

A SEGURANÇA E EFICÁCIA DO USO DE SINTÉTICOS ALVO-ESPECÍFICOS EM DOENÇAS AUTOIMUNES: EVOLUÇÃO NO TRATAMENTO COM BASE EM TERAPIAS SUPERIORES

THE SAFETY AND EFFICACY OF THE USE OF TARGET-SPECIFIC SYNTHETICS IN AUTOIMMUNE DISEASES: EVOLUTION IN TREATMENT BASED ON SUPERIOR THERAPIES

¹CAETANO, Italo Gabriel de Araújo; ²OBRELLI-NETO, Paulo Roque

¹Discente do Curso de Farmácia
Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-UNIFIO

²Docente do Curso de Farmácia
Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-UNIFIO

RESUMO

As doenças autoimunes, como artrite reumatoide, são patologias crônicas e inflamatórias, que podem ser tratadas com medicamentos moduladores do curso da doença sintéticos alvo-específicos (MMCDsae). Sobre esses medicamentos foram desenvolvidos diversos estudos nos últimos anos, e seus benefícios no controle de doenças têm proporcionado um aumento da qualidade de vida a esses pacientes. Dessa forma, esse trabalho tem como objetivo a comparação da terapia medicamentosa de MMCDsae com outras classes em doenças autoimunes. Foi realizada uma revisão narrativa de literatura sobre estudos randomizados, duplo cego ou em fase três que compararam a terapia dos MMCDsae com outras classes como sintéticos e biológicos. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados: Scielo, Lilacs e BVS, entre outros. No cuidado de doenças autoimunes a revisão da terapia tem como foco sua efetividade e segurança. Os sintéticos e imunobiológicos comprovadamente reduzem a chance desses pacientes evoluírem para perda funcional por alteração estrutural articular. E as novas tecnologias (Sintéticos alvo-específicos) foram superiores ao tratamento tradicional e contribuíram para diminuir a incapacidade dos pacientes e proporcionar maior qualidade de vida em pacientes refratários. Portanto com a correta adesão pode diminuir a progressão da doença e aumentar a qualidade de vida dos pacientes. Por isso estudos recentes buscam demonstrar que o tratamento pode ser seguro e eficaz, desde que haja um acompanhamento com realização de exames e avaliação clínica.

Palavras-chave: Sintético Alvo-Específico; Terapia Medicamentosa; Segurança; Estudos Randomizados; Acompanhamento Farmacêutico.

ABSTRACT

Autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis, are chronic and inflammatory pathologies that can be treated with synthetic target-specific disease-modulating drugs (DMARDs). Several studies have been conducted on these drugs in recent years, and their benefits in disease control have provided an increase in the quality of life of these patients. Thus, this study aims to compare DMARDs drug therapy with other classes in autoimmune diseases. A narrative review of the literature was carried out on randomized, double-blind or phase three studies that compared DMARDs therapy with other classes such as synthetic and biological drugs. The bibliographic survey was carried out in the following databases: Scielo, Lilacs and BVS, among others. In the care of autoimmune diseases, the review of therapy focuses on its effectiveness and safety. Synthetic and immunobiological drugs have been proven to reduce the chance of these patients evolving to functional loss due to structural changes in the joint. And new technologies (target-specific synthetics) were superior to traditional treatment and contributed to reducing patient disability and providing a better quality of life for refractory patients. Therefore, with correct adherence, it can reduce the progression of the disease and increase the quality of life of patients. For this reason, recent studies seek to demonstrate that the treatment can be safe and effective, as long as there is monitoring with tests and clinical evaluation.

Keywords: Target-Specific Synthetic; Drug Therapy; Safety; Randomized Studies; Pharmaceutical Monitoring.

INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes, como artrite reumatoide, são patologias crônicas e inflamatórias, que podem ser tratadas com medicamentos moduladores do curso da doença sintéticos alvo-específicos (MMCDsae). Esses medicamentos têm como mecanismo de ação ser alvo-específico e inibidor seletivamente as citocinas Janus quinases capazes de intervir na multiplicação e sinalização das atividades celulares (Mota, 2012).

Esses medicamentos podem ser adicionados ou substituir terapias que apresentam falhas na remissão da doença. Não são eficazes para promover a cura da doença, mas conseguem causar sua remissão no controle dos sintomas e consequentemente melhorar a sua capacidade funcional, laboral e a qualidade de vida do paciente (Mota, 2012)

Os MMCDsae apresentam elevado custo, porém no Brasil a população tem acesso gratuitamente a estes medicamentos via Sistema Único de Saúde (SUS). Por isso os custos do Estado geram os três principais questionamentos, benefícios, adesão e a segurança dessas medicações, principalmente com o surgimento de novas tecnologias e ampla gama de opções terapêuticas (Brasil, 2021; Mota, 2015).

Foram desenvolvidos diversos estudos nos últimos anos, e seus benefícios no controle de doenças têm proporcionado a qualidade de vida a pacientes que sofrem com essas doenças autoimunes. Porém esses medicamentos podem interferir na segurança e gerar diversos efeitos adversos como infecções, distúrbios hematológicos, hepáticos e renais colocando em risco a saúde do paciente (Vieira, 2023).

Outros fatores também podem afetar a efetividade e segurança dos medicamentos como por exemplo a baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas pode estar associadas a indivíduos, como reações adversas ao medicamento, interação medicamentosa, falta de escolaridade, pior autopercepção da saúde, diagnóstico demais doenças e limitações causadas por uma das doenças crônicas (Tavares, 2016).

A farmacoterapia do tratamento de doenças autoimunes, pode ser desde monoterapia até terapia combinada e ambas são consideradas a eficácia e segurança. Estudos clínicos controlados de curto prazo demonstram que os MMCDsae são superiores ao placebo. O uso precoce e contínuo de MMCDsae é

necessário para retardar os danos nas articulações e melhorar os resultados a longo prazo (Simon, 2000).

Com isso o acompanhamento e análise da terapia são a base para introdução dos MMCDsae na terapia, pois o tratamento a longo prazo com outras terapias é frequentemente limitado pela perda de resposta (falha terapêutica) e/ou início de eventos adversos graves, que gera em muitos casos abandono do tratamento. Assim a revisão seguindo o protocolo clínico de diretrizes terapêuticas deve ser constantemente realizado.

Dessa forma, esse trabalho tem como objetivo a comparação da terapia medicamentosa de MMCDsae com outras classes terapêuticas em doenças autoimunes.

METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão narrativa de literatura utilizando as palavras-chave: Sintético Alvo-Específico. Terapia medicamentosa. Segurança. Estudos randomizados. Acompanhamento farmacêutico. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados: Scielo (Scientific Electronic Library Online), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), entre outros. A pesquisa incluiu textos sem horizonte temporal, buscando artigos e textos de maior relevância sobre o tema, dando sempre preferência aos artigos e livros mais atuais que tratam sobre o assunto, mais especificamente sobre a estudos randomizados, duplo cego ou em fase tres que compararam a terapia dos MMCDsae com outras classes como sintéticos e biológicos.

Sabedores da possível limitação quanto a metodologia adotada, o estudo também teve como intuito, trazer à tona a discussão sobre o tema, incluindo o a segurança e efetividade no acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com doença autoimune.

DESENVOLVIMENTO

No cuidado de doenças autoimunes a revisão da terapia tem como foco sua efetividade e segurança. A progressão dela pode afetar diversos sistemas como cardiovascular, pulmonar, gastro, neurológico e renal. As consequências dessas

inflamações crônicas, além do dano local, são as manifestações sistêmicas e irreversíveis (FIGUS, 2021).

As informações da tabela 1 apresentam dados de estudos randomizados que compararam a terapia Sintético Alvo-específica com terapias sintéticas, Imunobiológicas e com Placebo. Esses estudos de efetividade e segurança apresentaram os resultados dessa terapia e quais foram as possíveis contra indicações.

Tabela 1 - Análise de estudos randomizados com terapia MMCDsae.

Título/Autor(es)/Ano	Tamanho da Amostra/Duração(D)	Efetividade	Segurança
Baricitinibe versus Placebo ou Adalimumabe em Artrite Reumatoide TAYLOR, P. C., et al. (2017).	Participantes: 1.307. D: 52 semanas.	Em pacientes com artrite reumatoide que tiveram uma resposta inadequada ao metotrexato, o baricitinibe foi associado a melhorias clínicas significativas em comparação com placebo e adalimumabe.	Em relação à segurança durante o uso de baricitinibe alguns eventos adversos como infecções foram frequentes, houve reduções de contagens de neutrófilos e aumento nos níveis de creatinina e colesterol LDL, porém também foi associado a melhorias clínicas significativas
Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment FLEISCHMANN, R., et al. (2017)	Participantes: 588. Tratamento apenas de Metotrexato: 155 participantes. Tratamento apenas com Baricitinibe 4mg: 136 participantes. Terapia combinada de baricitinibe e metotrexato: 173 participantes D: 52 semanas.	Baricitinibe sozinho ou em combinação com Metotrexato demonstrou eficácia superior com segurança aceitável em comparação com a monoterapia com Metotrexato como terapia inicial para pacientes com Artrite Reumatoide ativa.	Do início até o final, os tratamentos monoterapia com Metotrexato, monoterapia com baricitinibe e baricitinibe mais Metotrexato: As taxas de infecção grave foram semelhantes entre os grupos 4%, 4% e 2% e um total de 5%, 6% e 11% dos pacientes descontinuaram o estudo por causa de um Eventos Adversos nos grupos, respectivamente.
Upadacitinibe versus Placebo ou adalimumabe em pacientes com artrite reumatoide e resposta inadequada ao metotrexato: resultados de um ensaio clínicos	Participantes: 1.629. Tratamento com apenas Upadacitinibe 15mg: 652 participantes	A maioria dos pacientes que receberam upadacitinibe alcançaram baixa atividade da doença ou remissão e tiveram uma inibição na progressão radiográfica em comparação com aqueles que receberam	Os eventos adversos, incluindo infecções graves, foram comparáveis entre os grupos upadacitinibe e adalimumabe. As proporções de pacientes com Eventos Adversos graves e Eventos Adversos que levaram à descontinuação foram maiores no grupo adalimumabe; Porém as proporções de pacientes com herpes zoster e aqueles com elevações de creatina fosfoquinase

FLEISCHMANN, R, et al. (2019).	Tratamento apenas Placebo: 652 participantes.	placebo adalimumabe.	ou (CPK) foram maiores no grupo upadacitinibe.
	E tratamento com apenas adalimumabe: 325 participantes.		
	D: 26 semanas.		
O efeito do tofacitinibe nas respostas à vacina pneumocócica e à gripe na artrite reumatoide	Participantes: 383 Estudo A: Tratamento com Tofacitinibe 10mg duas vezes ao dia: 102 pessoas.	No estudo A (N=200), menos pacientes com tofacitinibe (45,1%) desenvolveram respostas pneumocócicas satisfatórias versus placebo (68,4%). Proporções semelhantes de pacientes tratados com tofacitinibe e tratados com placebo desenvolveram respostas satisfatórias à influenza (56,9% e 62,2%, respectivamente). No estudo B (N=183), proporções semelhantes de pacientes contínuos e tratamentos encerrados tiveram respostas satisfatórias ao PPSV-23 (75,0% e 84,6%, respectivamente) e à influenza (66,3% e 63,7%, respectivamente).	Analisando ensaios desses estudos, o tofacitinibe diminuiu as respostas ao PPSV-23, particularmente quando usado em combinação com metotrexato, e que o tratamento com tofacitinibe tem efeito limitado nas respostas à vacina contra a gripe. Porém dados do estudo B sugeriram que a descontinuação temporária do tofacitinibe para fins de vacinação teve pouco impacto na imunogenicidade de qualquer vacina.
WINTHROP, K. L., et al. (2016)	Placebo: 98 pessoas.		
	E Estudo B Tratamento contínuo Tofacitinibe 10mg 2 x ao dia: 92 pessoas E com a suspensão do tratamento: 91 pessoas.		
	D: aprox. 23 meses		
Eficácia e segurança de tofacitinib versus baricitinib em pacientes com artrite reumatoide na prática clínica real: análises com ponderação de probabilidade inversa de tratamento baseada em pontuação de propensão	Participantes: 294. Tratamento com tofacitinibe: 156 participantes. Tratamento com baricitinibe: 138 participantes. D: 24 semanas.	Nenhuma diferença significativa foi observada em características do paciente entre os grupos Tofacitinibe e Baricitinibe após ajuste por IPTW baseado em pontuação de propensão. O grupo Baricitinibe teve uma taxa significativamente maior de remissão de CDAI na semana 24 após a introdução de	Em termos de segurança, não foram relatados resultados consistentes sobre qual medicamento é superior.

MIYAZAKI, Y. et al. (2021)		inibidores de JAK do que o grupo Tofacitinibe.	
Baricitinibe em pacientes com artrite reumatoide com resposta inadequada ao metotrexato: resultados de um estudo de fase 3	Participantes: 290. Tratamentos de baricitinibe 4 mg: 145 participantes. Tratamento com placebo: 145 participantes. D: 52 semanas.	Melhorias estatisticamente significativas também foram vistas no HAQ-DI, DAS28-hsCRP, rigidez articular matinal, pior cansaço e pior dor articular no grupo baricitinibe em comparação ao placebo.	Até a semana 24 ^o , as taxas de eventos adversos emergentes do tratamento, incluindo infecções, foram maiores para o baricitinibe em comparação ao placebo, enquanto as taxas de eventos adversos graves foram semelhantes entre o baricitinibe e o placebo.
LI, Z., et al. (2020)			
Baricitinib, um inibidor oral de Janus Kinase (JAK)1/JAK2, em pacientes com artrite reumatoide ativa (AR) e uma resposta inadequada aos inibidores de TNF: resultados do estudo de fase 3 RA-Beacon	Participantes: 527 Tratamento monoterapia com biológicos: 176 participantes. Tratamento monoterapia com baricitinibe: 176 participantes. Tratamento monoterapia com placebo: 175 participantes. D: 24 semanas	Em pacientes com AR ativa o baricitinibe oral uma vez ao dia foi associado a melhorias clínicas rápidas e sustentadas ao longo de 24 semanas.	Em relação à segurança, as taxas de infecções foram 2%, 3% e 3%, respectivamente. Não houve infecções oportunistas, Tuberculose ou perfurações gastrointestinais.
GENOVESE, M.C. et al. (2015).			
Baricitinib, methotrexate, or baricitinib plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis who had received limited or no treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs): phase 3 trial results.	Participantes: 588. Tratamento monoterapia com metotrexato: 214 participantes. Tratamento monoterapia com baricitinibe: 160 participantes. Tratamento combinado de metotrexato com baricitinibe: 214 participantes. D: 52 semanas	O estudo mostrou que a monoterapia com baricitinibe foi superior à monoterapia com metotrexato. Resultados semelhantes foram observados para a terapia combinada. A progressão radiográfica foi reduzida em ambos os grupos de baricitinibe em comparação com a monoterapia com Metotrexato; a diferença foi estatisticamente significativa para baricitinibe mais Metotrexato.	As taxas de eventos adversos graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento, enquanto as taxas de alguns eventos adversos graves emergentes do tratamento, incluindo infecções, aumentaram com terapia combinada de baricitinibe mais metotrexato.
FLEISCHMANN, R., et al. (2015)			
Tofacitinibe (CP-690,550) em combinação com	399 participantes. Tratamento com Tofacitinibe 5mg	A eficácia do tratamento avaliando melhorias nas articulações	Os eventos adversos mais comuns nos meses 0-3 foram diarreia (13 de 267; 4,9%), nasofaringite (11 de 267; 4,1%),

metotrexato em pacientes com artrite reumatoide ativa com resposta inadequada aos inibidores do fator de necrose tumoral: um ensaio randomizado de fase 3	(2x dia): 133 participantes. Tratamento com Tofacitinibe 10 mg (2x dia): 134 participantes. Tratamento com Placebo: 132 participantes.	133 134 132	sensíveis e inchadas calculadas pelo score ACR20 foram de 41,7% para tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia e 48,1% para tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia versus 24,4% (32 de 131) para placebo.	dor de cabeça (11 de 267; 4,1%) e infecção do trato urinário (oito de 267; 3,0%) nos grupos de tofacitinibe e náusea (nove de 132; 6,8%) no grupo placebo.
BURMESTER, G. R. <i>et al.</i> (2013)	D: 6 meses.			

São promissores os avanços recentes nas terapias mesmo não tendo cura a remissão da doença é evidenciada desde relatos de pacientes até comprovações com exames de eficácia e segurança, com a implementação de várias estratégias para melhorar o manejo da medicação nesses pacientes (Achaval, 2010).

Conforme foi analisado pelos estudos da tabela 1 a comparação com outras classes mostram que o tratamento com MMCDsaes são superiores a outros tratamentos. Dados utilizados como auto-avaliação do paciente, score DAS-28 e avaliação clínica demonstram efetividade dessa classe.

Os sintéticos e imunobiológicos comprovadamente reduzem a chance desses pacientes evoluírem para perda funcional por alteração estrutural articular. Porém as novas tecnologias (Sintéticos alvo-específicos) foram superiores ao tratamento tradicional e contribuíram para diminuir a incapacidade dos pacientes e proporcionar maior qualidade de vida em pacientes refratários.

Por isso a adesão ao tratamento é essencial. Fatores que interferem na qualidade do medicamento e na adesão devem ser considerados pelo reumatologista para análise de cada cenário em particular. Considerando motivos como conservação, manejo, mecanismo de ação, as peculiaridades farmacológicas de cada um dos agentes, incluindo a posologia, a meia-vida (plasmática e biológica) e a via de administração, bem como a opinião e o grau de compreensão do paciente. (Moraes, 2022)

A acessibilidade desses medicamentos de custo elevado passou a consumir parte considerável do orçamento público devido ao aumento progressivo do volume de dispensações ao longo dos anos. Nesse sentido, o uso racional poderia minimizar gastos e aumentar a qualidade e o número de pacientes tratados. (Moraes, 2022).

Seu uso controlado e supervisionado pode não apresentar riscos graves com respeito à segurança a longo prazo nas doenças autoimunes. Portanto as informações sobre a utilização dos MMCDs e nessas condições são fornecidas pela sociedade brasileira de reumatologia recomenda, que a avaliação do manejo, diagnóstico e terapêutica das doenças autoimunes de cada caso seja particular (Mota, 2012; Mota, 2015)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os tratamentos com a classe MMCDs e conforme os dados analisados demonstram que os benefícios superam os riscos. Mesmo com o principal risco de contrair infecções, a terapia é adequada e continuada, com a supervisão de uma equipe multidisciplinar.

A correta adesão pode diminuir a progressão da doença e aumentar a qualidade de vida dos pacientes. Por isso estudos recentes buscam demonstrar que o tratamento pode ser seguro e eficaz, desde que haja um acompanhamento com realização de exames e avaliação clínica.

REFERÊNCIAS

ACHAVAL, S., SUAREZ-ALMAZOR, M. Treatment adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **International Journal of Clinical Rheumatology**. v.5, n.3, p 313-326, jun, 2010.

BRASIL, a. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS. **Portaria Conjunta nº16, 03 de setembro de 2021. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Artrite Reumatóide e da Artrite Idiopática Juvenil.**

BURMESTER, G.R., *et al.* Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. **Lancet**. v.381, n.9865, p.451–460, 2013.

FIGUS, F.A. *et al.* Extra-articular manifestations and comorbidities. **Autoimmunity Reviews**, v.20, n.4, p.102776, 2021.

FLEISCHMANN, Roy *et al.* Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. **Arthritis & Rheumatology**, v. 69, n. 3, p. 506-517, 2017.

Fleischmann, R, *et al.* Baricitinib, methotrexate, or baricitinib plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis who had received limited or no treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs): phase 3 trial results. **ACR/ARHP Annual Meeting**; San Francisco; 2015.

FLEISCHMANN, Roy *et al.* Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 78, n. 11, p. 1454-1462, 2019.

Genovese M, *et al.* Baricitinib, An Oral Janus Kinase (JAK)1/JAK2 Inhibitor, in Patients with Active Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate Response to TNF Inhibitors: Results of the Phase 3 RA-Beacon Study. **Annals of the Rheumatic Diseases**. v.74, p.75-76, 2015.

LI, Z., *et al.* Baricitinibe em pacientes com artrite reumatoide com resposta inadequada ao metotrexato: resultados de um estudo de fase 3. **Clinical and Experimental Rheumatology**. v.38, n.4, p.732-741, 2020.

MORAES, J. C. B. Modelo de terapia assistida para dispensação de medicamentos imunobiológicos para artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde: uso racional de recursos reduz despesas. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**. v.14, n.1, pag 31-7, 2022

MOTA, L. M., *et al.* Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v.52, n.2, p. 152–74.38, 2012.

MOTA, L. M. H. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. **Revista Brasileira de Reumatologia**. Brasília, v.55, n.3, p 281-309, 2015

MIYAZAKI, Yusuke, *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib versus baricitinib in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: analyses with propensity score-based inverse probability of treatment weighting. **Rheumatoid arthritis**. Kyushu. v.80, p.1130–1136, 2021.

SIMONS, L. S. DMARDs in the treatment of rheumatoid arthritis: current agents and future developments. **International Journal of Clinical Practice**. V.54, n.4, p 243-9, maio, 2000.

TAYLOR, Peter. *et al.* Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 7, p. 652-662, 2017.

VIEIRA, G. M. *et al.* Uso de Inibidores de Janus Kinase no tratamento da Artrite reumatoide: eficácia e segurança. **Brazilian Journal of Development**. Curitiba, v.9, n.7, p. 22845-22862, jul., 2023

WINTHROP, Kevin L, *et al.* The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. **Clinical and epidemiological research**. Portland, v.75, p.687–695, 2016.