seu tratamento é dificultado quando seu diagnóstico é feito em um estágio avançado da doença, elevando assim as taxas de mortalidade por câncer de mama (INCA, 2016; Silva, 2008; Szvarça *et al*, 2015).

3.2.2. Terapias existentes

O tratamento do câncer de mama pode ser feito através de cirurgia (conservadora e não conservadora), radioterapia e quimioterapia. Em alguns casos, se faz necessário combinar mais de um tipo de tratamento.

- **Cirurgia conservadora** é quando há apenas a retirada do tumor e possíveis margens. Já a **cirurgia não conservadora** é quando há a retirada da mama,

linfonodos da região axilar e os músculos peitorais. (Site INCA, 2017; Szvarça, 2015);

- **Radioterapia** é o tratamento onde se utilizam feixes de radiações ionizantes para destruir um tumor ou impedir que suas células aumentem. As radiações ionizantes são eletromagnéticas ou corpusculares e carregam energia. Ao interagirem com os tecidos, dão origem a elétrons que ionizam o meio e criam efeitos químicos como a hidrólise da água e a ruptura das cadeias de ácido desoxirribonucleico (DNA). A morte celular pode ocorrer então por variados mecanismos, desde a inativação de sistemas vitais para a célula até sua incapacidade de reprodução. (Site INCA, 2017);
- **Quimioterapia** é o tratamento onde são utilizados compostos químicos para combater as células cancerígenas. Eles são aplicados, em sua maioria, na veia, podendo também ser dados por via oral, intramuscular, subcutânea, tópica e intratecal. Os medicamentos se misturam com o sangue e são levados a todas as partes do corpo, destruindo as células doentes que estão formando o tumor e impedindo, também, que elas se espalhem pelo corpo. (Site INCA, 2017)

Nos últimos tempos, cada vez mais crescem os estudos do uso de anticorpos monoclonais para o tratamento de câncer, que são terapias alvos, onde o anticorpo reage apenas com o antígeno (células cancerígenas), com alto grau de afinidade, sendo assim uma técnica extremamente eficaz que não traz risco ao paciente, visto que ela não afeta suas células saudáveis, como no caso da radioterapia e quimioterapia (Cordeiro *et al.*,2014).

3.3. Biofármacos

A definição mais utilizada para definir o termo “biofármacos” foi dada por Gary Walsh, em 2002, que diz: “Um biofármaco é uma proteína ou um fármaco baseado em ácido nucléico, utilizado para fins terapêuticos ou para fins de diagnósticos *in vivo*, que é produzido por processos que não utilizam etapa de extração direta de uma fonte biológica.”

Logo, para determinar se uma proteína terapêutica é ou não um biofármaco, deve-se analisar qual foi o processo utilizado na sua obtenção. Essas proteínas terapêuticas podem ser classificadas em oito grupos: Enzimas, Anticorpos Monoclonais, Citocinas, Fatores de crescimento hematopoiético, Hormônios, Fatores de crescimento, Fatores da coagulação sanguínea recombinantes e Proteínas de fusão e imunocombinados (Castilho, 2015).

Devido ao seu grande potencial terapêutico, ao seu elevado valor agregado e retorno financeiro, os produtos biotecnológicos trouxeram consigo o envolvimento de grandes atores no cenário das indústrias farmacêuticas (Reis *et al.*, 2011). Em termos de prescrições globais de medicamentos, pode-se observar na Figura 6 que os medicamentos biotecnológicos mostram uma fatia de 17%, em 2008, quando analisados juntos com medicamentos convencionais ou não classificados e um aumento dessa parcela, indo para 29% na previsão de 2022, de acordo com o relatório EvaluatePharma de 2016.

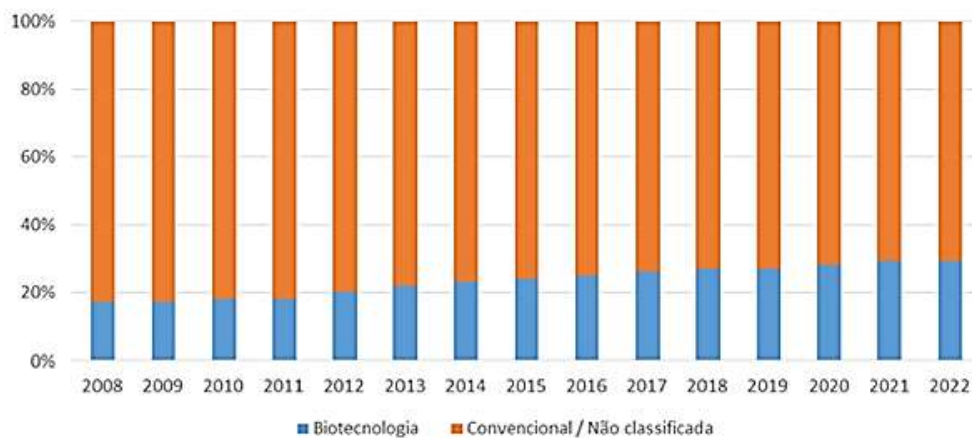


Figura 6: Prescrições globais de medicamentos e vendas de produtos isentos de prescrição médica por tipo de tecnologia, em porcentagem (2008 - 2022). Fonte: Adaptado de EvaluatePharma, 2016

O mercado oncológico é apontado como o maior dentro do segmento farmacêutico, em termos de arrecadação pelas empresas, gerando no ano de 2015 vendas globais de 83,2 bilhões de dólares, e com expectativas de crescimento anual em 12,5 %, alcançando em 2022 a marca dos 190 bilhões. As 10 empresas que mais contribuem para este segmento são apresentadas na Tabela 1. (EvaluatePharma, 2016)

Tabela 1: Previsão de vendas globais de medicamentos oncológicos em 2022 – Empresas que mais contribuem para o segmento. Fonte: Adaptado de EvaluatePharma, 2016.

Posição (10 mais)	Companhia	2015 (bilhões de dólares)	2022 (bilhões de dólares)
1.	Roche	25,707	32,206
2.	Celgene	8,597	18,680
3.	Bristol-Myers Squibb	4,499	16,397
4.	Johnson & Johnson	4,068	11,918
5.	Novartis	10,357	11,889
6.	Pfizer	3,392	9,723
7.	AstraZeneca	2,825	8,807
8.	AbbVie	1,485	8,406
9.	Merck & Co	0,920	6,195
10.	Eli Lilly	2,989	5,806
Top 10		64,839	130,026
Outras		18,342	59,959
TOTAL		83,181	189,985

Logo, pode-se perceber o crescente interesse em pesquisar e desenvolver proteínas terapêuticas para o uso no mercado oncológico para os próximos anos. Sendo o principal grupo utilizado para esse fim o de Anticorpos Monoclonais.

3.4. Anticorpos monoclonais

A primeira evidência da utilização de anticorpos monoclonais, foi pelo Emil Adolf Von Behring em conjunto com Shibasaburo Kitasato, onde eles utilizaram imunoglobinas para neutralizar a toxina diftérica, e devido a esse trabalho, lhes foram concedidos o primeiro prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia, em 1901. Esse evento proporcionou uma mudança em toda a forma de se pensar da época. A descoberta de mecanismos para a síntese de anticorpos, foi uma das maiores vitórias das ciências biológicas neste século, principalmente pelo beneficiamento que essas proteínas podem oferecer à população (Cordeiro *et al*, 2014; Yamada, 2011).

Anticorpos são proteínas que reagem apenas com o corpo estranho –antígeno- contra o qual foi produzido, de forma específica e com um alto grau de afinidade a fim de neutralizá-los. Um anticorpo possui dois sítios, chamados parátomos, que se ligam a uma parte específica do antígeno, o epítomo, e essa interação emite um sinal para

outros componentes do sistema imunológico fazendo com que o corpo estranho seja destruído (Murphy, 2010^[UdW1]; Interfarma, 2013).

Os anticorpos pertencem a uma classe de proteínas conhecidas como imunoglobinas, que são produzidas e secretadas por linfócitos B, e podem ser divididos em dois grupos: policlonais e monoclonais (Figura 7) (Lenz, 2004).

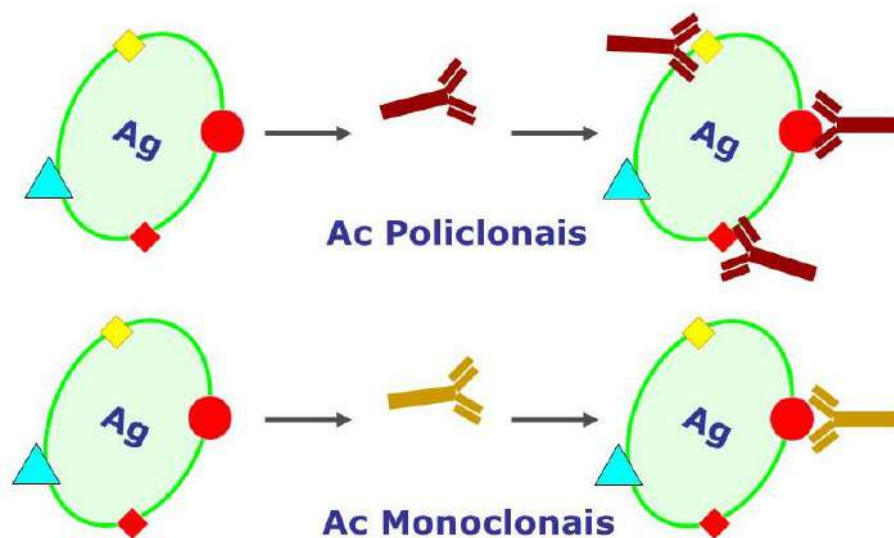


Figura 7: Interação dos anticorpos policlonais e monoclonais com o antígeno. Fonte: Senai, 2017.

- **Policlonais:** possuem vários clones, ou seja, podem ser produzidos por diferentes linfócitos B em resposta a um antígeno específico, podendo reagir com vários epítopos do mesmo antígeno;
- **Monoclonais:** originado de apenas um linfócito B, selecionado artificialmente e reproduzidos inúmeras vezes como um clone. Este anticorpo se liga somente a um epítopo de uma única forma.

Os anticorpos policlonais são gerados como uma resposta imune natural do organismo ou após a imunização em laboratório, gerando assim uma mistura de moléculas com diferentes afinidades e especificidades, essas moléculas são secretadas por plasmócitos, que são células diferenciadas a partir de linfócitos B pelo contato com o antígeno específico. Cada linfócito B produz apenas anticorpo contra um único antígeno, logo, eles reconhecem os epítopos presentes no antígeno e se expandem clonalmente, fazendo com que a frequência desses linfócitos aumentem.

Por isso, mesmo quando a produção de anticorpos é direcionada contra a um antígeno específico, o soro gerado pode ser, ainda assim, um produto bastante heterogêneo, resultando na produção de anticorpos policlonais. Devido a essa heterogeneidade dos anticorpos que o soro contém, ele apresenta algumas desvantagens quanto ao seu uso biológico, pois cada soro produzido é diferente dos outros soros, mesmo quando são produzidos em animais geneticamente idênticos e com uso do mesmo antígeno e protocolo de imunização. Outra desvantagem advém do limite no seu volume de produção, limitando seu uso para testes clínicos. Mesmo que sejam purificados por cromatografia de afinidade, ainda assim, podem incluir subpopulações de anticorpos que podem ocasionar reações cruzadas indesejadas (Interfarma, 2013; Moraes *et al.*, 2001).

Com isso, surgiu a necessidade de se desenvolver uma forma de produzir um estoque ilimitado de moléculas de anticorpos que possuam uma estrutura homogênea e especificidade conhecida, e a partir dessa necessidade, surgiram técnicas para a produção de anticorpos monoclonais através de culturas de células produtoras de anticorpos híbridas ou por engenharia genética. O descobrimento dessa tecnologia nos anos 70, foi um dos marcos do nascimento da indústria de biotecnologia, e a primeira terapia de anticorpo monoclonal contra a rejeição de transplante de fígado foi lançada em 1986 (Yamada, 2011). Em 1975 o procedimento de obtenção de anticorpos monoclonais foi descrito pela primeira vez pelos cientistas César Milstein e Georges Köhler, o que lhes rendeu o Prêmio Nobel de Medicina do ano de 1984, em conjunto com o dinamarquês Niels Kaj Jerne (Yamada, 2011).

Os anticorpos monoclonais possuem grande importância na área médica visto que sua utilização como fármacos está, cada vez mais, estabelecida. Esse grupo de anticorpos, utilizados como terapia alvo, possuem alta especificidade e poucos efeitos colaterais, que estão sendo estudados para o tratamento de diversas patologias, e podem ser utilizados intactos ou acoplados a outra molécula. Atualmente são utilizados na terapia de muitas doenças como uma alternativa viável (Cordeiro *et al.*, 2014; Interfarma, 2013; Madeira, 2013).

Os anticorpos monoclonais se subdividem em quatro classes (Figura 8): murinos, quiméricos, humanizados e humanos (Cordeiro *et al*, 2014; Interfarma, 2013; Zhiqiang Na, 2010)

- **Murinos:** são os originados a partir de camundongos e são vistos pelo sistema imune como estranhos, se usados de forma contínua durante uma terapia, acarretam uma reação imunológica contra o próprio anticorpo, e o organismo humano produz o HAMA (*human anti-mouse antibody*) ocasionando em uma rápida eliminação e lesão nos rins. Logo, um dos maiores problemas na utilização de anticorpos monoclonais em seres humanos é a reação imunogênica desencadeada pelo organismo do paciente e por essa razão, o uso dos mAbs ficou limitado durante duas décadas à produção de kits para diagnósticos ou à pesquisa científica (Cordeiro *et al*, 2014; Interfarma, 2013; Zhiqiang Na, 2010);
- **Quiméricos:** apresenta uma combinação entre a região variável do anticorpo do camundongo com a região constante do anticorpo humano, são anticorpos híbridos humano-camundongo produzidos com o auxílio de engenharia genética na tentativa de minimizar a produção do HAMA. O objetivo é tornar os anticorpos monoclonais mais humanizados e assim diminuir as possíveis reações imunogênicas causadas pelo organismo humano. Porém as moléculas quiméricas ainda são imunogênicas e geram reação imunológica aos seres humanos (Cordeiro *et al*, 2014; Interfarma, 2013; Zhiqiang Na, 2010);
- **Humanizado:** apresentam somente as regiões hipervariáveis do anticorpo de camundongo e o restante da molécula de anticorpo humano. Assim, obtém-se uma molécula com as características humanas possíveis sem que haja diminuição da sua atividade biológica original e a de interesse. A produção de anticorpos humanizados tem com o objetivo, de eliminar ou minimizar ao máximo essas respostas imunológicas no hospedeiro. O processo de humanização não deve alterar a afinidade do anticorpo com o respectivo antígeno e possibilita assim o seu emprego continuado em procedimentos terapêuticos (Cordeiro *et al*, 2014; Interfarma, 2013; Zhiqiang Na, 2010);

- **Humanos:** É o anticorpo cuja composição é composta por 100% de proteína humana, sem nenhuma parte oriunda de anticorpos de camundongo (Cordeiro *et al*, 2014; Interfarma, 2013; Zhiqiang Na, 2010).

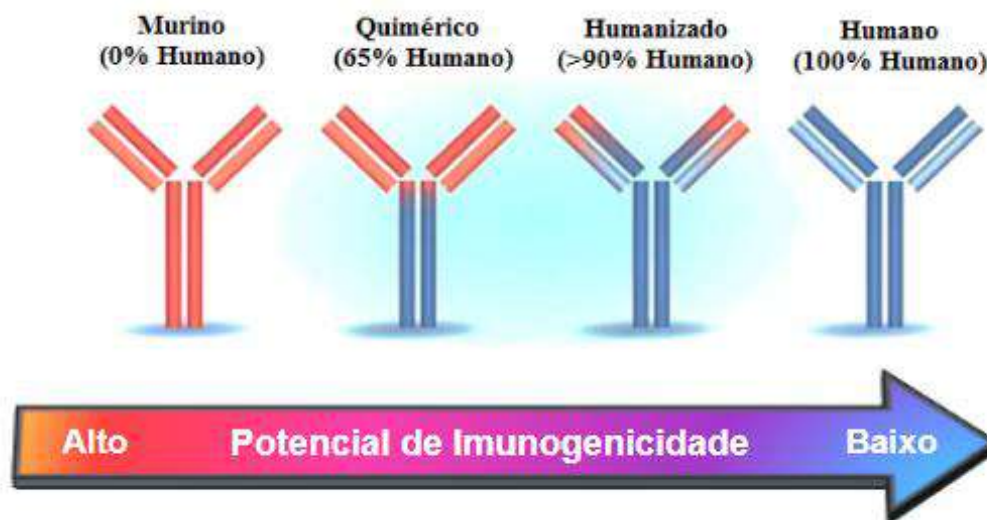


Figura 8: Processo de humanização de um anticorpo monoclonal. Fonte: Murphy, K. *et al*. 2014.

Assim como qualquer proteína, os anticorpos são constituídos por cadeias proteicas associadas a açúcares, logo, podem ser classificados como reagentes de primeira ou de segunda geração (Interfarma, 2013):

- **Primeira geração:** são essencialmente murinos ou que contenham fragmentos dele. Por serem proteínas derivadas de camundongos, elas provocam resposta imunológica adversa em 50% a 75% dos receptores. Possuem um curto período de meia-vida e não é possível a ativação do sistema do complemento humano por esses anticorpos;
- **Segunda geração:** são os anticorpos monoclonais quiméricos ou humanizados.

3.4.1. Estrutura

Os anticorpos, ou imunoglobinas (Ig), são constituídos por quatro subunidades que se ligam entre si através de pontes de dissulfeto, sendo duas cadeias pesadas

(H) e duas cadeias leves (L). A estrutura do anticorpo se assemelha a forma da letra “Y”, onde suas duas cadeias pesadas se encontram na parte interna e as cadeias leves na parte mais externa (Figura 9). Podemos também identificar dois domínios na molécula de um anticorpo, o domínio constante (Fc) formado por duas subunidades do anticorpo, sendo elas as cadeias pesadas, e um domínio de ligação do anticorpo ao antígeno (Fab) formado pelas quatro subunidades da molécula. Tanto as cadeias pesadas quanto as leves, sendo esse domínio de ligação formado por regiões variáveis e hipervariáveis, e estas últimas são as responsáveis pelo reconhecimento e ligação ao antígeno. É essa região de ligação que permite a ligação cruzada, formando assim uma malha antígeno-anticorpo, isto é, um precipitado (Murphy *et al*, 2010 (p4 cap 9)^[UdW2]; Lenz, 2004; Interfarma, 2013).

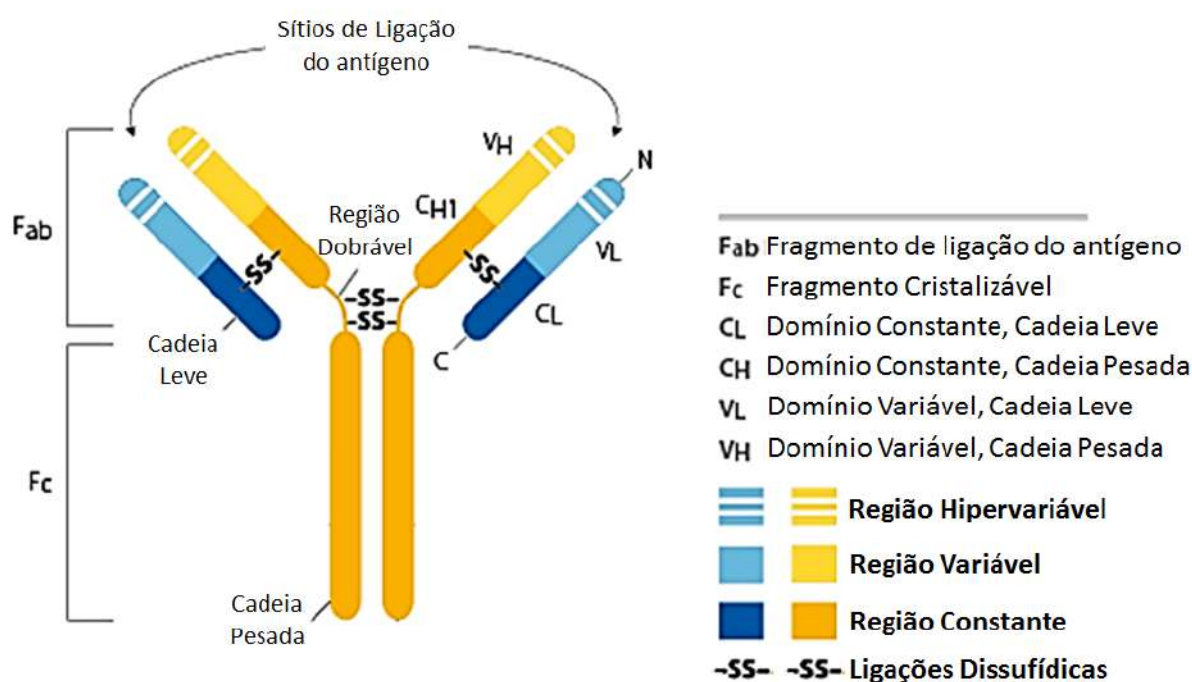


Figura 9: Estrutura geral dos anticorpos. Fonte: ThermoFisher Scientific, 2017.

Os quiméricos são sintetizados com a finalidade de conter o cDNA – molécula de DNA sintetizada a partir do RNA mensageiro do domínio Fab murino vinculado a sequências do domínio Fc humano. Com isso, consegue-se aumentar cerca de cinco vezes a meia vida plasmática do anticorpo e melhora sua capacidade em ativar os mecanismos de defesa humanos. Há também, a possibilidade de substituir toda a região Fc e a região Fab com o equivalente humano, deixando apenas as regiões

hipervariáveis da molécula murina, gerando assim, um anticorpo humanizado (Murphy *et al*, 2010; Lenz, 2004; Interfarma, 2013).

3.4.2. Nomenclatura

De acordo com os procedimentos de registro dos produtos biológicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (ANVISA/MS), os medicamentos são determinados pela origem biológica de seu princípio ativo e pelas tecnologias utilizadas na sua fabricação. Sendo assim, são englobados no grupo de anticorpos monoclonais, imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação se efetuam em linhas de células contínuas (Santos *et al*, 2006; Interfarma, 2013).

Os fármacos que utilizam a tecnologia dos anticorpos monoclonais possuem uma nomenclatura que deve seguir uma lógica e um padrão pré-estabelecido (Figura 10), onde irá nos fornecer informações sobre a fonte da qual o anticorpo monoclonal foi obtido e qual será o “alvo” de sua utilização. Logo, a nomenclatura do fármaco é composta por um prefixo, dois infixos e um sufixo (Santos *et al*, 2006; Interfarma, 2013).



Figura 10: Exemplo de Nomenclatura para os anticorpos monoclonais

O prefixo é a sílaba inicial escolhida para dar o nome ao remédio. Os infixos nos fornecem informações sobre o “alvo” do anticorpo e sua origem ou fonte, respectivamente. O primeiro infixo define o alvo ou a doença de indicação do anticorpo e o segundo infixo nos diz a fonte da qual o anticorpo foi obtido, e eles estão

exemplificados na Tabela 2. O sufixo é sempre o termo **mabe**, que nos diz que o fármaco foi obtido a partir de um anticorpo monoclonal (Santos *et al*, 2006; Interfarma, 2013).

Tabela 2: Infixos usados na nomenclatura dos anticorpos monoclonais. Fonte: Adaptado de Santos *et al.*, 2006.

	Primeiro Infixo		Segundo Infixo	
	Infixo	Alvo	Infixo	Origem
	vir	Viral	u	Humano
	bac	Bacteriano	o	Camundongo
	li ou lim	Imunológica	a	Rato
	cir	Cardiovascular	zu	Anticorpo humanizado
No caso de tumores	col	Cólon	e	Hamster
	mel	Melanoma	i	Primata
	mar	Mama	xi	Quimérico
	got	Testículo		
	gov	Ovário		
	pr(o)	Próstata		
	tu ou tum	Miscelano		

3.4.3. Produção Laboratorial

A busca por um preparado homogêneo de anticorpos, que pudesse ser submetido a uma análise química detalhada, levou a comunidade científica se voltar para as proteínas produzidas por pacientes com mieloma múltiplo. Sabe-se que os anticorpos são produzidos, normalmente, por células plasmáticas e, como o mieloma múltiplo é um tumor comum em células plasmáticas. Ele está associado à presença de grandes quantidades de gamaglobulina homogênea (proteína do plasma sanguíneo que pertence à família das imunoglobulinas), conhecida como proteína do mieloma no soro dos pacientes. Visto isso, parecia possível que as proteínas do mieloma pudessem servir de modelo para as moléculas normais de anticorpos. Desta forma, a maior parte do conhecimento inicial sobre a estrutura dos anticorpos foi obtida através do estudo das proteínas do mieloma. Estes estudos mostraram que os anticorpos monoclonais poderiam ser produzidos a partir de células plasmáticas imortalizadas (Lenz, 2004; Cordeiro *et al*, 2014).

Como a especificidade antigênica da maioria das proteínas do mieloma não é conhecida, seu uso como objeto de estudo ou ferramenta imunológico ficou limitado. Para contornar este problema, Georges Köhler e Cesar Milstein desenvolveram, em

1975, uma técnica para a produção de uma população homogênea de anticorpos com especificidade conhecida. Essa técnica, conhecida como tecnologia de hibridomas, consiste na fusão de duas células: os linfócitos B, que secretam altos níveis de anticorpos, porém possuem baixas taxas de reprodução *in vitro*, com as células do mieloma, que se reproduzem de forma indefinida (Lenz, 2004; Cordeiro *et al*, 2014).

A produção de anticorpos monoclonais se dá através da imunização do animal com o antígeno, fusão e seleção dos hibridomas secretores, clonagem dos hibridomas e caracterização dos mAbs obtidos (Figura 11) (Moraes, 2007).

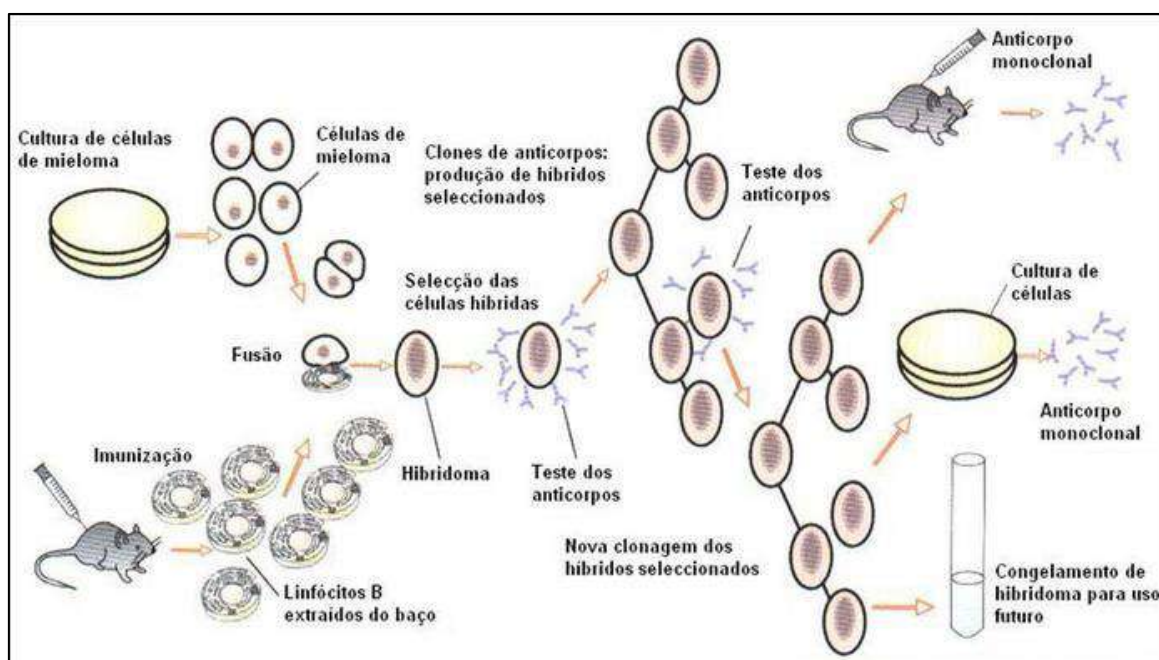


Figura 11: Tecnologia de hibridomas. Fonte: Cordeiro e Silva, 2008.

A imunização do animal com o antígeno é realizada de forma a induzir a produção de linfócitos B, esta etapa tem como objetivo a expansão dos clones de linfócitos B, aumentando assim, as chances de se obter hibridomas secretores de seus anticorpos de interesse (Lenz, 2004; Cordeiro *et al*, 2014; Moraes, 2007).

Depois disso, os linfócitos B são retirados do baço do animal e em seguida elas serão fundidas com as células do mieloma. A partir dessa fusão é que surgem o que conhecemos como hibridomas imortalizados, que são células que possuem características genéticas das células da qual foi originada, ou seja, foram geradas

células que se reproduzem indefinidamente como o mieloma e secretam o anticorpo em resposta ao antígeno como os linfócitos B (Lenz, 2004; Cordeiro, *et al*, 2014).

Após a fusão, é feito uma cultura com fármaco que matam a célula do mieloma parental, obtendo assim, um meio apenas de células híbridas, visto que as células esplênicas parentais possuem um tempo de vida limitado, e logo irão morrer. Os hibridomas que produzem os anticorpos com a especificidade desejada em altas quantidades serão selecionados, intensificados e clonados por novas culturas, a partir de células isoladas. Como cada hibridoma é um clone originado de apenas um único linfócito B, todos os anticorpos produzidos irão ter uma estrutura idêntica até em seus sítios de ligação de antígenos e isotipos (Lenz, 2004; Cordeiro *et al*, 2014).

A caracterização dos mAbs é feita para definir o isotipo da molécula de imunoglobinas que foi produzida, essa definição geralmente é feita por meio de ensaios imunoenzimáticos específicos. Esta etapa é importante pois o conhecimento do isotipo da molécula nos permite conhecer quais tipos de processos podem ser utilizados para sua purificação e qual o tipo de atividade biológica que esse anticorpo deve ter (Moraes, 2007).

Os principais produtos de desenvolvimento recente da indústria biofarmacêutica, são produzidos com base na tecnologia de DNA recombinante, que é empregada, entre outras coisas, para expressar proteínas humanas de interesse médico-farmacêutico em diferentes hospedeiros, tais como microorganismos e células animais.

Essa tecnologia permite a produção destas proteínas em larga escala, e a escolha de seu sistema de expressão/célula hospedeira é fundamental, sendo a utilização da bactéria *Escherichia coli*, outros procariotos e células mamíferas os mais empregados, sendo a bactéria o primeiro sistema utilizado quando não há necessidade de N-glicosilação (Castilho, 2015).

Quando há a necessidade de produção de proteínas recombinantes que são N-glicosiladas, se faz necessário o uso de células animais para a sua expressão, visto que essas células possuem a capacidade de adquirir a glicosilação humana. As

células de ovário de *hamster* chinês (CHO) vem sendo amplamente utilizadas como sistema de expressão para a produção de glicoproteínas humanas (Madeira, 2013).

3.4.4. Produção Industrial

O processo de produção de anticorpos monoclonais pode ser separada em quatro etapas principais, apresentado na Figura 12, sendo elas:

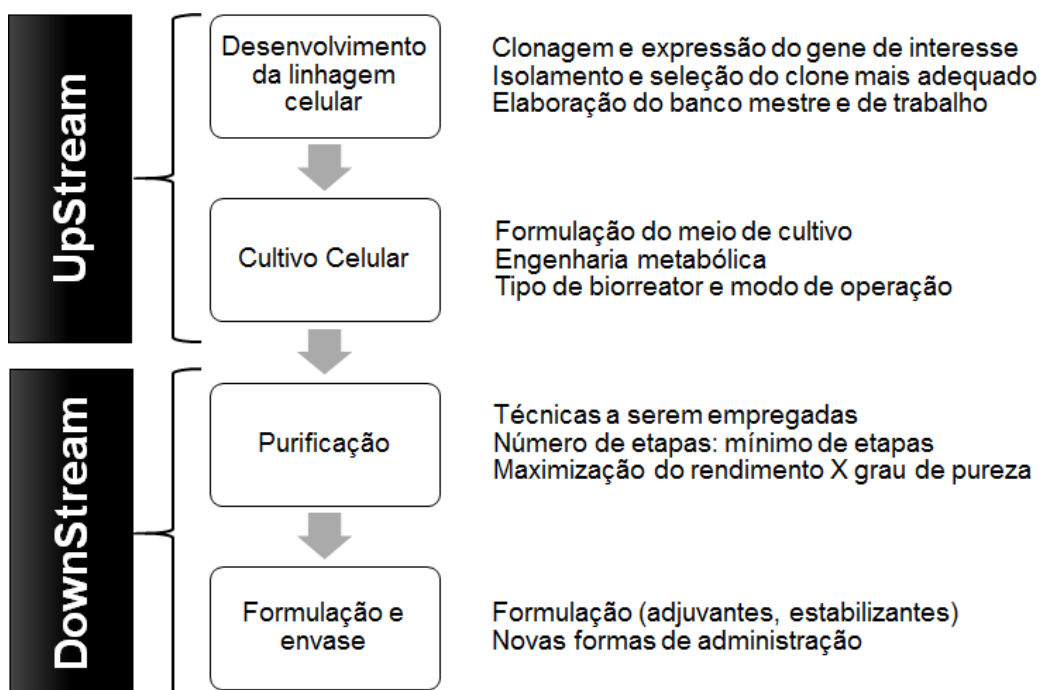


Figura 12: Etapas do processo de produção de mAbs. Fonte: Castilho, 2015.

A etapa de *UpStream*, é o processo realizado para a obtenção do produto, desde o inóculo até a fermentação, ela abrange as partes de expansão celular, cultivo no biorreator e retenção celular. Essa etapa é caracterizada pela obtenção do produto de interesse, porém ele está misturado com contaminantes que devem ser separados da proteína de interesse nas etapas seguintes.

O desenvolvimento da linhagem celular é realizada na etapa laboratorial, onde é produzido um banco celular mestre e de trabalho grandes o bastante para garantir que o processo de produção seja idêntico em qualquer período realizado. Para o cultivo celular, uma amostra é retirada do banco de trabalho, e as células são incubadas para que ocorra a sua propagação. Essa propagação é escalonada para meios com

volumes cada vez maiores, até a sua transferência para o biorreator de produção final (Madeira, 2013).

A etapa de *DownStream* é responsável pela purificação da sua proteína de interesse e é realizada após o processo de fermentação. Cada biofármaco possui uma sequência ideal de operações unitárias para a sua purificação, de forma a obter sempre um maior rendimento e pureza. Na Figura 13 estão exemplificados um processo de purificação típico para mAbs em geral.

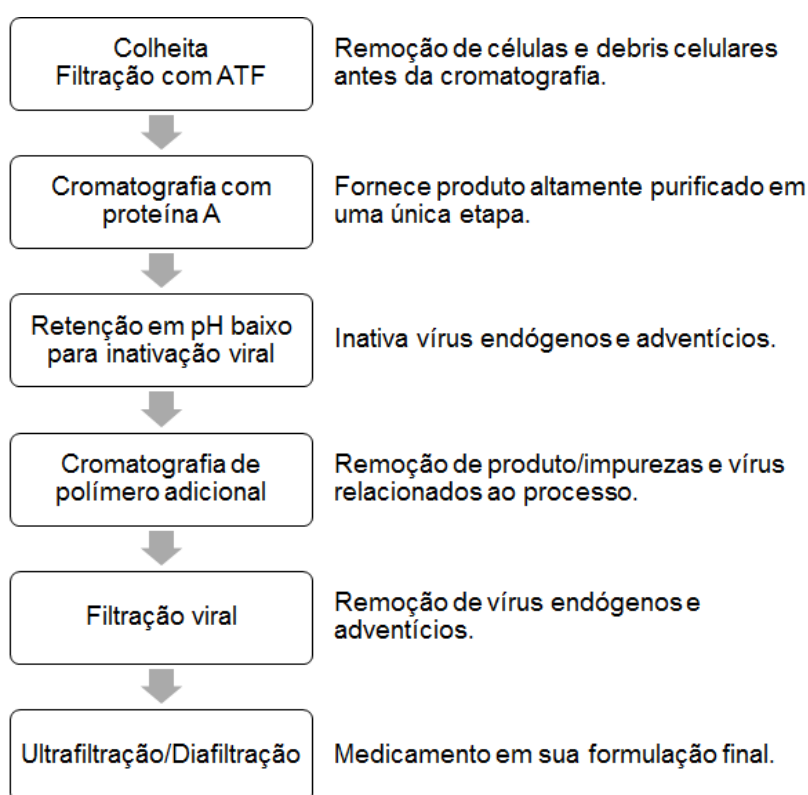


Figura 13: Processo típico de recuperação de Anticorpos Monoclonais. Fonte: Adaptado de Liu, et al., 2010.

Recentemente, tem aumentado o interesse em desenvolver tecnologias para a produção de anticorpos monoclonais em plantas vegetais, em especial em plantas de tabaco, que já possui seu sistema de produção de hormônio de crescimento humano estabelecido, visto seu baixo custo, podendo ser até cinco vezes menor em comparação com células CHO e seu potencial de produção ser mais elevado (Buyel, et al., 2017).

3.4.5. Indústrias e Medicamentos

De acordo com Gary Walsh, hoje existem 53 anticorpos monoclonais aprovados para serem comercializados nos Estados Unidos e na Europa, sendo a categoria de biofármacos a que mais cresce o número de aprovações por ano, chegando a representar, no período de 2010 à 2014, 30% das aprovações dos biofármacos e 22% de aprovados desde 1982 (Walsh, 2014).

A seguir encontra-se a Tabela 3 contendo os anticorpos monoclonais licenciados na União Europeia (EU) e Estados Unidos (EUA) desde o ano de 1982.

Tabela 3: Tabela de anticorpos monoclonais aprovados na UE e EUA até 2014. Fonte: Adaptado de Walsh, 2014.

Anticorpo Monoclonal	Companhia	Indicação Terapêutica	Medicamento
Abciximab	Janssen Biologics / Centocor	Prevenção de coágulos sanguíneos	ReoPro
Adalimumab	AbbVie	Artrite reumatóide	Humira (EUA e UE)
Alemtuzumab	Genzyme / Millennium	Leucemia linfocítica crônica	Mabcampath (UE) / Campath (EUA)
Arcitumomab	Immunomedics	Deteção de câncer colorretal recorrente, metastático	CEA-scan
Basiliximab	Novartis	Profilaxia da rejeição aguda de órgãos no transplante renal alogênico	Simulect
Belimumab	Glaxo Group / Human Genome Sciences	Lupus	Benlysta
Besilesomab	CIS Bio International	Diagnóstico in vivo, investigação de sítios de inflamação, infecção via cintilografia	Scintimun
Bevacizumab	Roche / Genentech	Câncer colorretal metastático, glioblastoma, carcinoma renal metastático	Avastin
Brentuximab vedotin	Takeda Pharma/Seattle Genetics	Linfoma	Adcetris
Canakinumab	Novartis / Regeneron	Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS)	Ilaris
Capromab pentetate	EUSA Pharma / Cytogen	Deteção, estadiamento e acompanhamento do adenocarcinoma da próstata	ProstaScint
Catumaxomab	Neovii Biotech	Ascite maligna em pacientes com carcinomas positivos para EpCAM	Removab
Certolizumab pegol	UCB Pharma	Doença de Crohn, artrite reumatóide	Cimzia
Cetuximab	Merck / BMS / Lilly / Imclone Systems	Câncer colorretal metastático que expressa receptores de EGF	Erbix
Daclizumab	Roche/Protein Design Labs	Prevenção da rejeição aguda de transplante renal	Zenapax
Denosumab	Amgen	Perda óssea associada ao câncer	Xgeva
Denosumab	Amgen	Osteoporose em mulheres pós-menopáusicas	Prolia
Eculizumab	Alexion	Hemoglobinúria paroxística noturna	Soliris
Efalizumab	Serono / Genentech	Psoríase crônica moderada a grave em adultos	Raptiva
Fanolesomab	Palatin Technologies / Mallinckrodt	-	NeutroSpec
Gemtuzumab zogamicin	Wyeth	Leucemia mieloide aguda	Mylotarg
Golimumab	Janssen Biotech	Artrite reumatóide	Simponi Aria
Golimumab	Janssen Biotech	Artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante	Simponi
Ibritumomab tiuxetan	Spectrum Pharmaceuticals	Linfoma não-Hodgkin	Zevalin
Igovomab	CIS Bio	Diagnóstico de adenocarcinoma ovariano	Indimacis 125
Imicromab-pentetate	Centocor	Agente de imagem do infarto do miocárdio	MyoScint
Infliximab	Hospira / Celltrion	Artrite, colite, Crohn, psoríase, espondilite anquilosante	Inflixtra/Remsima

Tabela 3 (Continuação): Tabela de anticorpos monoclonais aprovados na UE e EUA até 2014.
Fonte: Adaptado de Walsh, 2014.

Anticorpo Monoclonal	Companhia	Indicação Terapêutica	Medicamento
Infliximab	Janssen Biotech	Doença de Crohn	Remicade
Ipilimumab	Bristol-Myers Squibb	Melanoma	Yervoy
Muromomab CD3	Janssen-Cilag / Ortho Biotech	Reversão da rejeição aguda do transplante renal	Orthoclone OKT3
Natalizumab	Biogen Idec / Elan	formas recidivantes de esclerose múltipla	Tysabri
Nofetumomab	Boehringer Ingelheim / NeoRx	Deteção de pequenas células de câncer de pulmão	Verluma
Obinutuzumab	Roche (Genentech) / Roche	Leucemia linfocítica crônica	Gazyva(EUA) / Gazyvaro (UE)
Ofatumumab	Novartis / Genmab	Leucemia linfocítica crônica	Arzerra
Omalizumab	Roche / Genentech	Asma persistente moderada à grave em adultos e adolescentes	Xolair
Palivizumab	MedImmune / AbbVie / AstraZeneca	Profilaxia da doença do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial em pacientes pediátricos	Synagis
Panitumumab	Amgen / Abgenix	Carcinoma colorretal que expressa EGFR	Vectibix
Pertuzumab	Roche / Genentech	Câncer de mama	Perjeta
Ramucirumab	Eli Lilly	Câncer de intestino	Cyramza
Ranibizumab	Roche / Genentech	Degeneração macular relacionada à idade neovascular	Lucentis
Raxibacumab	GSK / Human Genome Sciences	Antrax inalatório	Abthrax
Rituximab	Roche / Biogen-Idec	Linfoma não-Hodgkin	Mabthera (UE) / Rituxan (EUA)
Satumomab pendetide	Cytogen	Deteção, estadiamento e acompanhamento de câncer colorretal e ovariano	Oncoscint CR/OV
Siltuximab	Janssen Biotech	Doença de Castleman multicêntrica	Sylvant
Sulesomab	Immunomedics	Diagnóstico por imagem para infecção e inflamação no osso de pacientes com osteomielite	LeukoScan
Tecnemab Kld	Amersham Sorin	Diagnóstico de lesões cutâneas de melanoma	Tecnemab Kld
Tocilizumab	Roche	Artrite reumatóide	Actemra (EUA) / RoActemra (UE)
Tositumomab	GSK	linfoma folicular não-Hodgkin CD 20 positivo	Bexxar
Trastuzumab	Roche / Genentech	Câncer da mama metastático quando o tumor sobre-expressa a proteína HER2	Herceptin
Trastuzumab emtansine	Roche / Genentech	Câncer de mama	Kadcyla
Ustekinumab	Janssen Biotech	Psoríase em placas moderada a grave	Stelara
Vedolizumab	Takeda Pharma / Millennium	Colite ulcerativa, doença de Crohn	Entyvio
Votumumab	KS Biomedix	Deteção de carcinoma do cólon ou reto	Humaspect

Dentre eles, os mAbs indicados para o tratamento de câncer de mama são o Trastuzumabe e Pertuzumabe, os mesmos foram desenvolvidos pela empresa Genentech, mas são comercializados pelo grupo Roche desde 2009 quando houve um acordo de fusão entre as mesmas (Walsh, 2014; Site Genentech, 2017; Hughes, 2011).

A Genentech é uma empresa pioneira independente, com atuação na área de pesquisa em biotecnologia, reconhecida mundialmente por seu bom desempenho e pela contribuição a sociedade. Fundada em abril de 1976 por Robert A. Swanson e o bioquímico Dr. Herbert W. Boyer Swanson, embora enfrentando ceticismo das comunidades acadêmicas e empresariais eles avançaram com sua idéia e em poucos

anos desenvolveram produtos com aplicações práticas e demonstraram o sucesso e a viabilidade do uso da tecnologia de DNA recombinante (Genentech,2017 ; Hughes, 2011).

A produção da primeira proteína humana, somatostatina, no microorganismo *E. coli* foi em 1977 na empresa Genentech. Já no ano de 1990 a empresa Roche Holding Ltd., adquiriu participação majoritária na Genentech onde anos depois foi anunciado um novo acordo entre as mesmas que gerou, após diversas tentativas, a compra das ações da Genentech, em julho de 2008. A empresa Roche propôs a compra de todas as ações em circulação que não eram detidas por esta e assim, em março de 2009, as empresas Roche e Genentech anunciaram que assinaram um acordo de fusão (site Genentech,2017 ; Hughes, 2011).

O grupo Roche foi fundado em 1896, na Suíça, e hoje está presente em mais de 150 países, entre eles o Brasil, operando mundialmente em duas divisões: a Farmacêutica e a Diagnóstica. A divisão farmacêutica da Roche foca em pesquisa e desenvolvimento de medicamentos biotecnológicos para necessidades médicas ainda não atendidas, como câncer, Alzheimer, esclerose múltipla, hemofilia e doenças respiratórias. Líder mundial em oncologia, hoje a empresa foca sua inovação em imunoterapia do câncer, que é considerada um dos pilares na evolução do tratamento do câncer por estudar novos medicamentos capazes de recrutar o próprio sistema imunológico do paciente para combater os tumores (Site Roche, 2017).

No ano de 1998, foi aprovado pela “*Food and Drug Administration*” (FDA) a comercialização do anticorpo humanizado Herceptin® (princípio ativo trastuzumabe) como terapia para tumores que sobre-expressam a proteína fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2). Em junho de 2012 foi aprovado o Perjeta® (princípio ativo pertuzumabe) em combinação com o trastuzumabe e com o Docetaxel, conhecida comercialmente por Taxotere é uma medicação de quimioterapia usada para tratar uma série de cânceres, sendo usada essa associação para pessoas que ainda não haviam recebido terapia anti-HER2 ou quimioterapia para o tratamento do câncer de mama metastático (site Genentech, 2017; Hughes, 2011).

Segue abaixo mais detalhes dos dois anticorpos monoclonais contra o câncer de mama.

3.4.6.1 Trastuzumabe

O trastuzumabe foi o primeiro anticorpo monoclonal a ser utilizado para o tratamento com câncer de mama, a princípio sendo utilizado em casos de câncer mamário metastático, e hoje em dia está sendo utilizado também em estágios iniciais desse câncer (Haddad, 2010).

Trata-se de um mAb recombinante humanizado que atinge seletivamente o sítio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico (HER2) e possui aprovação da FDA para aplicação em pacientes com câncer de mama invasivo, que superexpressam esse fator de crescimento (Haddad, 2010; Santos *et al.*, 2006; Hudis, 2007).

O trastuzumabe se liga ao domínio do HER2, na membrana extracelular e inibe a proliferação de células tumorais que apresentam a sobreexpressão desse fator de crescimento, podendo ser usado como monoterapia no tratamento de segunda ou terceira linha do câncer de mama metastático ou em combinação com outros medicamentos, para tratamentos de primeira linha em câncer de mama metastático (Santos *et al.*, 2006; Hudis, 2007).

3.4.6.2 Pertuzumabe

Desenvolvido no ano de 2012, pela empresa Genentech/Roche, é conhecido comercialmente por Perjeta® ou também 2C4. É um anticorpo monoclonal recombinante humanizado, onde age de forma seletiva no sítio extracelular de dimerização (subdomínio II) do HER2, bloqueando a formação de dímeros com outros receptores da família HER, gerando a inibição dessas vias de sinalização e possivelmente resultando em parada de crescimento celular e apoptose, respectivamente (Interfarma, 2013; Site Perjeta, 2017; Site Genentech, 2017).

Apesar de isoladamente inibir a proliferação de células tumorais humanas, a combinação dele com o Herceptin® (trastuzumabe) aumenta significativamente a atividade antitumoral em casos com superexpressão de HER2, em tratamentos de pacientes que não haviam recebido tratamento anteriormente do HER2 positivo metastático para câncer de mama. Portanto, como o pertuzumabe e o trastuzumabe apresentam sítios de ligação distintos acabam tendo mecanismos complementares de ação. O pertuzumabe foi aprovado pela FDA para tratamento neoadjuvante e metastático de câncer de mama (Interfarma, 2013; Site Perjeta, 2017).

3.4.6. HER2

HER2 é um dos quatro receptores transmembranares da família de receptores do fator de crescimento epidérmico (HER1, HER2, HER3 e HER4) que se localizam na membrana celular e, quando ligados a um fator de crescimento, iniciam um processo de dimerização que promove a sinalização de várias vias intracelulares, dando início a uma variedade de reações celulares como por exemplo: proliferação, diferenciação, migração, adesão e apoptose (Damasceno, 2013).

Cada receptor HER2 consiste em um sítio extracelular (segmento lipofílico transmembrana) e um sítio tirosina-quinase intracelular, como pode ser visto na Figura 14. O sítio intracelular é ativado por um processo de dimerização, geralmente induzido por um ligante. Enquanto o sítio extracelular pode adquirir uma conformação fixa semelhante a um estado de contínuo de ativação, permitindo que a dimerização ocorra mesmo sem que haja um ligante, a dimerização estimula uma cascata de reações enzimáticas e sinais para a proliferação e manutenção da vida celular (Loibl e Gianni, 2017).

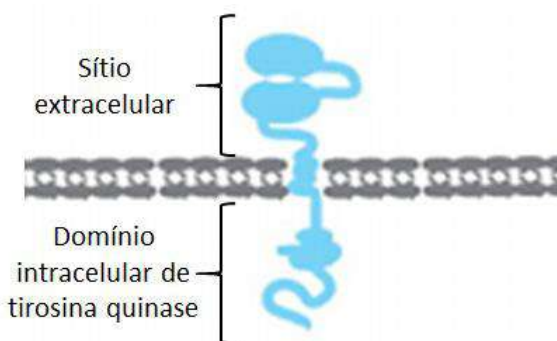


Figura 14: Receptor HER2. Fonte: Tai *et al.*, 2010.

O HER2 é uma proteína de 185 kDA e se diferencia dos outros receptores por possuir uma sinalização intracelular mais potente, e por não necessitar de um ligante extracelular para iniciar sua dimerização. Ele se caracteriza por ser capaz de formar dímeros espontaneamente, pode se transfosforilar independentemente da ausência de ligante, estimulando a transformação morfológica e o crescimento celular, seja em sua forma mutada ou não (Damasceno, 2013; Freitas, 2008).

A superexpressão do HER2 confere um comportamento tumoral agressivo para tumores de mama, e agrava o prognóstico dos pacientes, ocasionando uma baixa na sobrevida global e um maior risco de recidiva¹ e metástase. Acredita-se que em 20 a 30% dos carcinomas de mama haja uma superexpressão e/ou amplificação do gene HER2. A superexpressão do gene HER2 ocasiona no aumento da proteína HER2 na superfície celular dos tumores, fazendo com que o receptor HER2 esteja sempre ativado (Haddad, 2010; Santos *et al.*, 2006; Hudis, 2007).

3.4.7. Estudos Clínicos e Tecnológicos

O uso dos medicamentos Herceptin® e do Perjeta®, trastuzumabe e pertuzumabe respectivamente, no tratamento de câncer de mama foi analisado em estudos de Fase III, multicêntricos e randomizados, sendo alguns de seus resultados apresentados a seguir de forma a embasar o uso desses medicamentos no tratamento de pacientes com câncer de mama (Roche [a], 2017).

¹Reaparecimento de uma doença ou de um sintoma, após período de cura mais ou menos longo; recorrência. (Fonte: Site Wordreference, 2017)

O estudo realizado pela Roche, BO16348 foi desenhado para comparar um ano de tratamento com Herceptin® em 1693 pacientes para cada grupo estudado, a cada três semanas versus observação em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia, quimioterapia e radioterapia (se aplicável). Pacientes designados para Herceptin® receberam uma dose de ataque inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg, a cada três semanas, durante um ano.

Como pode ser visto na Figura 15, os pacientes tratados com o Herceptin® apresentaram uma resposta de sobrevida livre da doença em 54% dos pacientes que foram mantidos em observação. Já para a sobrevida livre de recidiva, os pacientes tratados com o anticorpo monoclonal apresentaram uma resposta de 51% dos pacientes mantidos em observação. Para a sobrevida global, foi obtido um resultado de 75% dos pacientes que utilizaram o Herceptin®, em comparação ao que foram observados (Roche [a], 2017).

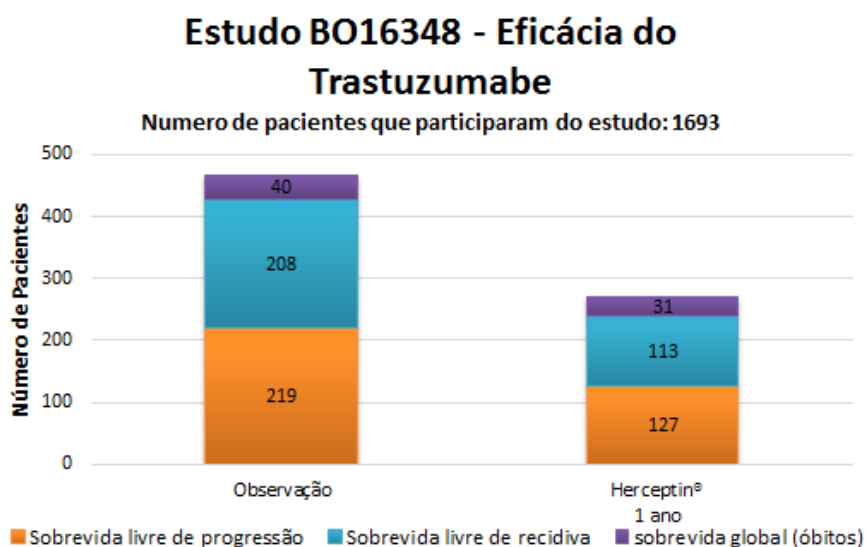


Figura 15: Estudos de Fase III do Herceptim. Fonte: Adaptado de Roche [a], 2017

CLEOPATRA foi o estudo clínico Fase III do Perjeta®, que incluiu 808 pacientes divididos entre os dois grupos (Placebo, n=406; Perjeta, n=402) com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não receberam tratamento prévio com medicamentos anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber placebo mais Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel ou Perjeta® mais Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel (Roche [b], 2017).

Os resultados do estudo CLEOPATRA pode ser analisados na Figura 16, onde os pacientes tratados com o Perjeta® apresentaram uma resposta de sobrevida livre de progressão de 62% dos pacientes que foram tratados com placebo. Na análise de sobrevida global, os pacientes tratados com o Perjeta® apresentaram uma resposta de 68% em relação os pacientes mantidos tratados apenas com o Herpacetin e docetaxel (Roche [b], 2017).

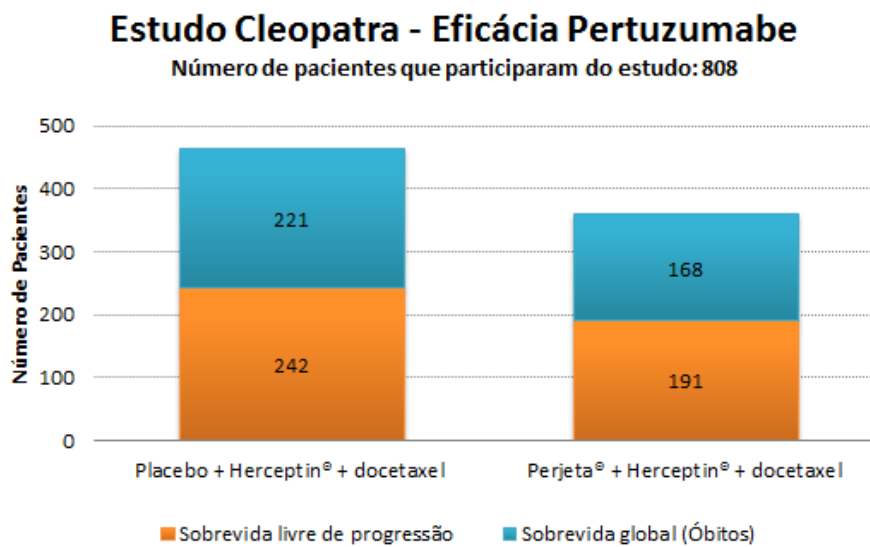


Figura 16: Estudos de Fase III do Perjeta. Fonte: Adaptado da Roche [b], 2017.

Com base nos resultado dos estudos clínicos de Fase III para ambos os anticorpos monoclonais, a utilização do Herceptin, ou ainda, do Herceptin em conjunto com o Perjeta, apresentaram uma melhora significativa na sobrevida dos pacientes com câncer de mama, confirmando o objetivo do estudo clínico de Fase III, que é a comprovação da eficácia na utilização desses medicamentos em pacientes com câncer de mama.

4. Metodologia

Neste presente trabalho foram reunidas informações obtidas a partir da metodologia de prospecção de informações, utilizando bases de dados com acesso restrito pela intranet, através do portal acadêmico da UFRJ, conforme a Figura 17. Estas bases as principais fontes de dados escolhidas para compilação e avaliação das informações sobre os anticorpos monoclonais trastuzumabe e pertuzumabe utilizados para o tratamento do câncer de mama. Também foi utilizado o Sistema de Análise das Informações de Comércio Exterior (Alice Web), que é um portal de acesso, disponível pelo Governo, onde pode-se obter dados de importação e exportação do Brasil.

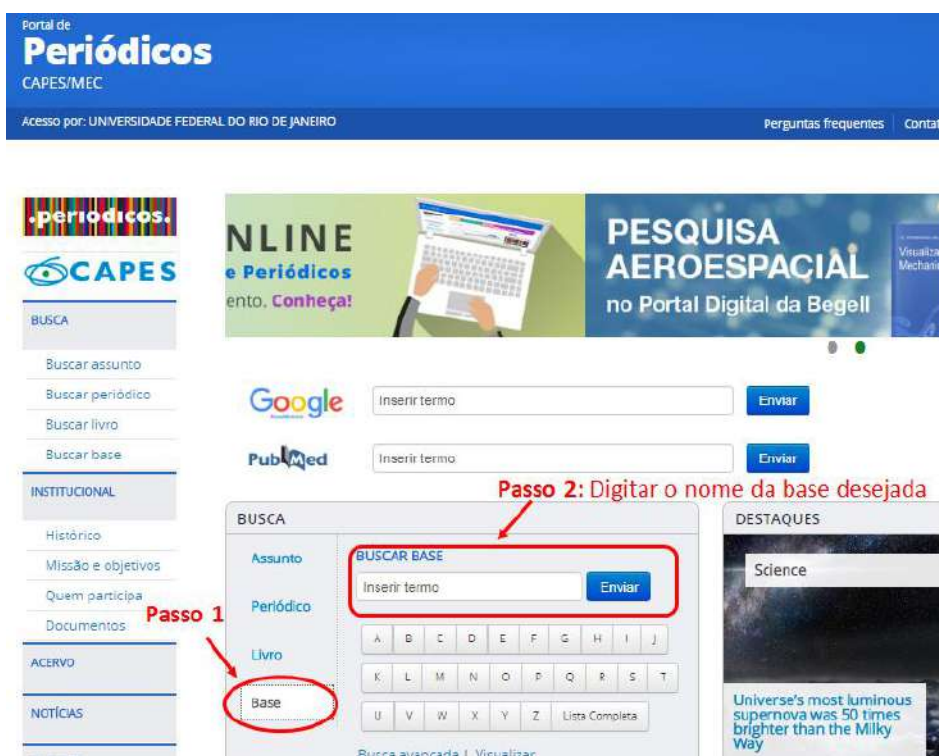


Figura 17: Acesso principal ao Portal Capes.

O estudo foi iniciado com a seleção das bases de dados nas quais iriam ser obtidas as informações para análise dos anticorpos monoclonais pesquisados, tal como empresas produtoras, artigos e patentes referenciando os mAbs selecionados e informações de exportação e importação dos mesmos. Assim, a Tabela 4 apresenta um resumo das bases de dados utilizadas e as informações que foram selecionadas em cada uma.

Tabela 4: Base de dados utilizadas no trabalho e informações coletadas.

Base de Dados	Informação Selecionada
<i>Integrity</i>	Dados químicos Informação sobre o medicamento desejado
<i>Web of Science</i>	Artigos Publicações Resumos
<i>Derwent World Patents Index</i>	Patentes
<i>Alice Web</i>	Estatísticas brasileiras de Importação e Exportação

4.1. Base de dados *Integrity Thomson Reuters*

A *Business Integrity* área de negócio jurídico da empresa *Clarivate Analytics*, líder no fornecimento de informações inteligentes para empresas e profissionais, oferece soluções, ferramentas e informações de líderes no setor, integrando conteúdo, *expertise* e tecnologia. Também fornece dados biológicos, químicos e farmacêuticos de mais de 420.000 compostos com atividade biológica, explora os parâmetros farmacológicos, dados de farmacocinética, estudos clínicos, alvos e genes relacionados, levando a otimização da pesquisa e com essas informações permitiu o aprimoramento e desenvolvimento de fármacos (Site Clarivate, 2017; Site Periódico Capes, 2017).

Sua atualização é diária e contínua, dando suporte à pesquisa e ao desenvolvimento do fármaco. O acesso a este conteúdo está disponibilizado na Plataforma Capes para as instituições de pesquisa, como é o caso da UFRJ, e pôde ser realizado pela plataforma da intranet, seguindo um passo-a-passo similar ao da Figura 17, alterando o nome da base que se deseja acessar. Após cadastro prévio e aceite dos termos de uso, com o uso do *User Name* e *Password* feitos no cadastro conforme Figura 18, o acesso à base é concedido, sendo então possível retirar as informações sobre o medicamento desejado (Site Clarivate, 2017; Site Periódico Capes, 2017).



Figura 18: Página de acesso ao site do Integrity Thomson Reuters

Na base *Integrity Thomson Reuters* foram pesquisadas as informações dos anticorpos monoclonais, utilizando os termos “Trastuzumabe” ou “Trastuzumab”, conforme demonstrado na Figura 19, onde gera-se uma página onde foram selecionadas as seguintes categorias: mecanismo molecular, indicações terapêuticas, categoria do produto, nome comercial, empresas que produzem e o CAS – Name (Registro único no banco de dados do *Chemical Abstracts Service* – divisão da *Chemical American Society*).

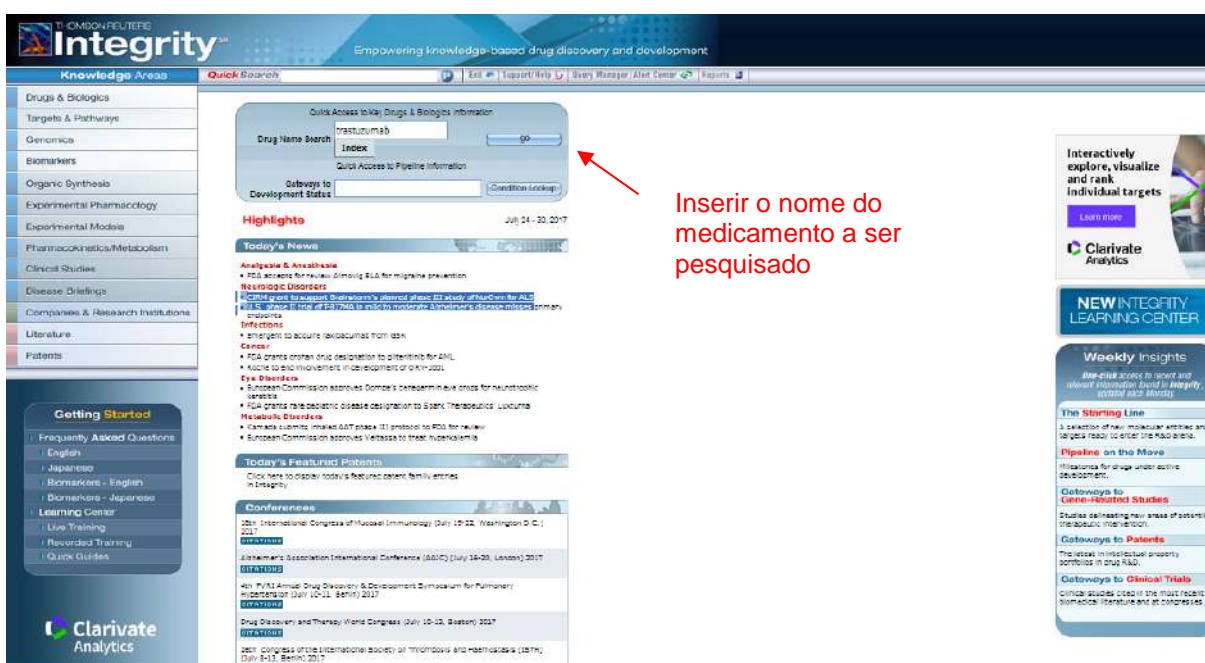


Figura 19: Pesquisa realizada no Integrity.

4.2. Base de dados *Web of Science*

O *Web of Science* (WoS) é um portal de periódicos que disponibiliza acesso a uma coleção de referências e resumos em diversas áreas do conhecimento, sendo assim, a base mais confiável, integrada e multidisciplinar em pesquisa. Responsável por conectar todo o processo de pesquisa e descoberta, fornecendo informações com ferramentas para análise de citações, referências, índices, permitindo análises bibliométricas. Reune aproximadamente 12.000 periódicos, sendo que a assinatura do Portal Capes com a empresa Thomson Reuters Scientific disponibilizando as seguintes 5 coleções:

- ✓ ***Science Citation Index Expanded*** – com informações desde 1945 até o presente;
- ✓ ***Social Sciences Citation Index*** – com informações desde 1956 até o presente;
- ✓ ***Arts & Humanities Citation Index*** – com informações desde 1975 até o presente;
- ✓ ***Conference Proceedings Citation Index- Science*** – com informações desde 1991 até o presente;
- ✓ ***Conference Proceedings Citation Index – Social Science & Humanities*** – com informações desde 1991 até o presente.

O acesso ao conteúdo fornecido pela base escolhida foi realizado conforme a sequência apresentada na Figura 20, escrevendo a base de dados desejada “*Web of Science*” e após ter sido selecionada, uma nova página é aberta e direciona-se à página de pesquisa dentro desta base (Site WoS, 2017).

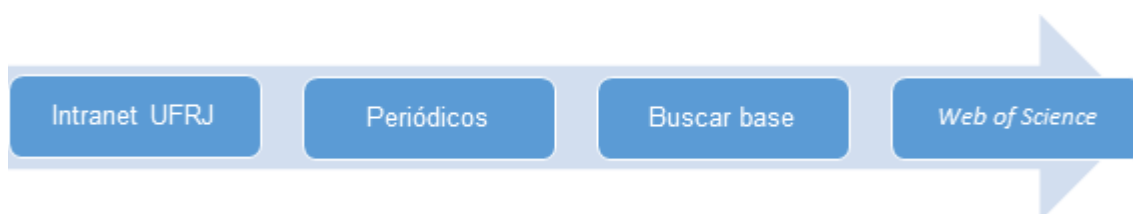


Figura 20: Sequência de acesso a base de dados Web of Science

A pesquisa na base de dados Web of Science foi iniciada, conforme apresentado na Figura 21, utilizando os seguintes termos de busca: nome do anticorpo monoclonal, “Trastuzumabe” ou “Pertuzumabe”; área a ser estudada, “Câncer de mama” e

intervalo de anos desde 2002 até 2017. Para obter um maior número de publicações, também utilizou os termos em inglês “Trastuzumab”, “Pertuzumab” e “Breast Cancer”.

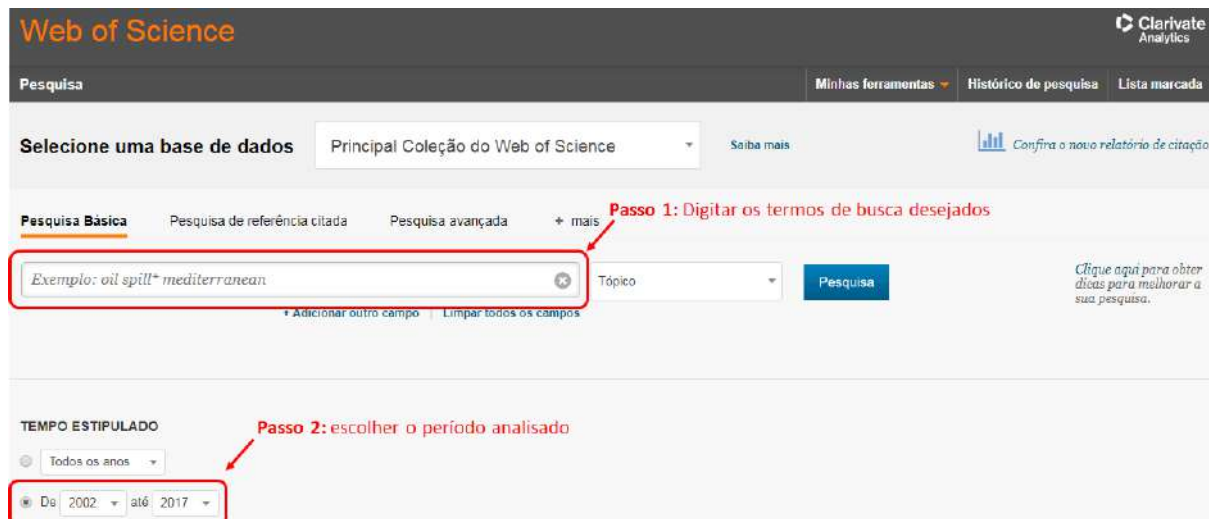


Figura 21: Página do Web of Science acessado pelo Portal Capes

Nesta base são disponibilizadas algumas informações onde pode ser refinado os resultados obtidos. Foram selecionado os seguintes dados para ser analisado: categoria, ano e país.

4.3. Base de dados *Derwent Innovations Index*

A base de dados *Derwent Innovations Index* (DII) é integrada à plataforma *ISI Web of Science*, da empresa Clarivate Analytics, antiga Thomson Reuters, e é uma ferramenta utilizada para pesquisa de patentes com acesso aos documentos de patentes com texto completo, quando disponíveis, onde combina informações de três bases de patentes: *Derwent World Patents Index*®, *Patents Citation Index*™ e *Chemistry Resource*, onde nesse último tendo uma assinatura à parte pode-se ter acesso às estruturas químicas (Site Derwent, 2017).

Com acesso através da Intranet/UFRJ, é disponibilizado o período a partir de 1966 até a presente data, sendo atualizado semanalmente e fornecendo acesso à mais de 21.747.865 patentes com conexão para as citações, patentes, artigos citantes da patente e patentes com texto original. As informações coletadas das patentes são fornecidas por 41 autoridades emissoras de patentes no mundo e são classificadas posteriormente em três categorias: *Chemical*, *Engineering* e *Electrical and Electronic*.

Esta base de dados combina as informações de patentes com valor agregado e utiliza as informações descritivas para compreender o significado dessa patente e sua relação com outras patentes, reduzindo o estudo dobrado em pesquisa e desenvolvimento, acompanhando o desenvolvimento das concorrentes, detectando infrações e identificando possíveis oportunidades de inovações (Site Web of Science, 2017; Site Periódico Capes, 2017). O acesso a essas informações foi realizado através da Plataforma da Capes, assim como foi feito para a plataforma do WoS.

Os termos de busca utilizados foram: nomenclatura dos anticorpos monoclonais, “Trastuzumab” ou “Pertuzumab”; área a ser estudada, “Breast Cancer” e intervalo de anos desde 2002 até 2017 (Figura 22).

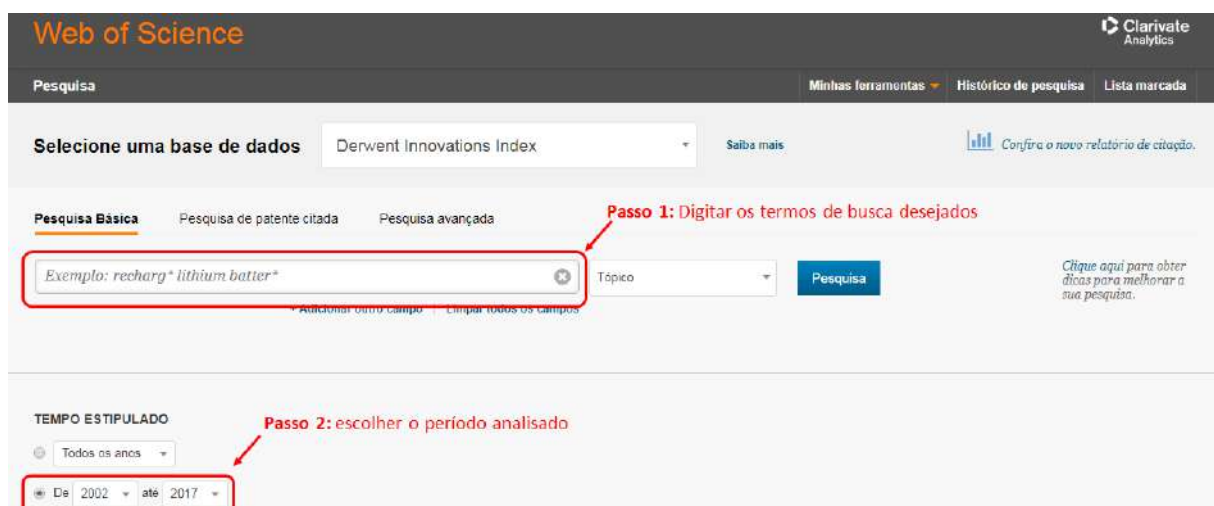


Figura 22: Página inicial da base de dados *Derwent Innovations Index* acessada pelo Portal Capes.

Nesta base foi possível encontrar as patentes publicadas para nossa área de interesse e no período desejado. As categorias selecionadas nesse portal para análise foram: área de conhecimento e depositante.

4.4. Banco de dados Alice Web

O Alice Web é responsável pela divulgação das estatísticas brasileiras de exportações e importações. Foi disponibilizado pela Secretaria de Comércio Exterior (SECEX) em setembro de 2001, permitindo consultar dados em bases mensais de

janeiro de 1989 até o mês anterior ao mês corrente, tendo como base de informações o Sistema Integrado de Comércio Exterior (SISCOMEX) (Alice Web, 2017).

As informações fornecidas pelo sistema são expressas em dólares dos Estados Unidos, na condição de venda FOB (*Free on Board*) e quilograma líquido. O acesso ao AliceWeb é gratuito, através do site <http://aliceweb.mdic.gov.br/>, bastando ao interessado preencher a ficha de cadastro, para receber por correio eletrônico uma senha de acesso. A base de dados disponibiliza os seguintes módulos de pesquisa:

- ✓ **Exportação 1997-ano atual NCM 8 dígitos:** pesquisa detalhada, de acordo com as variáveis de consulta. A pesquisa por mercadoria é pela NCM (Nomenclatura Comum do MERCOSUL), baseada no SH (Sistema Harmonizado de Codificação e Designação de Mercadorias).
- ✓ **Exportação 1989-1996:** pesquisa detalhada, de acordo com as variáveis de consulta. A pesquisa por mercadoria é pela NBM (Nomenclatura Brasileira de Mercadorias);
- ✓ **Importação 1997-ano atual NCM 8 dígitos:** pesquisa detalhada, de acordo com as variáveis de consulta. A pesquisa por mercadoria é pela NCM, baseada no SH
- ✓ **Importação 1989-1996:** pesquisa detalhada, de acordo com as variáveis de consulta. A pesquisa por mercadoria é pela NBM ;
- ✓ **Exportação Municípios 1997-ano atual:** pesquisa detalhada, possibilitando consultar exportações dos municípios brasileiros;
- ✓ **Importação Municípios 1997-ano atual:** pesquisa detalhada, possibilitando consultar importações dos municípios brasileiros;
- ✓ **Balança Comercial 1997-ano atual:** série histórica dos totais mensais das exportações e importações por países, blocos econômicos, mercadoria (NCM), capítulo e estado;
- ✓ **Tabelas Auxiliares:** pesquisa por código e/ou nome de todas as tabelas do sistema: mercadorias (NBM ou NCM), país, estado, municípios, porto, via de transporte e bloco;
- ✓ **Situação de arquivos:** permite ao usuário verificar o histórico de arquivos gerados, bem como se as solicitações foram geradas com sucesso.

Também são disponibilizados os dados de exportações e importações de janeiro/1989 até o mês anterior ao atual, sendo que:

- ✓ **de 1989 a 1996:** produto em NBM-SH;
- ✓ **de 1997 em diante:** produtos em NCM-SH.

As pesquisas no AliceWeb podem ser realizadas nos sete módulos, conforme apresentados anteriormente, disponibilizado após ser realizado o cadastro no sistema. Foi selecionado o item “Importação 1997-ano atual NCM 8 dígitos” como apresentado na Figura 23, visto que os dois produtos analisados foram desenvolvidos e comercializados depois do ano de 1997.



Figura 23: Consultas disponíveis no Sistema de Análise das Informações de Comércio Exterior – Aliceweb. Fonte: Site AliceWeb

Os NCMs dos mAbs foram obtidos através do portal CONFAZ – Conselho Nacional de Política Fazendária – do Ministério da Fazenda, pelo Convênio ICMS 90, de 25 de Setembro de 2009 (CONFAZ, 2017), sendo utilizado os seguintes códigos para a busca: 3002.10.38 (Trastuzumab) e 3002.10.39 (Pertuzumab).

Como o NCM é um código aplicado a um grupo de medicamentos e estamos tratando de produtos com alto valor agregado, a fim de minimizar a influência desses outros componentes na análise de importação dos mAbs selecionados, foi utilizado a data da aprovação da compra desses medicamentos para uso como data de início do período de pesquisa, considerando assim, que a importação desses produtos é realizada apenas pelo Ministério da Saúde.

4.5. Portal Transparência do Ministério da Saúde

O portal de Transparência Pública é oferecido pelo Governo Federal de forma a ampliar as condições de conhecimento e controle do uso dos recursos gerados pelo pagamento dos tributos. As Páginas de Transparência Pública apresentam os dados referentes às despesas realizadas por todos os órgãos e entidades da Administração Direta e Indireta do Governo Federal, com informações sobre execução orçamentária, licitações, contratações, convênios, diárias e passagens. Exibindo dados atualizados do Ministério da Saúde e dos órgãos subordinados, além de entidades vinculadas que ainda não possuam Página de Transparência específica (Site de Transparência Pública, 2017).

As páginas de Transparência Pública integram o rol de ações de governo voltadas para o incremento do controle social e complementam as informações disponíveis no Portal da Transparência (Site de Transparência Pública, 2017).

A pesquisa foi realizada selecionando *Licitações* e após *Busca Avançada*, como apresentado na Figura 24. Os termos pesquisados foram: “Trastuzumabe” e “Herceptin” nos períodos de 2002 à 2012 (antes de ser aprovado sua distribuição pelo SUS) e de 2013 à 2017 (após da aprovação de distribuição pelo SUS); “Pertuzumabe” e “Perjeta” nos períodos de 2002 à 2017.

The image shows a screenshot of the 'Páginas de Transparência Pública' website for the Ministry of Health. The header is green with white text. Below the header, there is a navigation menu with several options: 'Execução Orçamentária', 'Licitações', 'Contratos', 'Convênios', 'Diárias e Passagens', and 'CEIS'. The 'Licitações' option is highlighted with a red box and labeled 'Passo 1'. Below the navigation menu, there is a search bar with the text 'Busca Avançada' and a red arrow pointing to it labeled 'Passo 2'. The page content includes a title 'Página de Transparência Pública', a subtitle 'Ministério da Saúde', and a main heading 'Páginas de Transparência Pública GOVERNO FEDERAL'. There are also links for 'Glossário', 'Links Relacionados', 'Denúncias', 'Perguntas Frequentes', and 'Fale Conosco'. The page content includes a paragraph about the obligation of public institutions to use resources correctly, a paragraph about the publication of procurement information, and a paragraph about the availability of information.

Figura 24: Consulta realizada no Portal Transtarência. Fonte: Site de Transparência Publica, 2017

5. Resultados e Discussão

5.1. Estado da Arte – *Integrity Thomson Reuters*

5.1.1. *Trastuzumabe*

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, com ação no sítio extracelular do receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2, com aprovação do FDA para sua administração em pacientes com câncer de mama invasivo que superexpressam o HER-2. Dentre as informações encontradas no banco de dados *Integrity Thomson Reuters*, as mais relevantes sobre esse mAb para o estudo foram: categoria do produto, nome comercial/empresas produtoras, CAS-name, prescrição/indicação terapêutica e o tamanho da proteína. Esses dados estão dispostos para conhecimento a seguir.

- **Categoria do Produto:** Imunoterapia contra o câncer – Anticorpos Monoclonais Humanizados.
- **Nome Comercial/Empresas:** Herceptin/Roche
- **CAS number:** 180288-69-1
- **Prescrição/Indicação:** *Orphan Drug* (Agente farmacêutico que foi desenvolvido especificamente para tratar condições médicas raras)
- **Indicação terapêutica:**
 - Terapia de câncer de mama;
 - Terapia de câncer de próstata;
 - Terapia de leucemia linfocítica;
 - Terapia de câncer de pulmão;
 - Terapia de câncer gástrico;
 - Terapia de câncer de pele;
 - Terapia de câncer digestivo/gastro-intestinal;
 - Terapia de câncer do sistema reprodutivo feminino;
 - Terapia de câncer colorretal
 - Terapia de osteossarcoma
 - Terapia genitourinária contra o câncer

➤ Estrutura molecular e proteica

Essa informação foi obtida na patente WO9222653-A1 e disponibilizado a partir do banco de dados *Integrity Thomson Reuters*, com o tamanho da proteína de 145531.5 Da e sua estrutura protéica conforme a Figura 25.

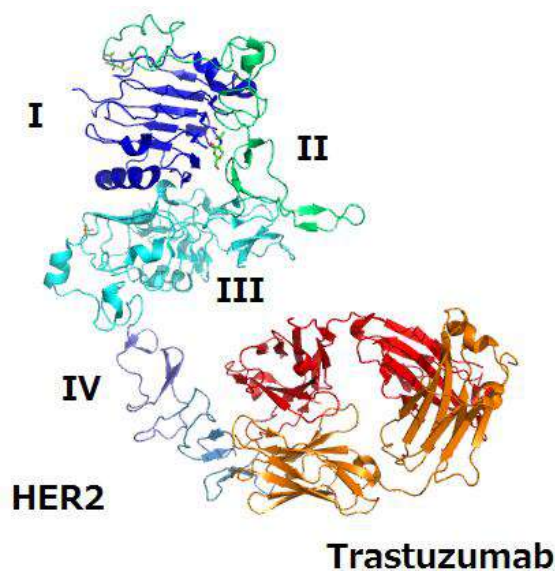


Figura 25: Estrutura proteica do trastuzumabe

➤ Mecanismo de Ação

O trastuzumabe é responsável pela blindagem da porção do HER2, impedindo a ligação destes com os fatores de crescimento. Dessa forma, as vias de sinalização intracelulares são inibidas, acarretando em um efeito citostático e também citotóxico (Loibl e Gianni, 2017).

Essa proteína terapêutica foi desenvolvida para retardar o crescimento excessivo das células tumorais e atacar com mais eficiência a doença. Ele pode atuar na diminuição da sinalização por vários mecanismos possíveis, como: prevenção da dimerização do receptor HER2, aumento da destruição endocitótica do receptor, a inibição do derramamento do domínio extracelular e a ativação imune. A principal função do trastuzumabe é impedir ativação da via de sinalização intracelular, esse boqueio ocorre pois ele é composto por dois sítios específicos que se ligam ao domínio extracelular do receptor HER2, na porção adjacente da membrana, e previnem a ativação tirosina quinase intracelular do Receptor HER2. Como o HER2 é

preferencialmente o parceiro de dimerização dos outros membros da família HER, o complexo HER2-trastuzumabe inibe fisicamente a homodimerização ou a heterodimerização, como mostrado na Figura 26, reduzindo assim a sinalização do HER2 (Hudis, 2007).

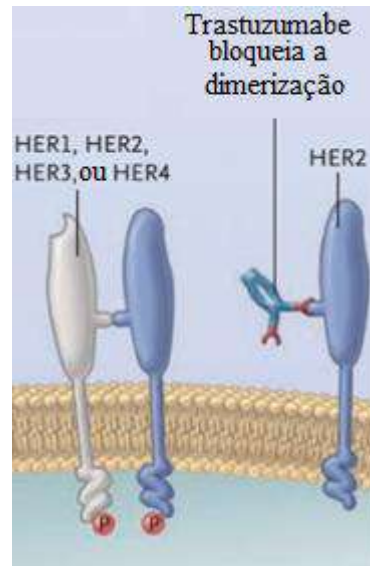


Figura 26: Mecanismo de ação do trastuzumabe por bloqueio físico da dimerização. Fonte: Hudis, 2007.

O trastuzumabe pode também recrutar células do sistema imune com a sua unidade Fc, como mostra a Figura 27 [a], que causam a morte de células tumorais, ou ainda, ser degradado pela célula, por meio do processo de endocitose, como demonstrado na Figura 27 [b] (Hudis, 2007).

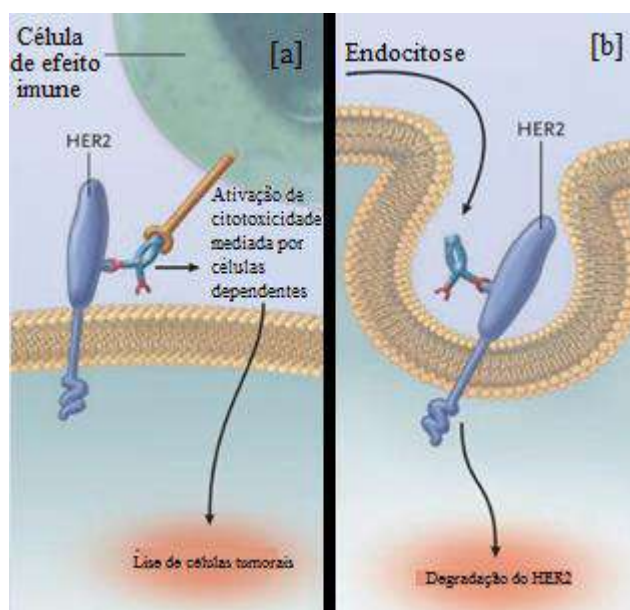


Figura 27: Mecanismo de ação do trastuzumabe por: [a] ligação do Trastuzumabe à célula do sistema imune e [b] Processo de endocitose do HER2. Fonte: Hudis, 2007.

5.1.2. *Pertuzumabe*

O pertuzumabe foi o primeiro anticorpo monoclonal humanizado recombinante aprovado pela FDA nos EUA para uso em combinação com o medicamento Herceptin (nome comercial do trastuzumabe) e a quimioterapia docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo, que não receberam terapia pré-HER2 ou quimioterapia prévia para doença metastática. Dentre os dados encontrados no banco de dados *Integrity Thomson Reuters*, as informações mais relevantes sobre esse mAb foram: Categoria do produto, nome comercial/empresas produtoras, CAS- name, prescrição/indicação terapêutica e o tamanho da proteína. Esses dados estão dispostos para conhecimento abaixo:

- **Categoria do produto:** Imunoterapia contra o câncer – Anticorpos Monoclonais Humanizados.
- **Nome comercial/Empresas:** Perjeta, Omnitarg/ Roche
- **CAS name:** 380610-27-5
- **Prescrição/Indicação:** Orphan Drug
- **Indicação terapêutica:**
 - Terapia de câncer de mama
 - Terapia de câncer de próstata
 - Terapia de câncer de pulmão de células não pequenas
 - Terapia de câncer endócrino
 - Terapia de câncer gástrico
 - Terapia do câncer de ovário
 - Terapia de câncer digestivo

- **Estrutura molecular e proteica**

Essa informação foi obtida nas patentes WO200100245-A2 e WO2006044908-A2, e disponibilizado a partir do banco de dados *Integrity Thomson Reuters*, com o tamanho da proteína de 148000 Da e sua estrutura protéica conforme a Figura 28.

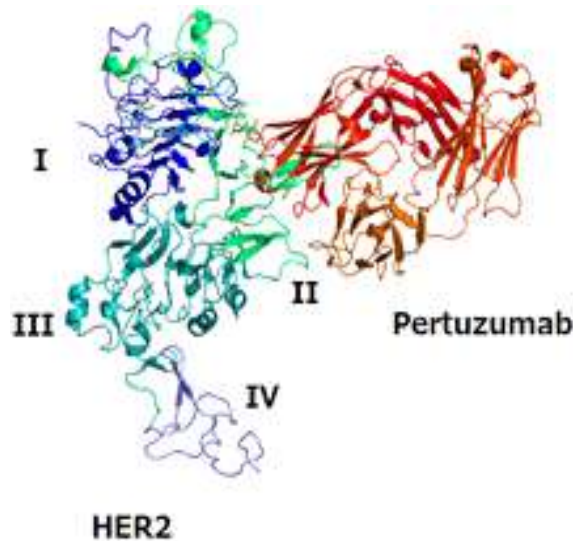


Figura 28: Estrutura proteica do pertuzumabe

➤ Mecanismo de Ação

O aparecimento de receptores HER na superfície celular é dito como dimerização e podem aparecer associados entre os membros da família HER, ocorrendo a heterodimerização. O anticorpo monoclonal pertuzumabe tem a função de inibição da dimerização por ação de bloqueio sobre o domínio extracelular de dimerização (subdomínio II) do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) bloqueando também a heterodimerização ligante dependente do HER-2 com outros membros da família HER (Baselga *et al.*,2012; Hynes, 2005; Yarden, 2001; Hsieh, 2007; Scheuer *et al*, 2009).

Acredita-se que a dimerização do HER2/HER3 produza forte sinalização mitogênica o que acaba ativando dois caminhos que regulam a sobrevivência e o crescimento celular, por isso o mecanismo de ação do pertuzumabe é responsável pelo bloqueio da sinalização do HER2 com os outros HER fazendo que ocorra inibição da sinalização intracelular iniciada por ligante, por meio de duas vias de sinais importantes e de proteína quinase ativada por mitógeno (MAP) e fosfoinositídeo-3quinase (PI3K), como mostra a Figura 29. (Baselga *et al.*,2012; Hynes, 2005; Yarden, 2001; Hsieh, 2007; Scheuer *et al*, 2009).

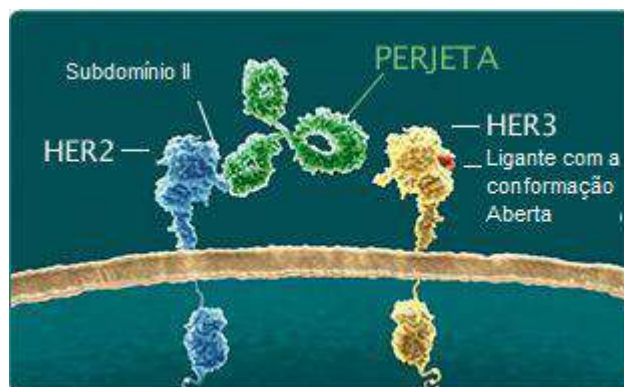


Figura 29: Processo de ligação do pertuzumabe (nome comercial Perjeta) ao subdomínio II e bloqueio a heterodimerização HER2. Fonte: Site Perjeta, 2017.

A inibição dessas vias de sinalização pode resultar em parada de crescimento celular e apoptose, respectivamente. Sendo o pertuzumabe mediador de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA), nesta etapa é importante observar a inibição da formação do dímero HER2/HER3 e da sinalização, enquanto também ocorre a (CCDA), como apresentado na Figura 30. (Baselga *et al.*,2012; Hynes, 2005; Yarden, 2001; Hsieh, 2007; Scheuer *et al*, 2009).

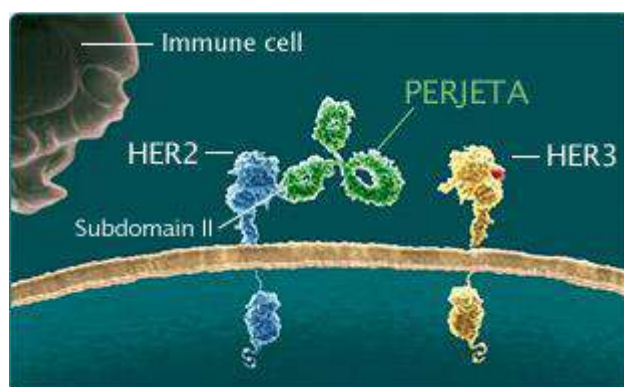


Figura 30: O Pertuzumabe (Perjeta) inibe a formação do dímero e a sinalização do HER2/HER3. Fonte: Site Perjeta, 2017.

E apesar de isoladamente conseguir inibir a proliferação de células tumorais, quando usado em conjunto com o trastuzumabe (*Herceptin*), Figura 31[a], faz com que a combinação forneça um duplo bloqueio de caminhos de sinalização conduzidos pelo HER2 como pode ser observado na Figura 32[b]. (Baselga *et al.*,2012; Hynes, 2005; Yarden, 2001; Hsieh, 2007; Scheuer *et al*, 2009).

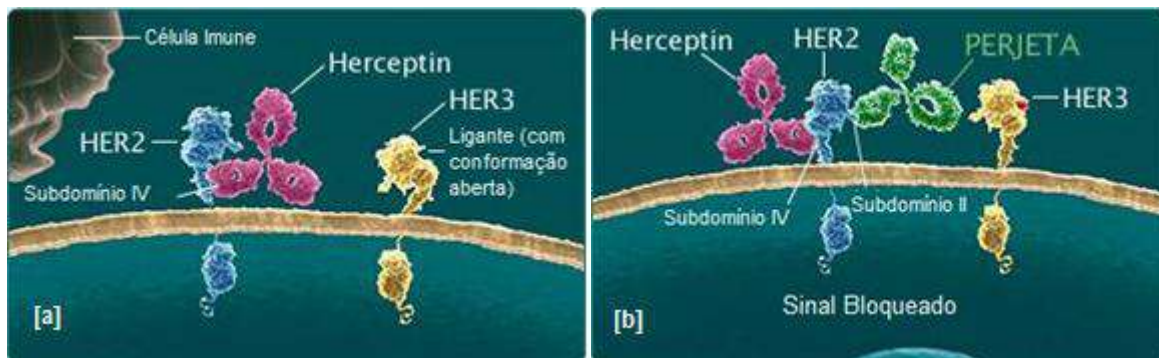


Figura 31: [a]O Trastuzumabe (Herceptin) se liga ao subdomínio IV e interrompe a sinalização do HER2. [b] Bloqueio duplo dos caminhos de sinalização de HER2 pela associação do Perjeta + Herceptin. Fonte: Site Perjeta, 2017.

5.2. Análise no *Web of Science*

A partir da busca realizada no banco de dados *Web of Science*, conforme informado na metodologia com as palavras escolhidas, nome dos anticorpos monoclonais e o foco “câncer de mama” foi possível obter as informações que serão apresentadas nos itens a seguir. No intervalo de anos desde 2002 a 2017 para o anticorpo monoclonal trastuzumabe foram encontrados 10251 registros de artigos, resumos, entre outros e para o pertuzumabe foram encontrados 806 registros. Devido o número de registros recuperados ser muito grande foi necessário o refinamento dentre os itens disponíveis, portanto as análises feitas foram: de categoria de publicação, ano de publicação e país de publicação.

5.2.1. *Categoria de publicação*

Conforme a escolha do filtro “Categoria de publicação” para refinamento, puderam ser obtidas as informações conforme apresentado nos Gráficos 1 e 2. Diante dos resultados encontrados foram escolhidos as cinco primeiras categorias onde apresentaram o maior número de publicações.

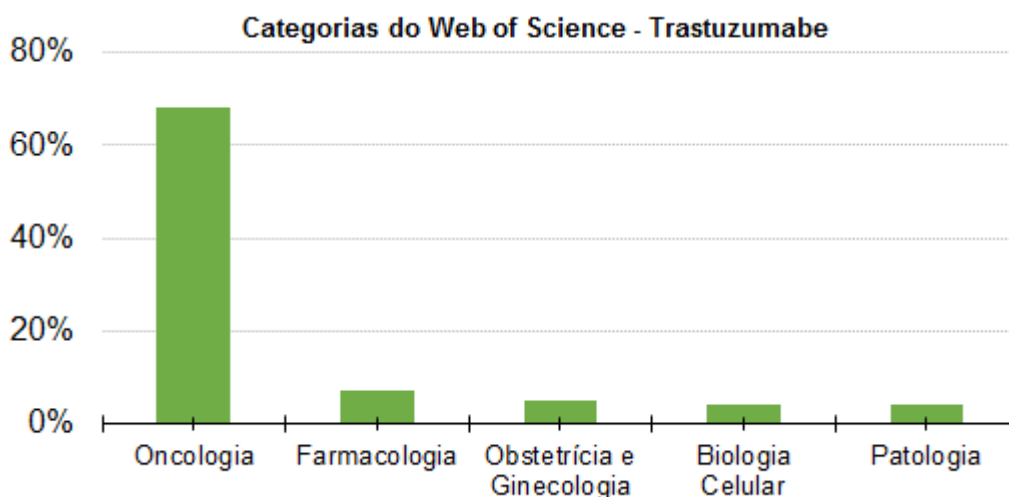


Gráfico 1: Categoria de publicação do trastuzumabe obtido através da pesquisa no *Web of Science*.

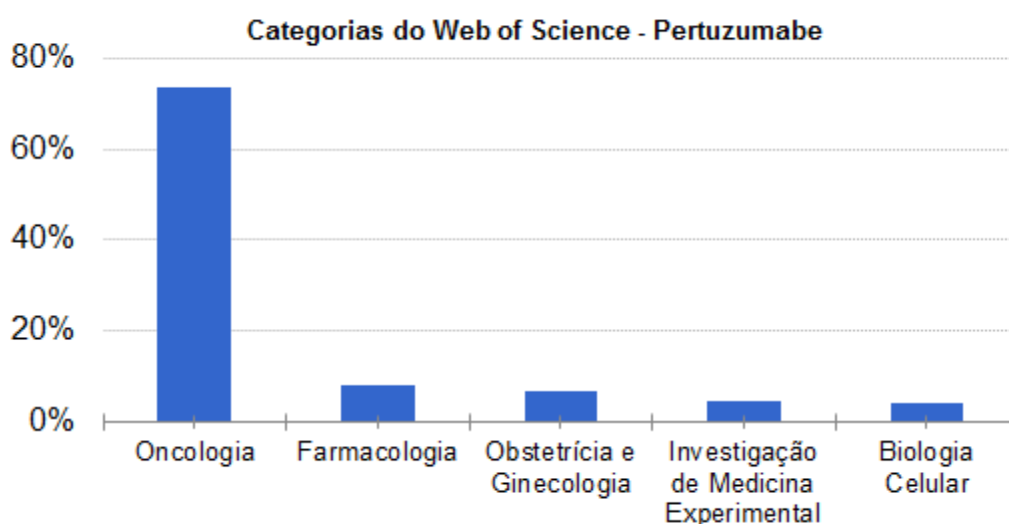


Gráfico 2: Categoria de publicação do pertuzumabe obtido através da pesquisa no *Web of Science*.

Assim, pelos dados apontados podemos ver que as três primeiras categorias são comum para os dois anticorpos escolhidos para o estudo, e que as categorias a seguir começam a ter variados focos mas dentro da área médica e da saúde. Sabendo-se que um mesmo artigo/resumo pode ter mais de uma categoria, a soma total das categorias apresentadas no gráfico não totaliza em 100% mas nos mostra a maior área de interesse das publicações do ano de 2002 a 2017, ou seja nos últimos 15 anos.

5.2.2. Ano de Publicação

Com a aplicação do filtro “Ano de publicação” e com base nos dados disponibilizados no Gráfico 3, pode-se observar o aumento crescente nas publicações para os dois anticorpos monoclonais desse estudo e também para área de estudo escolhida, mostrando uma alta tendência de estudo e crescimento do interesse da comunidade científica internacional nesse assunto. Para o trastuzumabe vemos uma média de 1000 publicações nos últimos anos, enquanto para o pertuzumabe apesar de não apresentar publicações nos anos de 2002 e 2003 apresentou uma média de 150 publicações nos anos seguinte, e que mesmo sendo um medicamento novo está com um crescimento contínuo ao longo dos anos. As publicações para o ano de 2017 como ainda não foram finalizadas, apresentaram menor número e por isso não podem ser comparadas aos anos anteriores, porém observamos que ainda ocorre a mesma tendência anterior, com maior número de publicações para o anticorpo trastuzumabe em comparação aos do pertuzumabe.

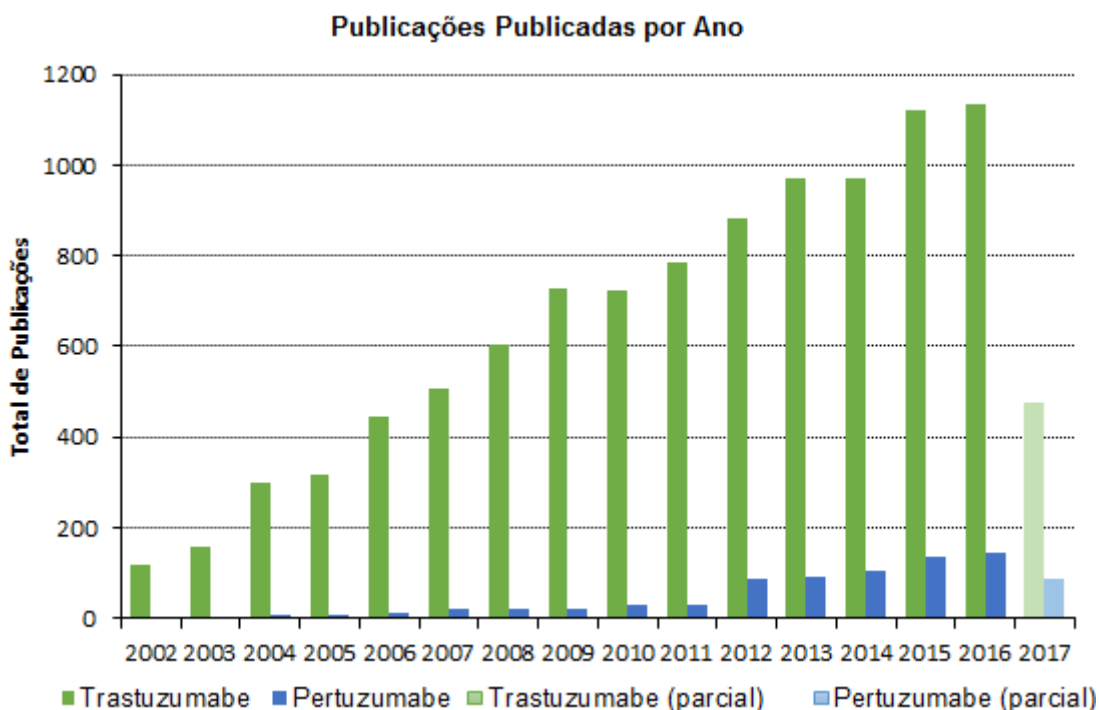


Gráfico 3: Ano de Publicação de artigos/resumos sobre trastuzumabe e pertuzumabe conforme análise no Web of Science.

5.2.3. Países de Publicação

Utilizando o filtro de “Países de publicação” dos artigos/ resumos obtidos na análise na base de dados *Web of Science*, foram escolhidos os 10 primeiros países com maior número de publicações, conforme apresentado no Gráfico 4. Para melhor comparação entre os dois anticorpos monoclonais escolhidos para o estudo, a partir do 5º país a ordem do ranking foi modificada de forma que fossem colocados os nove países iguais do pertuzumabe em relação aos nove primeiros do trastuzumabe. Assim, foi possível ter uma comparação adequada entre as publicações de ambos anticorpos monoclonais, com um comparativo foi incluído o Brasil no 10º lugar, sendo e no ranking original o mesmo ocupa a 21º colocação para o trastuzumabe e a 13º para o pertuzumabe.

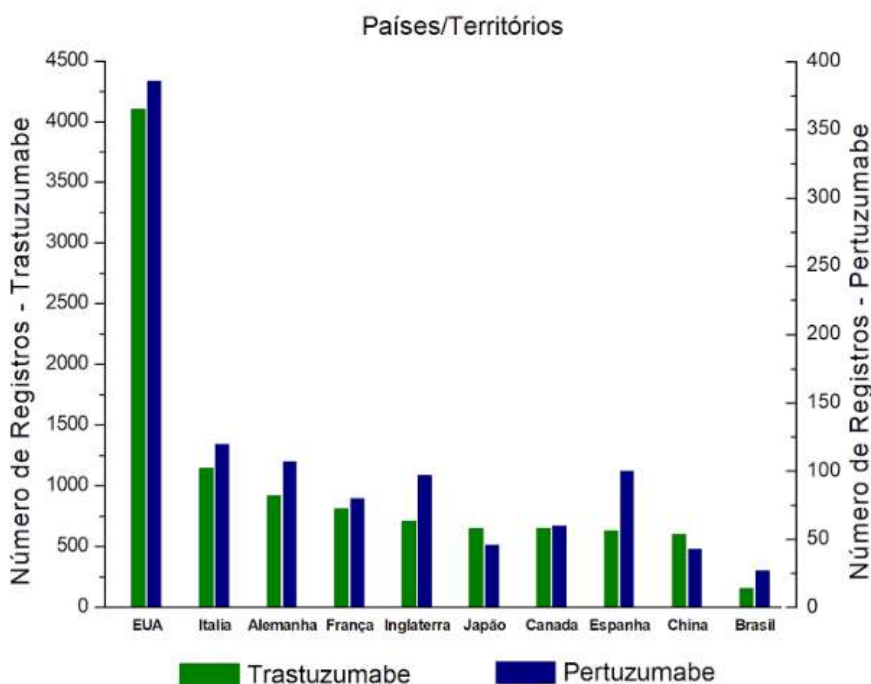


Gráfico 4: Países de publicação de artigos/resumos para o trastuzumabe e pertuzumabe obtidos através da análise no banco de dados do *Web of Science*.

Portanto, após análise do Gráfico 4 podemos observar que o Estados Unidos é o país líder em publicações para os dois anticorpos monoclonais escolhidos nesse estudo, além de que para o trastuzumabe possui elevada quantidade de publicações em comparação ao segundo país classificado, a Itália. Pode-se observar também que há uma pequena diferença no número de publicações entre os países seguintes aos Estados Unidos, e que o número de publicações para o pertuzumabe é muito pequeno

em comparação ao trastuzumabe, mesmo quando essa análise é realizada para os Estados Unidos que tem um número grande de publicações. A análise da colocação do Brasil em comparação aos dois anticorpos monoclonais, demonstra um interesse nas pesquisas brasileiras, focada no avanço tecnológico do nosso país e com um tímido intuito de interromper o avanço da dependência da importação.

5.3. Análise no *Derwent Innovation Index*

Através da busca realizada na base de dados *Derwent Innovation Index*, com as palavras selecionadas “Trastuzumab”, “Pertuzumab” e “Breast Cancer”, no período dos últimos 15 anos (2002 à 2017) foram obtidos um total de 1.311 patentes para o trastuzumabe e de 260 patentes para o pertuzumabe. Das informações obtidas, foram escolhidas para análise: empresa depositante e categoria de depósito da patente, sendo as mais relevantes dentre as possibilidades oferecidas pela base de dados.

5.3.1. Empresa depositante

Sabendo-se que essa é uma categoria importante, visto que mostra a tendência de quais empresas estão interessadas na pesquisa nessa área de estudo, foi possível observar que a Genentech foi a pioneira na pesquisa desses anticorpos monoclonais e que continua sendo a principal empresa depositante de patentes nos escritórios de patentes mundial, tanto para o trastuzumabe quanto para o pertuzumabe, conforme apresentado no Gráfico 5 e 6. [UdW4]

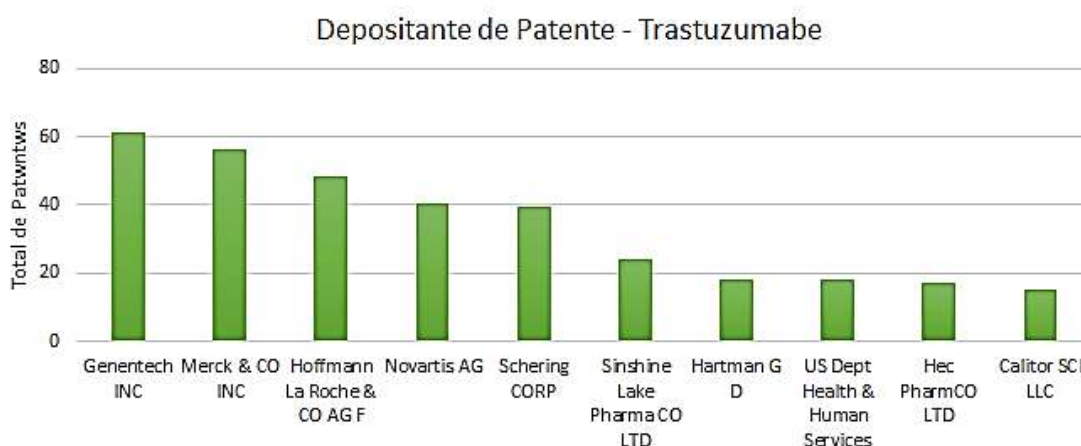


Gráfico 5: Empresa depositante de patente sobre trastuzumabe no banco de dados Derwent Innovation Index.

Analisando o Gráfico 5 com os depósitos de patente para o trastuzumabe, pode observar que a primeira colocação ainda é mantida pela empresa Genentech que foi a responsável pela descoberta desse anticorpo monoclonal. Em segundo lugar vemos a empresa Merck & Co que também é uma grande empresa da área farmacêutica, e é a sétima maior companhia farmacêutica mundial por capitalização de mercado e receita, criada em 1891 como subsidiária nos Estados Unidos da empresa alemã Merck, fundada em 1668 pela família Merck e operando como Merck & Co. na América do Norte, com sua sede localizada em Kenilworth, Nova Jersey (Site Merck, 2017).

Em terceiro lugar vemos outra empresa da área de saúde, a Hoffmann La Roche & Co que é uma empresa multinacional suíça de saúde com sede na Basileia e que opera em duas divisões: Farmacêutica e de Diagnóstico. A empresa Roche controla a empresa americana de biotecnologia Genentech, que é uma subsidiária integral, e a empresa japonesa de biotecnologia Chugai Pharmaceuticals, bem como a Ventana, com sede nos Estados Unidos (Site Roche, 2017). Comparando-se essas três primeiras empresas para o anticorpo monoclonal trastuzumabe, com o mAb pertuzumabe (Gráfico 6), pode inferir que dentre os três primeiros colocados estão duas empresas idênticas mas que a partir do 3º lugar há uma mudança das empresas que fizeram o depósito das patentes.

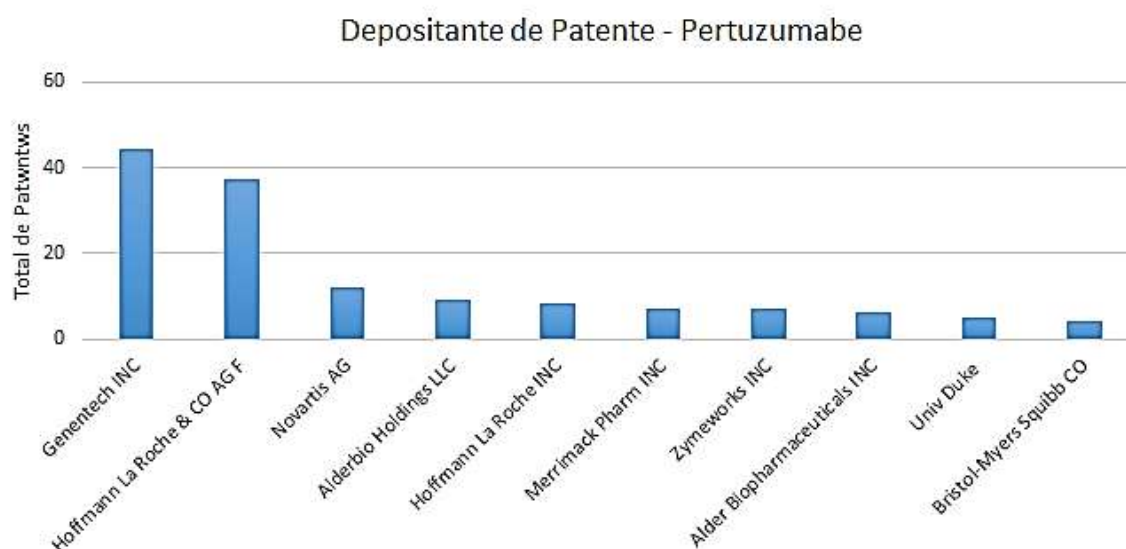


Gráfico 6: Empresa depositante de patente sobre pertuzumabe no banco de dados Derwent Innovation Index.

A mudança dos depositantes de patentes do trastuzumabe para o pertuzumabe nos apresenta que há um tendência de interesse diferente nas empresas e que há um

crescimento de empresas menores (possivelmente *spin-off*) e universidades no depósito do anticorpo monoclonal pertuzumabe, além de que mesmo o número de patentes depositadas ser menor do que o do trastuzumabe a quantidade é grande sabendo-se que esse é um anticorpo novo no mercado, e deve-se levar em consideração que, como o pertuzumabe é utilizado como um complemento da ação do trastuzumabe, é normal se esperar essa diferença de publicações entre eles. [UdW5]

5.3.2. Área de depósito de patentes

A área ou categoria de depósito de patentes, assim como dito anteriormente para a base de dados do *Web of Science*, tem repetição de uma mesma patente em mais de uma área depositada. Sendo assim a soma não contabilizará o número total de depósitos.

Após análise do Gráfico 7 apresentado a seguir, é possível observar que os depósitos para os dois anticorpos monoclonais escolhidos para esse estudo são realizados para as mesmas áreas de conhecimento, sendo a Química, Farmácia e Biotecnologia as principais áreas a serem exploradas por essas patentes.

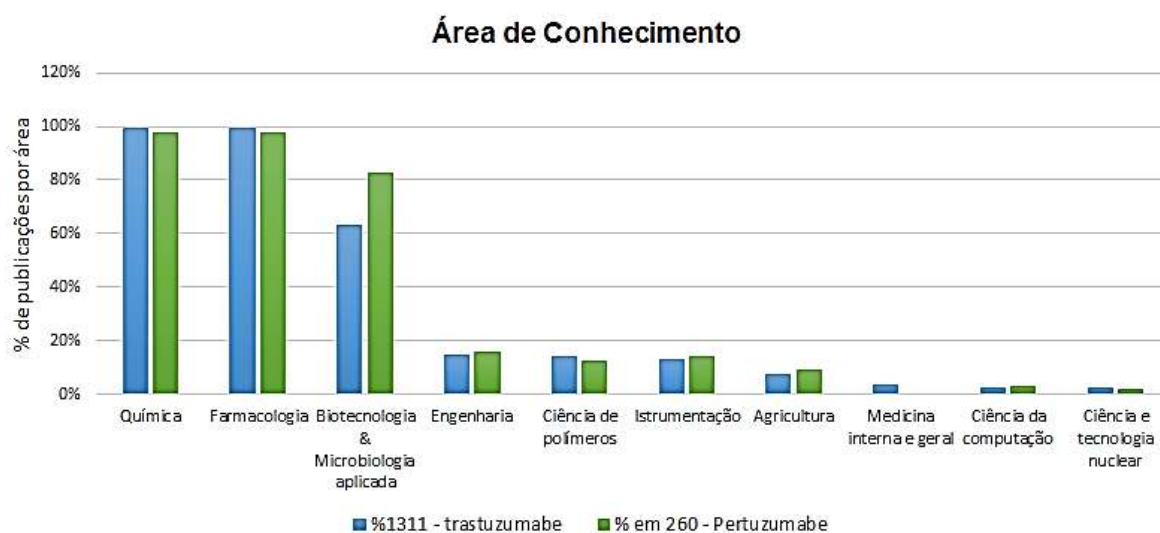


Gráfico 7: Área de depósito de patente para o trastuzumabe [a] e pertuzumabe [b] no banco de dados *Derwent Innovation Index*.

5.3.3. Patente Original

A partir do “CAS number” que foi adquirido na análise do banco de dados *Integrity Thomson Reuters*, pode-se obter a patente concedida original de cada anticorpo monoclonal selecionado para este estudo. Assim, foi obtido como informação, o número da patente, o nome do depositante, sua data de aprovação e expiração. A patente original do trastuzumabe tem a aplicação do processo de modelagem molecular do mAb conforme apresentado na Tabela 5. Para o pertuzumabe foram encontradas duas patentes, onde uma é sobre a aplicação do mesmo e a outra sobre um melhoramento deste, conforme apresentado na Tabela 6.

Patente do Trastuzumabe

Tabela 5: Patente original do trastuzumabe.

<i>“Humanisation of antibodies - by molecular modelling of the variable domains and alteration by gene conversion mutagenesis”</i>			
Nomes e códigos dos depositantes	Número da Patente	Data da Aprovação	Data da Expiração
GENENTECH INC (GETH-C)	WO9222653-A1	22-03-2005	15-06-2012

Patentes do Pertuzumabe

Tabela 6: Patentes originais do pertuzumabe

<i>“Treating cancer in a human, where the cancer expresses epidermal growth factor receptor (EGFR), comprises administering an antibody which binds ErbB2”</i>			
Nomes e códigos dos depositantes	Número da Patente	Data da Aprovação	Data da Expiração
GENENTECH INC (GETH-C)	WO200100245-A2	06-10-2009	23-06-2020

<i>“Formulation of pertuzumab in a histidine-acetate buffer”</i>			
Nomes e códigos dos depositantes	Número da Patente	Data da Aprovação	Data da Expiração
GENENTECH INC (GETH-C)	WO2006044908-A2	18-12-2012	19-10-2025

5.4. Análise de Mercado – Alice Web

Para fazer a análise de mercado dos dois mAbs estudados, foram selecionadas as seguintes informações: preço comercial, preço de aquisição pelo Ministério da Saúde (MS), volume de aquisição pelo MS e volume de importação e exportação. Para conseguir uma comparação do preço de produção, de venda comercial e aquisição pelo Ministério da Saúde, o preço comercial foi obtido de uma rede de farmácia comercial, a empresa escolhida foi a 4BIO, que desde 2004 é referência no Brasil na comercialização de medicamentos especiais, sendo um dos líderes de mercado em alguns segmentos como infertilidade e contraceptivos de alto custo e por ter essa referência na comercialização consegue ter preços competitivos para melhor atendimento dos clientes e pacientes (4BIO, 2017).

Na Portaria nº 73, de 30 de Janeiro de 2013, o Ministério da Saúde incluiu o uso do Trastuzumabe na “Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS” e estabeleceu o protocolo de uso do mesmo em quimioterapia de câncer de mama HER-2 positivo inicial e localmente avançado. O Pertuzumabe ainda não foi incorporado pelo Ministério da Saúde como medicamento fornecido pelo SUS (Brasil, 2013).

Logo, nas pesquisas realizadas para obter os dados do Ministério da Saúde, teve que considerar dois momentos, que geram uma significativa modificação dos valores, sendo as licitações realizadas antes da inclusão do Trastuzumabe na lista de medicamentos prioritários de obtenção pelo SUS, e depois dessa inclusão. Na Tabela 7, pode-se ver o valor de compra do produto e o volume adquirido pelo MS. Vale ressaltar que o Perjeta (nome comercial do Pertuzumabe) só começou a apresentar valores de compras no Portal Transparência a partir de 2014.

Tabela 7: Dados de compra dos mAbs selecionados.

	Produto	Administração	Valor por frasco (R\$)	Volume (kg)
4BIO	Herceptin	440 mg	12.484,51	N/A
	Perjeta	420 mg	13.513,52	N/A
MS 2002 - 2013	Herceptin	440 mg	9.454,56	11,44
MS 2013 - 2017	Herceptin	150 mg	938,94	155,07
	Perjeta	420 mg	8.297,48	0,03

Com os dados obtidos pelo Portal Transparência, vimos que a primeira compra feita do Trastuzumabe foi em 2005, sendo que apenas em 2013 esse medicamento foi adquirido em grandes volumes. Já o Pertuzumabe foi obtido pelo MS desde 2014, porém apenas em pequenos volumes.

Observa-se que o valor de compra do Trastuzumabe obtido após sua inclusão na lista de medicamentos fornecidos pelo SUS diminuiu drasticamente, visto que sendo um medicamento prioritário seu volume adquirido foi bem maior, o que gera uma diminuição no valor solicitado na licitação.

Também foram analisados os dados de importação e exportação desses dois medicamentos. Como essa busca foi realizada pelo NCM do produto, que engloba outros medicamentos além do de interesse, conforme apresentado na Tabela 8, tentamos minimizar a influência desses itens fragmentando a pesquisa, tendo como base os dados encontrados anteriormente.

Tabela 8: Produtos englobados nos NCMs utilizados na pesquisa.

NCM	Descrição
3002.10.38	Bevacizumab; Daclizumab; Etanercept; Gemtuzumab-Ozogamicin; Oprelvekin; Rituximab; Trastuzumab
3002.10.39	Outras frações do sangue, produtos imunologicamente modificados (medicamentos)

Para o Trastuzumabe, selecionamos dois períodos: 2005 à 2012 e 2013 à 2017, e para o Pertuzumabe, o período selecionado foi de 2014 à 2017^[UdW6]. Como se esperava, nenhum deles apresentou valores de exportação pelo Sistema Alice Web, já que não existe a produção desses mAbs no país. Os dados de importação obtidos estão apresentados na Tabela 9 a seguir.

Tabela 9: Dados de Importação retirados do AliceWeb

	Período	US\$ FOB	Peso Líquido (kg)
3002.10.38	01/2005 até 12/2012	2.661.024.066	205.624
	01/2013 até 06/2017	2.360.413.603	239.884
3002.10.39	01/2014 até 06/2017	2.668.763.478	790.828

A partir desses dados, podemos ver que a importação de mAbs, de forma geral, impacta cada vez mais a balança comercial do país, visto que o NCM 3002.10.38 é composto apenas por anticorpos monoclonais, e no período de 2013 à 2017 (quatro anos e 6 meses) apresentou um volume de importação maior que no período de 2005 à 2012 (oito anos).

Também é importante citar que tanto o Herceptin, quanto o Perjeta, estiveram no ranking de medicamentos mais vendidos pela empresa Roche no ano de 2016, como pode ser visto na Tabela 10.

Tabela 40: Top 10 dos fármacos vendidos pela Roche em 2016. Fonte: Sales Report Roche 2016, 2017.

Fármacos Top de vendas	Total de vendas CHF ** m	Estados Unidos CHF m	Europa CHF m	Japão CHF m	Internacional* CHF m
MabThera/Rituxan	7300	3911	1879	291	1219
Avastin	6783	2964	1841	834	1144
Herceptin	6782	2509	2055	309	1909
Perjeta	1846	905	628	108	205
Actemra/RoActemra	1697	647	558	284	208
Xolair	1498	1498	-	-	-
Lucentis	1406	1406	-	-	-
Activase/TNKase	1108	1062	-	-	46
Tarceva	1024	560	174	104	186
Kadcyla	831	316	331	75	109

* Ásia pacífica, EEMEA (Leste Europeu, Oriente Médio e África), América Latina, Canadá, Outros.

** CHF = Franco Suíço

Sendo a empresa Roche com a maior taxa de vendas no ano de 2016, na área de medicamentos oncológicos (EvaluatePharma, 2016), pode-se perceber o importante papel que os anticorpos monoclonais estão tendo no tratamento de câncer no mundo, em destaque ao Trastuzumabe e Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama e outros tipos.

Ao fazer uma rápida comparação entre os dados de compra do Trastuzumabe no ano de 2016, com o relatório de vendas da empresa Roche, podemos observar que nesse ano o MS adquiriu aproximadamente R\$ 187.001.547,00 do medicamento Herceptin, o equivalente a um valor próximo de US\$ 53.429.013,00, equivalente à quase 6% das vendas do Herceptin em 2016.

Foi realizado também uma análise de demanda até 2035, utilizando a taxa de crescimento populacional obtida pelo IBGE, considerando o volume de Trastuzumabe

adquirido pelo MS por ano, para suprir a demanda por esse produto na população brasileira. Com isso, é possível observar na Tabela 11, que em 2035 a demanda por esse mAb, ou de um similar, será em torno de 36 kg.

Tabela 51: Projeção da demanda do Trastuzumabe de 2016 à 2035.

Ano	População	Volume Adquirido (kg)
2016	206.081.432	28,35
2017	207.660.929	32,99
2018	209.186.802	33,23
2019	210.659.013	33,47
2020	212.077.375	33,69
2021	213.440.458	33,91
2022	214.747.509	34,12
2023	215.998.724	34,31
2024	217.193.093	34,50
2025	218.330.014	34,68
2026	219.408.552	34,86
2027	220.428.030	35,02
2028	221.388.185	35,17
2029	222.288.169	35,31
2030	223.126.917	35,45
2031	223.904.308	35,57
2032	224.626.629	35,68
2033	225.291.340	35,79
2034	225.896.169	35,89
2035	226.438.916	35,97

A crescente demanda, não só por este medicamento, mas por biofármacos de forma geral, e o alto valor agregado a esses medicamentos, leva ao aumento do interesse pela produção nacional desses anticorpos monoclonais. Apesar de serem medicamentos relativamente novos, sendo que a patente do Trastuzumabe expirou em 2012 e a do Pertuzumabe tem expiração em 2020, o alto número de publicações e patentes para eles, mostra o interesse em se desenvolver seus biossimilares, ocasionando num menor custo do produto.

Sabendo-se que os biossimilares são uma cópia da tecnologia desenvolvida por outra empresa que teve o fim da vigência da sua patente, foi possível encontrar em artigos um número de biossimilares em desenvolvimento para o Trastuzumabe, já

para o Pertuzumabe por ser um Anticorpo mais novo ainda não teve a quebra da sua patente tendo apenas pesquisa e não possuindo um bioequivalente. Logo, em 2035 o Brasil poderá produzir esses mAbs, buscando o domínio da tecnologia de produção desses mAbs, e assim suprir a sua demanda.

6. Conclusão

Diante dos resultados obtidos foi possível observar que existe um crescimento no desenvolvimento da área de biotecnologia nos últimos 15 anos, devido ao aumento do interesse por produtos ligados a essa tecnologia. Sendo os biofármacos uma fonte de novas esperanças e oportunidades de tratamento para pacientes portadores de doenças graves, pode-se observar que os estudos na área de oncologia, especificamente para câncer de mama vêm se destacando como uma área prioritária de pesquisa para melhoria da qualidade de vida e aumento da perspectiva dos pacientes portadores de tal doença. Com o uso de tratamentos mais agressivo contra o câncer de mama, o desenvolvimento de biofármacos com o objetivo de terapia-alvo vêm crescendo rapidamente, e isso pôde ser visto com o aumento do interesse da comunidade científica nos números de artigos e patentes depositados tanto para o Trastuzumabe quanto para o Pertuzumabe.

O desenvolvimento desses mAbs para o tratamento do câncer de mama se mostrou bastante avançado, visto que o Trastuzumabe e o Pertuzumabe estão na posição 3° e 4° dos medicamentos mais vendidos pela empresa Roche no ano de 2016, respectivamente, sendo esta a responsável pela maior fatia de vendas no setor oncológico. A tendência é que, cada vez mais, os medicamentos tradicionais, os quais são muito importantes para o tratamento, sejam substituídos por estes biofármacos, que de maneira geral, mostra o grande envolvimento de diversas empresas interessadas neste segmento, incluindo as grandes empresas farmacêuticas (as conhecidas *Big Pharmas*). Essas empresas estão se inserindo neste mercado ao longo dos últimos anos com o desenvolvimento de novas tecnologias, ou mesmo com a compra de pequenas empresas detentoras do conhecimento como pôde ser evidenciado pelo forte interesse da empresa Roche pela Genentech, além do sinergismo entre elas para o desenvolvimento e crescimento na área de anticorpos monoclonais.

No período analisado, foi possível obter um total de aproximadamente 10250 publicações para o Trastuzumabe e 800 para o Pertuzumabe. Esse grande *gap* entre os dois anticorpos monoclonais pode ser explicada pois o primeiro teve sua patente concedida em 2005, enquanto o segundo só obteve a concessão da sua patente em

2009. Vale ressaltar também que o trastuzumabe foi o primeiro mAb a ser utilizado especificamente para o tratamento do câncer de mama, o que contribuiu bastante para aumentar o interesse da comunidade científica e das empresas por esse biofármaco, visto que o câncer de mama é o câncer mais comum na população feminina, sendo o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo. É notório que os Estados Unidos é o país com maior número de artigos/resumos publicados, tendo de 3 à 4 vezes a mais de publicações que o país com o segundo maior número de artigos, tanto para o Trastuzumabe, quanto para o Pertuzumabe.

Constatou-se que os gastos públicos na compra desses mAbs, para o tratamento de câncer de mama, possuem um alto valor e que, mesmo após a inclusão do trastuzumabe como medicamento prioritário no SUS, e conseqüentemente sua diminuição no valor de aquisição, a compra desses medicamentos ainda representa uma grande fatia dos gastos públicos.

Analisando a projeção da demanda do Trastuzumabe para 2035, percebe-se que a implementação de plantas de produção para biossimilares desse produto pode ser de grande interesse, tanto para empresas situadas no país, quanto para o Governo Federal, visto que em 2016, o Brasil foi responsável por 6% das vendas realizadas pela Roche no grupo onde o Brasil se encaixa.

Assim, pode-se compreender que o câncer de mama apesar de ser o que mais gera morte no sexo feminino no Brasil, e no mundo, é um tipo de neoplasia que está sendo bastante estudada e que está gerando a cada ano mais conhecimento e melhores tratamentos, fornecendo melhor qualidade de vida e aumentando a expectativa de vidas dos pacientes portadores dessa doença grave – o câncer de mama.

7. Referências bibliográficas

4BIO Medicamentos Especiais. Disponível em: < <http://www.loja4bio.com.br/>>. Acessado em: 03 de jul de 2017.

ABC do Câncer – Abordagens básicas para o controle do câncer. **Instituto Nacional do Câncer**. Rio de Janeiro: Inca, 2011.

AliceWeb. **Sistema de Análise das Informações de Comércio Exterior via Internet**. Disponível em: < <http://aliceweb.mdic.gov.br/>>. Acesso em: 20 maio de 2017.

BRASIL. **Portaria nº 73, de 30 de Janeiro de 2013**. Inclui procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS e estabelece protocolo de uso do trastuzumabe na quimioterapia do câncer de mama HER-2 positivo inicial. E localmente avançado, 2013.

Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus Trastuzumabe plus docetaxel for metastatic breast cancer. **N Engl J Med**. 2012;366:109-119.

Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. **Nat Rev Cancer**. 2009;9:463-475.

Buyel, J. F.; Twyman, R. M.; Fischer, R. Very-large-scale production of antibodies in plants: The biologization of manufacturing. **Biotechnology Advances**. 2017. Vol 35, 458-465.

CASTILHO, L. R. **Biotecnologia Farmacêutica: conceitos básicos**. Programa de Treinamento em Biotecnologia Farmacêutica UFRJ/COPPE/EQ. Rio de Janeiro. 2015.

CONFAZ. **Conselho Nacional de Política Fazendária**. Disponível em: <https://www.confaz.fazenda.gov.br/>. Acesso em: 20 maio de 2017.

Cordeiro, M.L.S.; Silva, N.L.F. Terapia anti-ige em alergia respiratória. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**. Rio de Janeiro, v. 7, Julho/Dezembro 2008.

Cordeiro, M.L.S.; Silva, N.L.F.; Vaz, M.R.F.; Nóbrega, F.F.F. Anticorpos Monoclonais: Implicações Terapêuticas no Câncer. **REVISTA SAÚDE E CIÊNCIA On line**, 2014; 3(3):252-262, set-dez, 2014.

DAMASCENO, E. A. M. **Perfil imuno-histológico do receptor HER2 em adenocarcinoma gástrico e correlação com fatores prognósticos.** Dissertação de Mestrado. Universidade de Brasília. Brasília. 2013.

Defendi, H. G. T. **Análise de Tendências no Desenvolvimento de Anticorpos Monoclonais Terapêuticos para o Câncer Através de Mineração Tecnológica de Dados.** Rio de Janeiro, 2017. Dissertação (Mestrado profissional em tecnologia de imunobiológicos) – Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, Brasil, 2017.

Derwent Innovations Index. **Clarivate Analytics.** Disponível em: < [EvaluatePharma. **World Preview 2016, outlook to 2022.** 9th Edition, set de 2016.](http://apps-webofknowledge.ez29.capes.proxy.ufrj.br/DIIDW_GeneralSearch_input.do?product=DIIDW&search_mode=GeneralSearch&SID=4ClrSv58CDgypbUeEhC&preferencesSaved=> Acessado em: mar de 2017.</p></div><div data-bbox=)

Freitas, C. S. Estendendo o Conhecimento sobre a Família Her-Receptores para o Fator de Crescimento Epidérmico e seus ligantes às Malignidades Hematológicas. **Revista Brasileira de Cancerologia.** 2008; 54(1): 79-86.

Gebrim, L. H.; Quadros, L. G. de A.; Rastreamento do câncer de mama no Brasil. **Editorial.** Junho, 2006.

Genentech. Disponível em: <<https://www.gene.com/>> . Acessado em: 09 de jul de 2017.

GLOBOCAN 2012 – International Agency for Research on Cancer. **World Health Organization.** Disponível em: < <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>>. Acessado em: 13 de maio de 2017.

Haddad, C. F. Trastuzumab no câncer de mama. **FEMINA.** Fev 2010. Vol 38, no 2.

Hudis, C. A. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. **The New England Journal of Medicine**, 2007. 39-51.

Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. **Nat Rev Cancer**. 2005, 5:341-354.

Hsieh AC, Moasser MM. Targeting HER proteins in cancer therapy and the role of the non-target HER3. **Br J Cancer**. 2007;97:453-45

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/default.php>>. Acessado em: dez 2016.

INCA; Estimativa 2016, Incidência de Câncer no Brasil. **Ministério da Saúde**, 2015.

INCA; Resenha Estimativa 2014, Incidência de Câncer no Brasil. **Ministério da Saúde**. Março/2014, p.124.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>>. Acessado em: 15 de maio de 2017.

Integrity Thomson Reuters. Disponível em: < <https://integrity-thomson-pharma.ez29.capes.proxy.ufrj.br/integrity/xmlxsl/>>. Acessado em: mar de 2017.

Interfarma. Medicamentos biológicos na prática médica. **Nebraska Composição Gráfica**. Jun, 2013.

Kenneth Murphy, Paul Travers, Mark Walport. **Imunobiologia de Janeway**. 7.ed. – Porto Alegre: Artmed, 2010.

Lenz, G. Métodos Imunológicos. **Biofísica**, 2004

Loibl, S., Gianni, L. HER2-positive breast cancer. **The Lancet**. Vol 389 June 17, 2017.

Liu, Hui F, Junfen Ma, Charles Winter, e Robert Bayer. 2010. Recovery and purification process development for monoclonal antibody production. **Mabs**, Sep- Oct: 480-499.

Madeira, L. S. **Prospecção tecnológica através de depósitos de patentes para produção de proteínas terapêuticas de interesse brasileiro**. Rio de Janeiro, 2013. Tese (Doutorado em tecnologia de processos químicos e bioquímicos) – Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil, 2013.

Medicamentos biológicos na prática médica. **Organização AMB – Associação Médica Brasileira, Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa**. São Paulo: Interfarma, 2013. – capítulo: Biotecnologia e medicamentos

Moraes, Â. M.; Augusto, E. F. P.; Castilho, L. R. **Tecnologia do Cultivo de Células Animais: de Biofármacos a Terapia Gênica**. Capítulo 17: Anticorpos Monoclonais. 1ª. Ed. São Paulo: Roca , 2007.

Murphy, K.; Travers, P.; Walport, M. **Imunobiologia de Janeway**. 7º Edição. Editora ArtMed, 2014

Páginas de Transparência Pública. **Ministério da Transparência, Fiscalização e Controladoria-Geral da União**. Disponível em: < <http://www3.transparencia.gov.br/>>. Acessado em: 03 de jul de 2017.

Perjeta. Disponível em: <<http://www.perjeta.com/>>. Acessado em: 12 de Abril de 2017.

Pinho, M. de S. L.P.; Anticorpos monoclonais no tratamento do Câncer colorretal: fundamentos e estado atual. **Revista Brasileira Coloproct**. V.24, Nº4, Out, Dez/2004, p.382-384.

Portal Capes. **Portal de Periódicos CAPES/MEC**. Disponível em: < https://www.periodicos.capes.gov.br/?option=com_pcollection&mn=70&smn=79&cid=289> . Acessado em: 15 de jun de 2017

Portal Saude. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/>>. Acessado em: 30 de mai de 2017.

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A [a]. **Herceptin® (trastuzumab)**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2277822014&pIdAnexo=2000864> . Acessado em: 19 de Jun de 2017.

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A [b]. **Perjeta® (pertuzumab)**. Disponível em: <<https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/p/perjeta/Bula-Perjeta-Profissional.pdf>> . Acessado em: 19 de Jun de 2017

Reis CS, Landim AB, Pieroni JP. **Lições da experiência internacional e propostas para incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira**. 2011, BNDES Setorial, n. 34, p. 5-44.

Roche reports good results in 2016. **Roche**. Disponível em: <<http://www.roche.com/dam/jcr:058da003-204c-41a6-a137-1c1bb9acd06c/en/inv-update-2017-02-01-e.pdf>>. Acessado em: abr de 2017.

Santos, R. V.; Lima, P. M. G.; Nitsche, A.; Harth, F. M.; Melo, F. Y.; Akamatsu, H. T.; Lima, H. C. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. **Rev. bras. alerg. imunopatol.** Vol. 29, No 2, 2006

Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2 positive human xenograft tumor models. **Cancer Res.** 2009;69:9330-9336.

Senai. **Anticorpo monoclonal no tratamento do câncer de mama**. Disponível em: <<https://pt.slideshare.net/MarcoBenetoli/ac-monoclonal-cancerdemama>>. Acessado em: 07 de mar de 2017.

Silva, L. C. Câncer de Mama e Sofrimento Psicológico: Aspectos relacionados ao Feminino. **Psicologia em Estudo**. Maringá, v. 13, n. 2, p. 231-237, abr./jun. 2008

Surgery. Raio-X do Câncer (Estimativa de incidência 2016-2017). Disponível em: <<http://www.surgery.com.br/raio-x-do-cancer-estimativa-de-incidencia-2016-2017/>>.

Acessado em: 30 de maio de 2017.

Szvarça, R. R.; Ioshii, S. O.; Carvalho, D. R.; Sokoloski, W. F. Regras de Associação Temporal em Câncer de Mama. **Revista de Engenharia e Tecnologia**. V. 7, No. 4, Dez/2015, p. 84-90.

Tai, W.; Mahato, R.; Cheng, K. The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery. **Journal of Controlled Release**. 146 (2010) 264–275

ThermoFisher Scientific. **Immunoglobulin Structure and Classes**. Disponível em: <<https://www.thermofisher.com/us/en/home/life-science/antibodies/antibodies-learning-center/antibodies-resource-library/antibody-methods/immunoglobulin-structure-classes.html>> . Acessado em: 09 de jul de 2017

Walsh, G. Biopharmaceutical benchmarks 2014. **Nature biotechnology**, 2014, 32(10), 992- 1000.

Walsh, G. Biopharmaceutical and biotechnology medicines: an issue of nomenclature. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. 2002. 15, 135- 138.

Web of Science. **Clarivate Analytics**. Disponível em: <http://apps-webofknowledge.ez29.capes.proxy.ufrj.br/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=4C1rSv58CDgypbUeEhC&preferencesSaved=>>. Acessado em: mar de 2017.

Yamada, T. Therapeutic Monoclonal Antibodies. **Keio J Med**. 60 (2) : 37–46, June 2011.

Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. **Nat Rev Mol Cell Biol**. 2001;2:127-137.

Zhiqiang An. Monoclonal antibodies – a proven and rapidly expanding therapeutic modality for human diseases. **Protein Cell**. 2010. p. 319–330.