



An expert consensus on the recommendations for the use of biomarkers in Fabry disease



Autores:

Alessandro Burlina, Eva Brand, Derralynn Hughes, Ilkka Kantola, Johannes Krämer, Albina Nowak, Camilla Tøndel, Christoph Wanner, Marco Spada

Objetivos e Metodologia:

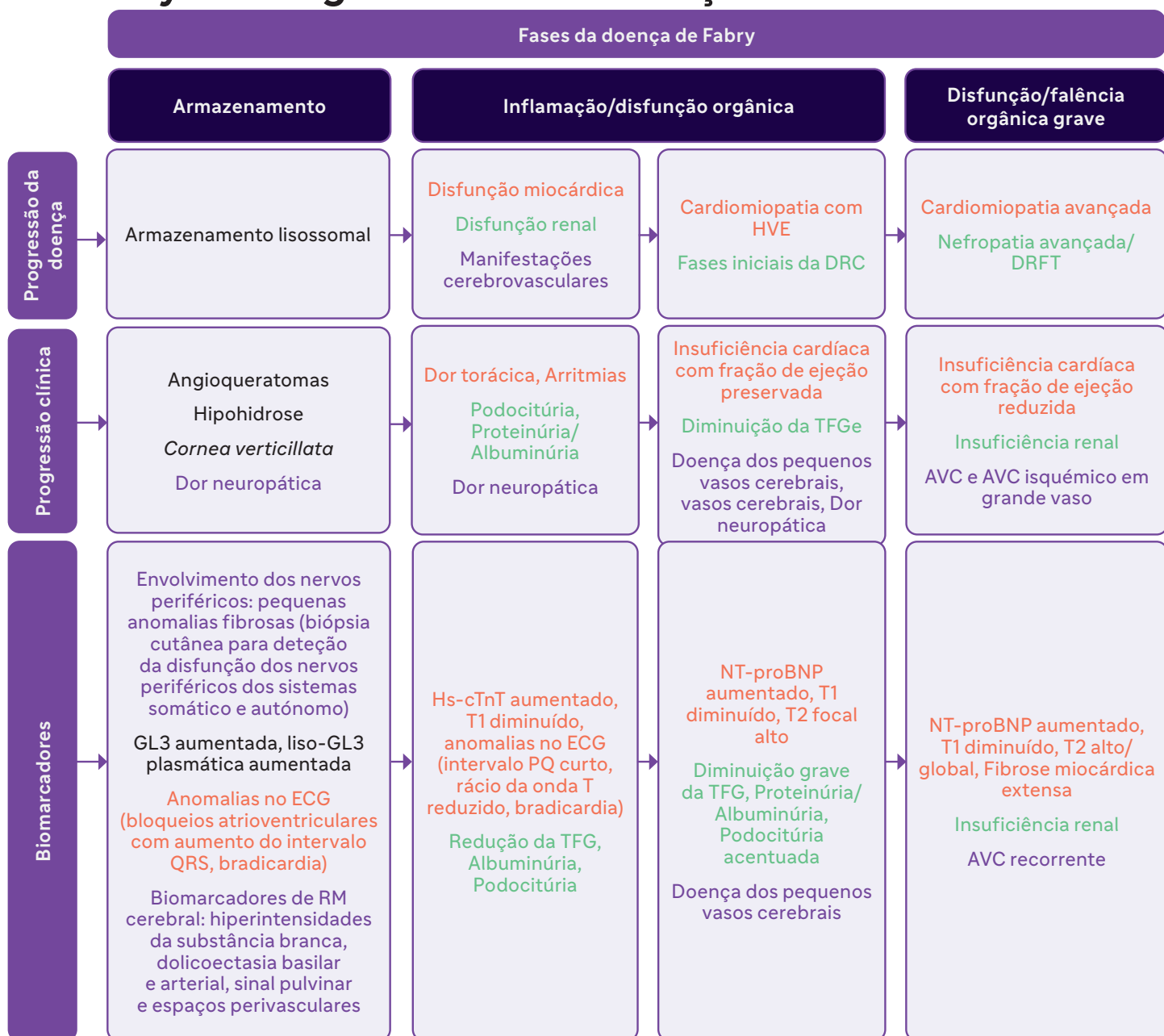
Fazer recomendações clínicas para a utilização de biomarcadores, específicos da doença de Fabry ou dos órgãos afetados, em vários tecidos e fluidos corporais, como indicadores da gravidade, da progressão e da resposta ao tratamento específico para a doença de Fabry, com base numa análise estruturada da literatura.

[Ver Artigo](#)

Descrição geral da doença de Fabry

- A doença de Fabry é uma doença rara de sobrecarga lisossomal, de hereditariedade ligada ao cromossoma X, provocada por variantes patogênicas no gene *GLA* que originam níveis inexistentes ou reduzidos da enzima α -Gal A
- A acumulação subsequente de GL3 e de liso-GL3 nos tecidos e células resulta em lesões orgânicas progressivas e em complicações que podem ser fatais
- Os homens com a variante clássica da doença de Fabry têm uma atividade inexistente ou reduzida da enzima α -Gal A e apresentam sinais e sintomas a partir do início da infância em diante, incluindo envolvimento progressivo a nível cardíaco, cerebrovascular e renal.
- Os indivíduos com um fenótipo de início tardio têm uma maior atividade residual da enzima α -Gal A, e as manifestações da doença ocorrem muitas vezes mais tarde, podendo limitar-se a um só órgão
- A identificação de biomarcadores fiáveis e validados para o diagnóstico e monitorização da progressão da doença é essencial para suportar as decisões sobre quando iniciar ou mudar de terapêutica e para ajudar a prever quaisquer eventos que possam requerer uma terapêutica específica para um órgão

Correlação dos biomarcadores na doença de Fabry com a gravidade da doença



Manifestações cardiovasculares no texto de cor laranja, manifestações renais no texto de cor verde, manifestações cerebrovasculares no texto de cor roxa e outros sintomas/manifestações da doença de Fabry no texto de cor preta. α -Gal A: α -galactosidase A; AVC: acidente vascular cerebral; DRC: doença renal crónica; DRFT: doença renal em fase terminal; ECG: electrocardiograma; GL3: globotriaosilceramida; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; hs-cTnT: troponina T de alta sensibilidade; liso-GL3: globotriaosilceramida; NT-proBNP: Péptido natriurético N-terminal do tipo pro-B; RTG: realce tardio pelo gadolínio; RM: ressonância magnética; TFG: taxa de filtração glomerular; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

Características ideais de um biomarcador para o rastreo, diagnóstico, monitorização e prognóstico da doença

Utilização prevista do biomarcador

Características ideais do biomarcador

Rastreo



- Alta especificidade
- Valores de referência conhecidos
- Valor incremental acima dos marcadores existentes
- Implicações para as intervenções terapêuticas ou de estilo de vida
- Baixo custo

Diagnóstico



- Alta sensibilidade
- Implicações terapêuticas
- Baixo custo
- Elucida a patogénese molecular da doença

Monitorização e prognóstico



- Alta especificidade
- Baixa variabilidade intraindividual
- Complementa os indicadores/modelos de prognóstico conhecidos
- Responde à terapêutica e prevê o sucesso do tratamento

O papel dos biomarcadores no rastreio, diagnóstico, monitorização e estabelecimento de um prognóstico na doença de Fabry

GL3 e liso-GL3

- Os níveis de liso-GL3 no plasma, no soro e em DBS são biomarcadores valiosos para **diagnosticar** doentes com a doença de Fabry e podem ajudar na estratificação dos fenótipos da doença
- Os níveis de liso-GL3 também podem ser úteis na **monitorização do impacto da terapêutica específica para a doença de Fabry**, em doentes com um fenótipo clássico e doentes do sexo masculino com uma doença de início tardio, mas ainda há alguma incerteza sobre se a redução dos níveis de liso-GL3 está correlacionada com a menor incidência de eventos clínicos
- Os níveis de liso-GL3 devem ser estabelecidos na **baseline** e devem voltar a ser medidos a cada 6 a 12 meses após o início do tratamento, para avaliar as alterações longitudinais

Biomarcadores cardíacos

- Em doentes do sexo masculino com a variante clássica da doença de Fabry, o envolvimento cardíaco começa cedo na infância e muitas das variantes de início tardio afetam maioritariamente o coração e manifestam-se sobretudo como HVE ou cardiomiopatia hipertrófica
- **A troponina, hs-cTnT, BNP e NT-proBNP** são importantes para a determinação do estadió da doença cardíaca na doença de Fabry
- **O ECG e as ferramentas de imagiologia cardíaca** podem ajudar na identificação atempada do envolvimento cardíaco, o que significa que estes são biomarcadores importantes a avaliar nos doentes com suspeita de doença de Fabry
- Os biomarcadores cardíacos não específicos são menos fiáveis do que os biomarcadores específicos para a doença de Fabry, tais como a liso-GL3, e estes devem ser utilizados **de forma conjunta para apoiar o diagnóstico, o tratamento e a monitorização** de doentes com a doença de Fabry

Biomarcadores renais

- **A proteinúria e a albuminúria** são biomarcadores úteis no diagnóstico e monitorização de doentes com nefropatia de Fabry; a albuminúria é um biomarcador sensível para identificar os danos glomerulares, uma complicação renal precoce
- **A diminuição da TFG** é um marcador de lesão renal avançada, sendo útil na avaliação da resposta ao tratamento e dos resultados clínicos em doentes com a doença de Fabry
- **A podocitúria** pode potencialmente suportar o diagnóstico e orientar as estratégias de tratamento
- **As biópsias renais** podem ser úteis para avaliar a extensão da acumulação de GL3 e dos danos teciduais, bem como suportar diagnósticos diferenciais

Marcadores de imunogenicidade e seroconversão

- A **presença de ADA** está associada a níveis mais elevados de liso-GL3 e a uma diminuição na TFGe
- Por conseguinte, a perda de eficácia terapêutica potencialmente observada justifica a medição dos ADA em doentes com a doença de Fabry, para orientar o ajuste do tratamento

Marcadores do SNC

- Achados da RM cerebral, tais como **hiperintensidades da substância branca e micro-hemorragias cerebrais** podem ser sinais da doença de Fabry e potencialmente suportar o diagnóstico
- **A dolicoectasia da artéria basilar** pode também ser um marcador neuroradiológico precoce em doentes com a doença de Fabry
- Um estudo observou uma correlação entre a duração da TSE e o diâmetro da artéria basilar, mas é necessário mais investigação para validá-lo como marcador de eficácia terapêutica

α-Gal A: α-galactosidase A; **ADA:** anticorpo antifármaco; **DBS:** teste em gota de sangue seco; **GL3:** globotriaosilceramida; **HVE:** hipertrofia ventricular esquerda; **hs-cTnT:** troponina cardíaca T de alta sensibilidade; **liso-GL3:** globotriaosilesfingosina; **NT-proBNP:** Péptido natriurético N-terminal do tipo pro-B; **PNB:** Péptido natriurético do tipo B; **RM:** ressonância magnética; **SNC:** sistema nervoso central; **TFG:** taxa de filtração glomerular; **TFGe:** taxa de filtração glomerular estimada; **TSE:** terapêutica de substituição enzimática.

Principais recomendações para a aplicação prática de biomarcadores, específicos de órgão ou de doença de Fabry, na prática clínica

Biomarcador	Aplicação	Recomendações
GL3 no plasma	<ul style="list-style-type: none"> Pouco utilizado na prática clínica 	<ul style="list-style-type: none"> Não recomendado, substituir por liso-GL3
Liso-GL3 no plasma e/ou em DBS	<ul style="list-style-type: none"> No diagnóstico e seguimento de doentes com a variante clássica da doença de Fabry, independentemente da idade e do sexo do doente Avaliação de doentes do sexo masculino com a variante clássica da doença de Fabry para monitorização da resposta farmacodinâmica ao tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> Apoio na estratificação de fenótipos associados a variantes patogénicas Todos os doentes com a variante clássica da doença de Fabry devem ser monitorizados no início do tratamento e a cada 6 a 12 meses daí em diante. Se houver mudança de tratamento de TSE para migalastate, monitorizar a cada 6 meses. Uma redução inconsistente durante a TSE pode indicar a formação de anticorpos neutralizantes Há pouca evidência de benefício quanto à previsão de eventos clínicos, após a mudança do tipo de TSE
Liso-GL3 urinário	<ul style="list-style-type: none"> Não utilizado na prática clínica 	<ul style="list-style-type: none"> Não recomendado
Troponina, hs cTnT e NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> Analisar sistematicamente no diagnóstico e seguimento de qualquer doente 	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar em todos os doentes no início do tratamento e, depois disso, pelo menos anualmente De acordo com a terapêutica geral - falta de evidência de um papel específico na doença de Fabry
Albuminúria	<ul style="list-style-type: none"> No diagnóstico e seguimento de doentes 	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar em todos os doentes no início do tratamento e, depois disso, pelo menos anualmente Avaliar a necessidade de terapêutica antiproteinúrica e de estratificação de risco
Creatinina sérica	<ul style="list-style-type: none"> No diagnóstico e seguimento de doentes 	<ul style="list-style-type: none"> Em todos os doentes, no início do tratamento e, depois disso, pelo menos anualmente (dependendo da fase da DRC) Monitorizar a função renal
Podocitúria	<ul style="list-style-type: none"> Não utilizado habitualmente, pois apenas está disponível em centros especializados 	<ul style="list-style-type: none"> Não recomendado
TFGe (equação CKD-EPI)	<ul style="list-style-type: none"> No diagnóstico e seguimento de doentes 	<ul style="list-style-type: none"> Em todos os doentes, no início do tratamento e, depois disso, pelo menos anualmente (dependendo da fase da DRC) Monitorizar a função renal
ADA e inibição da atividade da α -Gal A	<ul style="list-style-type: none"> No seguimento de doentes do sexo masculino 	<ul style="list-style-type: none"> Em todos os doentes do sexo masculino, no início do tratamento e, depois disso, pelo menos anualmente
ECG	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico e monitorização 	<ul style="list-style-type: none"> Anualmente e conforme indicação clínica
RM cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> No diagnóstico e seguimento de doentes 	<ul style="list-style-type: none"> RM com gadolínio: regularmente (intervalo superior a 2 anos) ou quando a progressão clínica da doença é evidente RM com mapeamento de T1: utilizada como ferramenta de investigação
RM cerebral	<ul style="list-style-type: none"> No diagnóstico e seguimento de doentes 	<ul style="list-style-type: none"> Regularmente (a cada 3 anos) ou quando clinicamente necessário

ADA: anticorpos antifármaco; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; DBS: teste em gota de sangue seco; DF: Doença de Fabry; DRC: doença renal crónica; ECG: electrocardiograma; GL3: globotriaosilceramida; hs-cTnT: troponina cardíaca T de alta sensibilidade; liso-GL3: globotriaosilceramida; NT-proBNP: Péptido natriurético N-terminal do tipo Pro-B; RM: ressonância magnética; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; TSE: terapêutica de substituição enzimática.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

NOME DO MEDICAMENTO

Fabrazyme 35 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Fabrazyme 5 mg pó para concentrado para solução para perfusão

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fabrazyme 35 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de Fabrazyme contém um valor nominal de 35 mg de agalsidase beta. Após reconstituição, em 7,2 ml de água para preparações injetáveis cada frasco para injetáveis de Fabrazyme contém 5 mg/ml (35 mg/7 ml) de agalsidase beta. A solução reconstituída tem de ser diluída posteriormente (ver secção 6.6 do RCM completo).

Fabrazyme 5 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de Fabrazyme contém um valor nominal de 5 mg de agalsidase beta. Após reconstituição, em 1,1 ml de água para preparações injetáveis cada frasco para injetáveis de Fabrazyme contém 5 mg/ml de agalsidase beta. A solução reconstituída tem de ser diluída posteriormente (ver secção 6.6 do RCM completo).

A agalsidase beta é uma forma recombinante da α -galactosidase A humana e é produzida por tecnologia de ADN recombinante utilizando uma cultura de células de mamífero de ovário de Hamster Chinês (CHO). A sequência de aminoácidos da forma recombinante, assim como a sequência nucleotídica que a codificou, são idênticas à forma natural da α -galactosidase A.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1 do RCM completo.

FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Liofilizado ou pó, branco ou quase branco.

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Indicações terapêuticas

Fabrazyme está indicado para a terapêutica de substituição enzimática prolongada em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Fabry (deficiência da α -galactosidase A).

Fabrazyme é indicado em adultos, adolescentes e crianças com mais de 8 anos de idade.

Posologia e modo de administração

O tratamento com Fabrazyme deve ser efetuado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento e cuidados de doentes com a doença de Fabry ou com outras doenças metabólicas hereditárias.

Posologia

A dose recomendada de Fabrazyme é de 1 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez cada 2 semanas sob a forma de uma perfusão intravenosa.

Pode considerar-se a perfusão de Fabrazyme em casa, no caso de os doentes apresentarem boa tolerância às perfusões. A decisão de iniciar a perfusão em casa deve ser tomada após avaliação e recomendação do médico responsável pelo tratamento. Os doentes que manifestem reações adversas, durante a perfusão em casa, devem interromper imediatamente o processo de perfusão e procurar ajuda de um profissional de saúde. As perfusões subsequentes podem ter de ser administradas sob vigilância clínica. A dose e a taxa de perfusão devem permanecer constantes durante o período de perfusão em casa e não serem alteradas sem a supervisão de um profissional de saúde.

Populações especiais

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso hepático.

Idosos

A segurança e a eficácia de Fabrazyme não foram estabelecidas em doentes com mais de 65 anos e, presentemente, não se pode recomendar um regime posológico nestes doentes.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Fabrazyme ainda não foram estabelecidas em crianças entre os 0 e os 7 anos. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2 do RCM completo, mas não se pode recomendar um regime posológico em crianças entre os 5 e os 7 anos. Não há dados disponíveis em crianças entre os 0 e os 4 anos.

Não são necessários ajustamentos da dose para crianças entre os 8 e os 16 anos.

Para doentes com peso < 30 kg, a taxa de perfusão máxima deve manter-se a 0,25 mg/min (15 mg/hora).

Modo de administração

Fabrazyme deve ser administrado por perfusão intravenosa (IV).

O ritmo inicial de perfusão IV não deve ser superior a 0,25 mg/min (15 mg/hora). A taxa de perfusão pode ser diminuída em caso de reações associadas à perfusão. Depois da tolerância do doente estar bem estabelecida, o ritmo de perfusão pode ser aumentado em incrementos de 0,05 a 0,083 mg/min (aumentos de 3 a 5 mg/hora) em cada perfusão subsequente.

Em ensaios clínicos com doentes clássicos, a taxa de perfusão foi aumentada progressivamente para atingir uma duração mínima de 2 horas. Este objetivo foi atingido após 8 perfusões iniciais a 0,25 mg/min (15 mg/hora), sem quaisquer RAPs, alteração na taxa de perfusão ou interrupção da mesma. Foi permitida uma nova redução do tempo de perfusão para 1,5 horas para os doentes sem novas RAPs durante as últimas 10 perfusões ou sem efeitos indesejáveis graves notificados nas últimas 5 perfusões. Cada aumento de 0,083 mg/min (~5 mg/hora) da taxa de perfusão foi mantido por 3 perfusões consecutivas, sem quaisquer RAPs novas, alteração na taxa de perfusão ou interrupção da mesma, antes dos aumentos subsequentes da taxa.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6 do RCM completo.

Contraindicações

Hipersensibilidade com risco de vida (reação anafilática) à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. do RCM completo.

Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Sendo a agalsidase beta (r-hαGAL) uma proteína recombinante, prevê-se que doentes com atividade enzimática residual escassa ou ausente desenvolvam anticorpos IgG. Os doentes com anticorpos à r-hαGAL têm mais probabilidade de manifestar reações

associadas à perfusão (RAP). Os casos de reações de hipersensibilidade imediata (Tipo 1) foram notificados num número reduzido de doentes.

As reações adversas muito frequentes incluem arrepios, pirexia, sensação de frio, náuseas, vômitos, cefaleias e parestesias. Sessenta e sete por cento (67%) dos doentes manifestaram, pelo menos, uma reação associada à perfusão. No período pós-comercialização foram notificadas reações anafiláticas.

Tabela com lista de reações adversas

As reações adversas notificadas nos ensaios clínicos com um total de 168 doentes (154 homens e 14 mulheres) tratados com Fabrazyme administrado numa dose de 1 mg/kg a cada duas semanas, com um mínimo de uma perfusão durante um máximo de 5 anos, estão indicadas por Classe de Sistemas de Órgãos e frequência (muito frequentes: ≥ 1/10, frequentes: ≥ 1/100 a < 1/10 e pouco frequentes: ≥ 1/1000 a < 1/100) no quadro abaixo. A ocorrência de uma reação adversa num único doente é definida como pouco frequente face ao número relativamente reduzido de doentes tratados. As reações adversas notificadas apenas durante o período após a introdução no mercado estão também incluídas na tabela abaixo na categoria de frequência “desconhecida” (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas, na sua maioria, tiveram uma gravidade ligeira a moderada.

Incidência de reações adversas com o tratamento com Fabrazyme

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações	-	Nasofaringite	Rinite	-
Doenças do sistema imunitário	-	-	-	Reação anafilactóide
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, parestesia	Tonturas, sonolência, hipoestesia, sensação de queimadura, letargia, síncope	Hiperestesia, tremores	
Afeções oculares	-	Lacrimação aumentada	Prurido ocular, hiperemia ocular	-
Afeções do ouvido e do labirinto	-	Zumbidos, vertigens	Inchaço auricular, dores no ouvido	-
Cardiopatias	-	Taquicardia, bradicardia, palpitações	Bradicardia sinusal	-
Vasculopatias	-	Rubor, hipertensão, palidez, hipotensão, afrontamentos	Frio nas extremidades	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	-	Dispneia, congestão nasal, aperto da garganta, tosse, sibilos, dispneia exacerbada	Broncospasmo, dor faringolaringeal, rinorreia, taquipneia, congestão do trato respiratório superior	Hipóxia

Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos	Dores abdominais, dor abdominal superior, desconforto abdominal, desconforto no estômago, hipoestesia oral, diarreia	Dispepsia, disfagia	-
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	-	Prurido, urticária, erupção cutânea, eritema, prurido generalizado, edema angioneurótico, <i>rash</i> máculo-papular, face inchada	Livedo reticular, <i>rash</i> eritematoso, <i>rash</i> pruriginoso, descoloração da pele, desconforto na pele	Vasculite leucocitoclástica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	-	Dores nas extremidades, mialgias, lombalgias, espasmos musculares, artralgias, tensão muscular, rigidez musculoesquelética	Dor musculoesquelética	-
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Arrepios, febre, sensação de frio	Fadiga, opressão no peito, sensação de calor, edema das extremidades, dor, astenia, dor torácica, edema da face, hipertermia	Sensação de alteração da temperatura, estado gripal, dor no local da perfusão, reação no local da perfusão, trombose no local de injeção, mal-estar, edema	-
Exames complementares de diagnóstico	-	-	-	Diminuição da saturação de oxigénio

Para o propósito desta tabela, define-se $\geq 1\%$ como sendo reações que ocorrem em 2 ou mais doentes. A terminologia das reações adversas baseia-se no Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações associadas à perfusão

As reações associadas à perfusão consistiram mais frequentemente em febre e arrepios. Os sintomas adicionais incluíram dispneia ligeira ou moderada, hipóxia (diminuição da saturação de oxigénio), sensação de aperto na garganta, desconforto no peito, rubor, prurido, urticária, edema da face, edema angioneurótico, rinite, constrição brônquica, taquipneia, sibilos ligeiros a moderados; hipertensão, hipotensão, taquicardia, palpitações moderadas; dor abdominal, náuseas, vômitos; dor relacionada com a perfusão incluindo dor nas extremidades, mialgias e cefaleias.

As reações associadas com a perfusão resolveram-se com a redução da velocidade da perfusão, juntamente com a administração de anti-inflamatórios não esteróides, anti-histamínicos e/ou corticosteroides. Sessenta e sete por cento (67%) dos doentes tiveram pelo menos uma reação associada com a perfusão. A frequência das reações diminuiu com o tempo. A maioria destas reações pode ser atribuída à formação de anticorpos IgG e/ou à ativação do complemento. Demonstrou-se a presença de anticorpos IgE num número limitado de doentes (ver secção 4.4 do RCM completo).

População pediátrica

A informação limitada dos ensaios clínicos sugere que o perfil de segurança do tratamento com Fabrazyme em doentes pediátricos entre os 5 e os 7 de idade, tratados tanto com 0,5 mg/kg a cada 2 semanas ou com 1,0 mg/kg a cada 4 semanas é semelhante aos doentes (com mais de 7 anos de idade) tratados com 1,0 mg/kg a cada 2 semanas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa, Tel: +351 21 798 73 73, Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita),
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Maio 2023

Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita

Para mais informações, contactar o Representante Local do Titular da AIM.

The Sanofi logo is displayed in a white, lowercase, sans-serif font. It is centered on a dark purple background. Above and below the logo are two small, solid purple circles. To the left of the logo, there is a white left-pointing chevron symbol.

sanofi

Referência:

Burlina A, Brand E, et al. An expert consensus on the recommendations for the use of biomarkers in Fabry disease. Mol Genet Metab. 2023

Jun;139(2):107585 - é um artigo científico que está ao abrigo da licença de utilização

Creative Commons CC BY 4.0 DEED (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Não foram feitas alterações à publicação original.

SANOFI - Produtos Farmacêuticos, Lda. Sede Social e Morada:

Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244
Porto Salvo - Portugal.

Tel.: +351 213 589 400 Pessoa Colectiva nº 500 134 960.
Capital Social €26.815.015,00