

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA ARTRITE REUMATOIDE DISPONIBILIZADOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Elis Regina de Souza Vieira¹ Nathalia Serafim dos Santos² Thais Hora Paulino Estanagel²
Flávio Gobbi Shiraishi² Ricardo Silveira Leite² Diogo Antonio Morato Mastrococco Filho³ Edson
Hideaki Yoshida²

¹Graduanda do Curso de Farmácia do Centro Universitário Sudoeste Paulista– Itapetininga/SP;

²Docente do Centro Universitário Sudoeste Paulista – Itapetininga/SP;

³Docente do Instituto Itapetiningano de Ensino Superior – Itapetininga/SP.

RESUMO

A doença autoimune artrite reumatoide (AR) afeta as articulações, que se tornam hipersensíveis, edemaciadas, quentes e dolorosas. O tratamento é feito com várias classes de medicamentos, e os principais são os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos e biológicos, que agem alterando a evolução da doença e impedem novos focos de inflamação. O estudo tem por objetivo identificar a importância dos medicamentos biológicos para artrite reumatoide disponíveis no SUS, identificando as vantagens e desvantagens de sua inclusão. O método utilizado foi a revisão de literatura, onde foi feito um levantamento bibliográfico no período de fevereiro a setembro de 2018, usando livros didáticos, artigos científicos, informativos do Ministério da Saúde, leis e portarias, todos com publicação entre 2012 e 2018. Os medicamentos biológicos são produzidos a partir de fluidos biológicos e/ou tecidos de origem animal, ou seja, através de células vivas. Eles precisam de um processo delicado de produção para serem utilizados e esse tipo de processo requer cuidados especiais para garantia da qualidade. Quando entram no organismo humano correm o risco de serem rejeitados, podendo causar uma intolerância pequena, alergia, hipersensibilidade ou até uma reação fatal. Todos os MMCDs devem ter seu uso a longo prazo controlado, por serem tóxicos ao organismo. Deve haver uma rotina de exames laboratoriais para evitar toxicidade grave, pois é comum esses tratamentos causarem distúrbios sanguíneos, como supressão da medula óssea. Devido a esses detalhes, a produção desses medicamentos se torna muito cara e o investimento nos laboratórios para sua produção é ainda maior. No Brasil, o investimento em pesquisa e produção de medicamentos tem aumentado, porém nem todos os novos medicamentos são acessíveis a todas as pessoas. Os investimentos para produção nacional trazem uma economia para o país, já que o gasto com importação era muito maior. A pesquisa mostra que incidência da AR é alta e a procura por um tratamento, especialmente do SUS, é muito grande. Mas o investimento, numa forma de deixar o tratamento mais acessível, é pequena. Os pacientes dependem mensalmente do fornecimento dos medicamentos pelo Componente Especializado, porém o fato de estarem inserindo novos medicamentos para tratamentos de doenças de alta incidência já mostra o quanto a preocupação com a saúde do país tem avançado.

Palavra-chave: Artrite reumatoide. Tratamento Farmacológico. Assistência Farmacêutica. Medicamentos Biológicos.

INTRODUÇÃO

Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica e degenerativa que afeta as articulações das mãos, pés, joelhos, tornozelos, ombros e cotovelos. É uma doença multifatorial, mas o fator genético é de grande importância. (CASTRO-SANTOS; DIAZ-PENA, 2016). O processo inflamatório atinge a cartilagem e libera no local quimiocinas que atraem neutrófilos que se acumulam no líquido sinovial, amplificando o derrame articular. As articulações acometidas pela inflamação tornam-se hipersensíveis, edemaciadas, quentes e dolorosas. Com a evolução da patologia o paciente começa a apresentar rigidez articular após um período prolongado de repouso, assim como fraqueza e atrofia muscular, que são as principais queixas dos pacientes com AR (CARVALHO, 2016).

O percentual da população mundial acometida pela AR está entre 0,5% e 1%, sendo que no Brasil são cerca de duas milhões de pessoas atingidas por esta doença. Não existe uma faixa etária específica em que essa doença possa aparecer, porém existe maior incidência entre 30 a 50 anos. Atinge principalmente o sexo feminino, três vezes mais que o masculino, o que sugere, segundo algumas estatísticas, que a doença tenha influência de fatores hormonais (CRF-SP, 2013; SCHEINBERG, 2015; PERES, 2016).

O recente estudo de Gomes e colaboradores (2017) mostrou que as internações relacionadas a AR, em Santa Catarina, diminuíram cerca de 36% no período estudado, de 1996 a 2009, devido ao início da dispensação de medicamentos para o tratamento desta doença. Porém, os gastos aumentaram, já que a maioria dos novos medicamentos inseridos no tratamento público são de custo elevado. O tratamento para a AR é de longa duração e alto custo. O uso medicamentoso deve ser iniciado o quanto antes, para evitar a formação de erosões ósseas e possíveis limitações funcionais. Há estudos que mostram a eficiência do tratamento quando ele é iniciado nos primeiros 12 meses da doença, pois ele minimiza a sua progressão (PERES, 2016).

Os medicamentos que se destacam são os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs), ou então, drogas modificadoras do curso da doença (DMCD), ou em inglês disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD), que agem alterando a evolução da doença e impedem novos focos de inflamação, tentando manter a remissão da mesma (BRATS, 2012; FERNANDES, 2015). Eles podem ser sintéticos ou biológicos. Os medicamentos biológicos se diferenciam dos sintéticos, por serem produzidos por biossíntese em células vivas. Existe uma diversidade de tipos sendo utilizados, como hormônios, fatores de crescimento e de diferenciação celular, anticoagulantes e anticorpos monoclonais, muito usados em tratamento de câncer e doenças autoimunes. Os medicamentos biológicos indicados para AR são os anticorpos monoclonais. Eles são produzidos a partir de um clone de linfócitos, e podem ser conduzidos a qualquer alvo molecular, pois são produzidos especificamente para aquela função. Costumam receber o sufixo – mabe, que vem do inglês – mab: monoclonal antibody (INTERFARMA, 2012).

No Brasil, são utilizados oito MMCDs biológicos: abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe. Também são utilizados os MMCDs sintéticos como o MTX, sulfassalazina, hidroxicloroquina, cloroquina e leflunomida. Os agentes biológicos são mais indicados, pois atuam em alvos específicos diretamente envolvidos no processo inflamatório, o que leva a melhora dos sinais e sintomas, e desacelera o processo de destruição articular (CARVALHO, 2016; SCHEINBERG, 2015).

Este estudo tem como objetivo identificar a importância dos medicamentos biológicos para artrite reumatoide disponíveis no SUS através do Componente Especializado da Atenção Farmacêutica, identificando as vantagens e desvantagens de sua utilização.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão de literatura. Para realizá-lo foi feito um levantamento bibliográfico no período de fevereiro a setembro de 2018, usando livros publicados entre 2012 e 2018 da biblioteca da Faculdade Sudoeste Paulista (FSP) Unidade de Itapetininga, e artigos científicos recuperados das bases de dados Scielo, PubMed e BVS. Foram incluídos artigos publicados também entre 2012 e 2018, e os descritores utilizados foram: artrite reumatoide, tratamento farmacológico, assistência farmacêutica e medicamentos biológicos. Os artigos foram selecionados de acordo com o assunto abordado. Aqueles que não tinham relação com o tema, foram descartados. Foram utilizados artigos em português e inglês, e também livros didáticos, informativos do Ministério da Saúde, leis e portarias publicados por órgãos governamentais.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Por muito tempo o tratamento para AR era o mesmo e sem muitas opções. Houve um grande avanço quando os MMCDs biológicos foram desenvolvidos, porém sua segurança a longo prazo ainda está em estudo (MOTA et al., 2012). Eles são produzidos a partir de fluidos biológicos e/ou tecidos de origem animal, ou seja, através de células vivas. Eles precisam ser purificados para serem utilizados e esse tipo de processo requer cuidados especiais para garantia da qualidade. O geneticista, Dr. Roberto Araújo, afirma que no Brasil a legislação é uma das mais rígidas e avançadas quanto ao controle de qualidade de medicamentos, porém ainda há dúvidas quanto aos testes necessários para garantir a qualidade, segurança e eficácia, devido às características diversificadas e específicas dos produtos biológicos (PHARMACIA BRASILEIRA, 2012).

Os medicamentos biológicos são constituídos de macromoléculas, e quando entram no organismo humano correm o risco de serem rejeitados como um corpo estranho, podendo causar uma intolerância pequena, alergia, hipersensibilidade ou até uma reação fatal. O corpo pode desenvolver anticorpos contra o medicamento e causar perda ou aumento da eficácia, ou então eventos adversos, pela diminuição da eliminação do medicamento. Isso pode ser decorrente de impurezas ou contaminantes vindos do processo de fabricação ou acondicionamento do produto. Por isso é importante que haja um cuidadoso

controle de qualidade e avaliação da imunogenicidade durante o desenvolvimento destes produtos (PFIZER, 2014).

Além dos medicamentos biológicos, outros também são utilizados no tratamento de AR, como o MTX, que é um MMCD sintético e é considerado fármaco padrão neste tratamento. A associação entre MMCD sintético e biológico é muito comum, porém há um grande risco de toxicidade, pois eles possuem muitos efeitos colaterais, como anemia, neutropenia, náuseas, vômitos e elevação de enzimas hepáticas. Já a associação entre os medicamentos biológicos não deve ser utilizada, devido ao grande risco de infecções, pois agem diminuindo a resposta imune do paciente (MOTA et al., 2012; CRF-SP, 2013). Todos os MMCDs devem ter seu uso a longo prazo controlado, por serem tóxicos ao organismo. O médico deve observar se há efeitos adversos graves ou se o medicamento não traz o benefício esperado, e em seis meses de tratamento, o fármaco deve ser substituído por outro. Deve haver uma rotina de exames laboratoriais para evitar toxicidade grave, pois é comum esses tratamentos causarem distúrbios sanguíneos, como supressão da medula óssea (CRF-SP, 2013).

O Quadro 1 mostra os MMCDs biológicos, seus mecanismos de ação e vias de administração.

Quadro 1: MMCDs Biológicos e seus mecanismos de ação.

Princípio Ativo	Mecanismo de Ação	Classe	Via
Abatacepte	Inibe a ativação dos linfócitos T.	proteína de fusão	IV, SC
Adalimumabe	Inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α).	anticorpo humano	SC
Certolizumabe pegol	Inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α).	fragmento de um anticorpo	SC
Etanercepte	Inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α).	proteína de fusão	SC
Golimumabe	Inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α).	anticorpo monoclonal humano	SC
Infliximabe	Inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α).	anticorpo monoclonal	IV
Rituximabe	Provoca a destruição dos linfócitos B, ao se ligar aos marcadores CD20 na superfície dessas células.	anticorpo monoclonal	IV
Tocilizumabe	Inibe a sinalização mediada pelos receptores de interleucina-6 (IL-6).	anticorpo monoclonal	IV

Fonte: BRATS, 2012; CONITEC, 2012; PERES, 2016.

Os medicamentos biológicos indicados para AR têm algumas especificações, como por exemplo, o abatacepte e tocilizumabe, que são indicados após o tratamento já ter sido iniciado com algum anti-TNF (fator de necrose tumoral) e a resposta não ter sido adequada. E o rituximabe, devido ao seu mecanismo de ação mais agressivo, só é indicado em combinação com MTX para pessoas que tiveram resposta inadequada ou intolerância a outras terapias com anti-TNF (CONITEC, 2012). O fator de necrose tumoral é um grupo de citocinas que leva

células à morte por apoptose, e estimula o processo inflamatório. A sua neutralização bloqueia a produção de outras substâncias inflamatórias e dessa forma age auxiliando na recuperação e tratamento desta doença. O etanercepte, por exemplo, age capturando o TNF em excesso, impedindo sua interação com o receptor natural e bloqueando seus efeitos (PFIZER, 2014).

A escolha do tratamento pode ser influenciada pela região em que o paciente se encontra e suas características sociais e educacionais. Como todos os medicamentos biológicos são utilizados de forma injetável, pois são inativados pelas enzimas digestivas, o prescritor deve avaliar as dificuldades de aplicação destes medicamentos. No ato da dispensação, os profissionais devem orientar os pacientes sobre o acondicionamento e aplicação, para evitar perda de eficácia do tratamento (MOTA et al., 2012).

O processo de produção destes medicamentos é muito delicado, pois são muitas variáveis que devem ser controladas, desde o meio de cultura, fatores de crescimento, concentrações adequadas de glicose, aminoácidos, e também fatores físico-químicos, temperatura, pressão, pH, oxigênio, etc. Uma pequena alteração em qualquer etapa de produção pode modificar o produto final, e se falando de um medicamento, uma simples mudança pode alterar sua função no organismo (PFIZER, 2014).

A análise dos medicamentos biológicos é diferente dos medicamentos sintéticos, pois não são feitos por análises químicas convencionais, são feitos ensaios bioquímicos, imunológicos e, também, ensaios biológicos “in vivo” para avaliar sua atividade. Portanto, os testes de equivalência entre dois medicamentos biológicos não são simples, e como podem ocorrer diferenças no processo produtivo, é ainda mais difícil garantir a eficácia do produto, pois não há métodos analíticos disponíveis atualmente. A segurança e eficácia do produto biológico é impossível sem a realização de testes clínicos (ANVISA, 2017). Os biossimilares ainda não podem ser considerados idênticos aos biológicos, como os genéricos são dos medicamentos referência. O processo de desenvolvimentos e testes acontece de forma lenta, de cinco à oito anos mais ou menos, e muitos médicos são contra a intercambialidade destes medicamentos pela falta de evidências (PFIZER, 2014; MÜLLER, 2018).

Devido a esses detalhes, a produção desses medicamentos se torna muito cara e o investimento nos laboratórios para sua produção é ainda maior. Os investimentos em novas pesquisas na área da saúde têm aumentado, e o foco principal tem sido o desenvolvimento na indústria farmacêutica. Alguns dados coletados em 2012 mostram que os medicamentos biológicos representavam menos de 20% do mercado total, porcentagem que estava em crescimento, com a estimativa de aumento de 80% até 2015 (INTERFARMA, 2012). O Quadro 2 mostra o preço dos medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento de AR e o custo anual por paciente.

Quadro 2: Preço dos medicamentos biológicos para AR e gasto anual.

Princípio Ativo e apresentação	Posologia	Preço do fabricante	Gasto anual por paciente
--------------------------------	-----------	---------------------	--------------------------

Abatacepte	750mg (< 100 Kg) ou 1000mg (> 100 Kg) a cada 4 semanas	4.562,73	54.752,76
Adalimumabe	40mg a cada 2 semanas	6.300,80	75.609,60
Certolizumabe pegol	200mg a cada 2 semanas	4.788,04	57.456,48
Etanercepte	50mg/semana	1.954,62	23.455,44
Golimumabe	50mg/mês (< 100kg); 100mg/mês (> 100 Kg)	3.039,71	36.476,52
Infliximabe	3mg/Kg a cada 8 semanas	3.152,80	37.833,60
Rituximabe 10mg/ml 50ml	Máximo de 2.000 mg a cada 6 meses	6.547,79	26.191,16
Tocilizumabe	8mg/Kg a cada 4 semanas (dose de manutenção)	1.290,81	46.469,16

Fonte: CONITEC, 2012; ANVISA, 2018.

No final de 2016, o Ministério da Saúde anunciou um investimento de cerca de R\$ 443 milhões por ano para produção de cinco medicamentos biológicos. Anunciaram as novas Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), parcerias com laboratórios públicos e sete privados com o objetivo de diminuir o custo dos medicamentos e incentivar a produção nacional. Esses medicamentos biológicos, que já são distribuídos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), representam apenas 4% da quantidade distribuída e 51% do orçamento da compra (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

O Brasil tem um centro para produção de medicamentos biológicos desde o final de 2016. É o Centro Henrique Penna, que está ligado ao Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos, no Rio de Janeiro (RJ). Ele foi construído com uma infraestrutura laboratorial e equipamentos para o desenvolvimento de novos produtos como vacinas e medicamentos biológicos. O ministro da saúde na época da inauguração, Ricardo Barros, afirmou que com o tempo, o país conseguiria economizar mais de R\$ 2 bilhões, pois não iria mais ter que importar alguns medicamentos, que estariam sendo produzidos no país e seriam adquiridos por um preço bem mais acessível (BOGAZ, 2016).

A revista Facto (2017) publicou uma matéria relatando que o Centro Henrique Penna já começava a mostrar resultados para a saúde pública, aumentando a produção de reativos para diagnóstico, além do investimento na produção de biofármacos, e uma parceria com o Bio-Manguinhos para desenvolverem uma vacina de febre amarela inativada. Porém não foram encontrados dados da produção já ativa deste laboratório atualmente.

Dados de 2018 do Ministério da Saúde dizem que vários laboratórios estão sendo analisados, iniciando os projetos ou em fase de aquisição de medicamentos. Novos acordos foram feitos e há um prazo de cinco anos para início da produção nacional de 29 produtos sintéticos e 8 biológicos. Esse investimento trará para o país uma economia de cerca de 7,44 bilhões de reais. São cinco laboratórios públicos que fazem parte deste projeto: Bahiafarma, Funed, Fiocruz/Biomanguinhos, Tecpar e Instituto Butantan. E os medicamentos

que serão produzidos são: Insulina, Adalimumabe, Bevacizumabe, Etanercepte, Trastuzumabe, Infliximabe e Rituximabe (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

CONCLUSÃO

A pesquisa mostra que a incidência da AR é alta e a procura por um tratamento, especialmente no SUS, é muito grande. Confirmou-se que os MMCDs biológicos são os medicamentos com maior eficácia no tratamento de AR, mas os efeitos colaterais dependem muito do organismo de cada paciente. Uma das vantagens é o mecanismo de ação mais específico, mas entre as desvantagens estão o alto custo, as formas de aplicação e a possibilidade de causar reações de hipersensibilidade.

No Brasil, o investimento em pesquisa e produção de medicamentos tem aumentado, com o objetivo principal de trazer uma economia para o país, já que o gasto com importação é muito maior. Por mais que os medicamentos biológicos estejam sendo incluídos nos tratamentos realizados no SUS, eles só podem ser liberados pela CEAF, com a apresentação dos exames e da documentação exigida, devido ao alto custo. O investimento, numa forma de deixar o tratamento mais acessível, ainda é pequeno, porém o fato de existir inserção de novos medicamentos para tratamentos de doenças de alta incidência, já mostra o quanto a preocupação com a saúde pública do país tem avançado.