

O IMPACTO DO DESABASTECIMENTO DE PENICILINA NO TRATAMENTO DA SÍFILIS: CRISE NA RELAÇÃO ENTRE UMA DOENÇA ANTIGA E UM TRATAMENTO ANTIGO, PORÉM EFICAZ

Por: Rebeca Lobato Alves, Ághata C. S. Ribeiro, Luciene A. R. Minarini

Instituto de Ciência Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, UNIFESP –

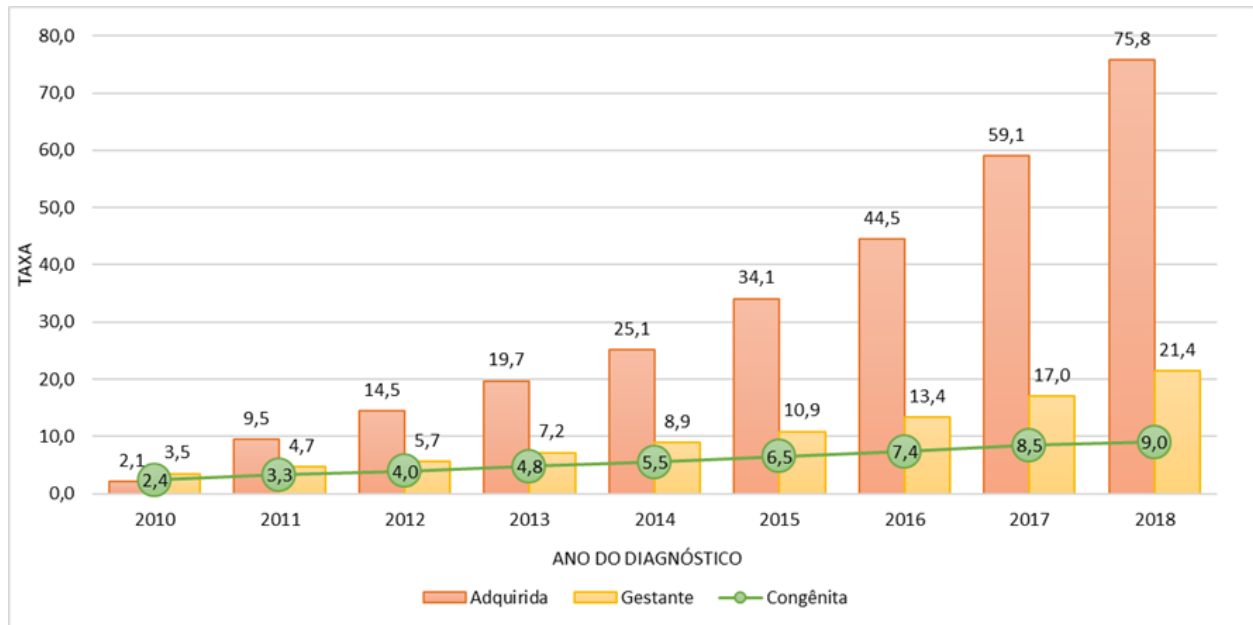
Departamento de Ciências Farmacêuticas.

A sífilis é uma doença infecciosa crônica causada pela bactéria *Treponema pallidum*, descoberta em 1905. Sua transmissão pode ocorrer de forma direta, por relações sexuais, transfusão sanguínea, bem como de forma vertical ou congênita, quando uma gestante transmite a doença para o seu feto (WHO, 2016). Quando não adequadamente tratada, pode progredir ao longo dos anos por uma série de estágios clínicos e levar a complicações neurológicas e cardiovasculares irreversíveis, relacionando-se inclusive com importantes taxas de morbidade e mortalidade em países de baixa e média renda. A importância dessa condição para a saúde pública está associada não apenas às manifestações precoces e tardias em adultos infectados, mas também às consequências particularmente devastadoras da sífilis congênita.

Em 2012, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou haver aproximadamente 18 milhões de casos prevalentes de sífilis no mundo, com uma taxa de 5.6 milhões de novos casos por ano (WHO, 2016). No Brasil, mais especificamente entre 2010 e 2019 (Figura 1), foram notificados 650.258 casos de sífilis adquirida, observando-se uma prevalência dos casos entre as mulheres (59.4%), dentre as quais, 53.5% eram gestantes (Brasil, 2019). Em 2012, estimou-se que, mundialmente, 350.000 eventos indesejados durante a gestação estiveram associados à sífilis, sendo 143.000 abortos ou natimortalidade, 62.000 óbitos de neonatos, 44.000 prematuros ou com baixo peso ao nascer e 102.000 crianças infectadas (WHO, 2017). No Brasil, em 2018, foram notificados 26.219 casos de sífilis congênita, sendo a maioria na Região Sudeste (42.5%), e, além disso, de 2017 para 2018, houve um aumento de 5.2% no número de notificações (Brasil, 2019). Apesar de alarmante, ao contrário de

outras infecções neonatais, a sífilis congênita pode ser prevenida e tratada por meio de triagem precoce e uso de antibiótico adequado pela gestante (Brasil, 2019; WHO, 2017).

Figura 1 – Taxa de detecção de sífilis adquirida (por 100.000 habitantes), taxa de detecção de sífilis em gestante e taxa de incidência de sífilis congênita (por 1.000 nascidos vivos), segundo o ano do diagnóstico realizado. Brasil, 2010 a 2018.



Fonte: Adaptado de Secretaria de Vigilância Em Saúde/Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico – Sífilis. 2019. p13.

A primeira escolha para o tratamento da sífilis é a benzilpenicilina, administrada por via intramuscular em adultos, adolescentes e gestantes. Trata-se de um medicamento altamente eficaz, de alta qualidade, baixo custo, baixa toxicidade, resistência microbiana rara, dose única e sem contraindicação de uso em gestantes (WHO, 2016). É, portanto, o único medicamento recomendado para tratamento de sífilis durante a gestação (Rac; Stafford; Eppes, 2020). Um estudo realizado com 340 gestantes infectadas com sífilis mostrou que a benzilpenicilina fora eficaz em tratar 99.7% dos casos da doença nas mães, e 98.0% eficaz em prevenir a infecção congênita (Alexander et al., 1999).

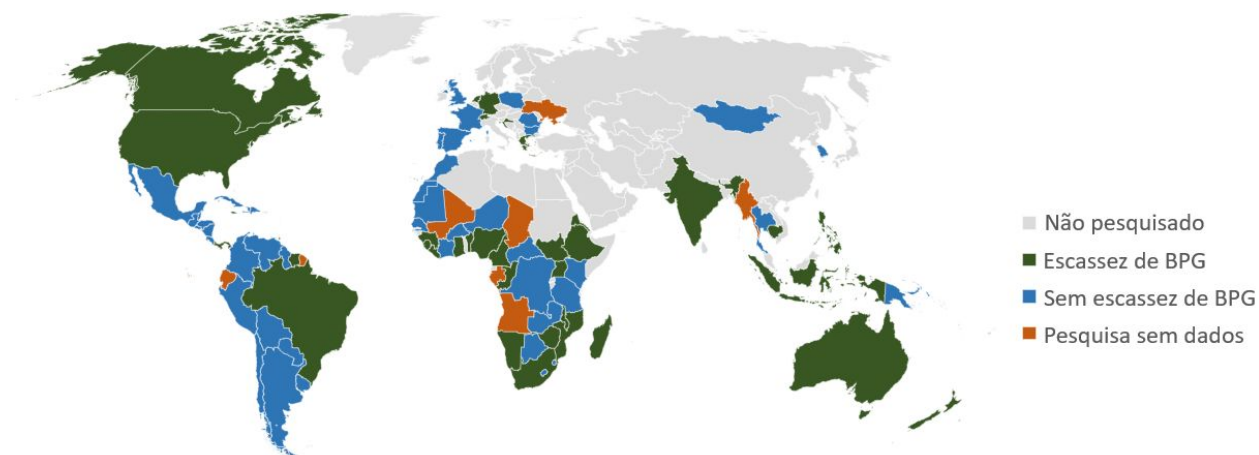
O tratamento de pacientes com sífilis que apresentam alergia comprovada à penicilina e/ou quando há déficit na produção de benzilpenicilina, limitando sua disponibilidade, podem compor um grande desafio. Fluoroquinolonas,

sulfonamidas e aminoglicosídeos não são antimicrobianos eficazes. Assim, a OMS preconiza o uso de doxiciclina, dependendo do estágio da infecção e em mulheres que não estejam gestantes, porém com uma grande preocupação relacionada à não adesão ao tratamento medicamentoso, visto que, apesar de apresentar baixo custo e ser administrada por via oral, o período de uso é prolongado. Para o tratamento da sífilis na gravidez, não existe uma alternativa recomendada para as mulheres com hipersensibilidade à penicilina e, nestes casos, utiliza-se, portanto, a sua dessensibilização. É recomendado o uso de benzilpenicilina aquosa (ou penicilina G cristalina) por via endovenosa ou penicilina G procaína por via intramuscular (WHO, 2016).

A azitromicina foi avaliada como uma alternativa promissora aos antibióticos β -lactâmicos; no entanto, linhagens de *Treponema pallidum* contendo as mutações A2058G e A2059G nos genes que codificam o RNA ribossômico subunidade 23S têm surgido e sua frequência tem aumentado drasticamente em vários países nos últimos anos. Tal alteração confere resistência aos macrolídeos, o que leva à falência terapêutica. Desta forma, tais antibióticos não são mais recomendados para o tratamento da sífilis, a menos que não existam alternativas adequadas e que um acompanhamento clínico terapêutico robusto possa ser assegurado (Zondag et al., 2020).

Há alguns anos, o fornecimento de penicilina no Brasil e em vários outros países está ameaçado (Figura 2), visto que desde o início da década de 90, o Brasil passou a ser exclusivamente importador de matérias-primas da indústria de química fina. Dessa forma, para produzir penicilina no Brasil, depende-se da importação de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), que por vezes se apresenta em falta ou com problemas de qualidade (Pinto; Barreiro, 2013). Foi o que aconteceu em 2018, quando a Fundação para o Remédio Popular (Furp) conseguiu entregar apenas metade do pedido de ampolas, por causa da dificuldade em produzir o medicamento adequadamente por falta de qualidade do IFA. Lembrando que injetáveis devem ser fabricados em condições estéreis, o que requer um investimento financeiro significativo em infraestrutura de produção especializada.

Figura 2 – Países com relato de escassez de Penicilina G benzatina (BPG) entre 2014-2016.



Fonte: Adaptado de World Health Organization, 2017. <https://www.who.int/reproductivehealth/shortages-benzathine-penicillin/en/>

A solução, então, seria produzir, em nível nacional, o IFA para a obtenção de penicilina. Entretanto, esbarra-se na questão de que é uma matéria-prima de valor mercadológico baixo - um medicamento sem patente - o que desestimula a produção nacional do fármaco e explica a sua escassez cíclica mundialmente (Cardoso et al., 2017). Para que essa obtenção em escala nacional ocorresse, seriam necessárias medidas urgentes que visassem fortalecer a

infraestrutura da cadeia de suprimentos e fornecer incentivos, a fim de que as indústrias tivessem a garantia de vendas e um mercado relativamente estável.

Por fim, ao analisarmos as taxas crescentes de casos de sífilis no Brasil, principalmente em algumas regiões, impera a preocupação a respeito do seu tratamento, que é baseado no uso de penicilinas, medicamentos eficazes, cuja produção é dependente de importação de IFAs. Esse fato dificulta o acesso ao medicamento, bem como à assistência farmacêutica do Sistema Único de Saúde (SUS). Sendo assim, é premente a necessidade em buscar soluções e alternativas a longo prazo, a fim de que a disponibilidade de penicilina seja assegurada, garantindo o combate eficaz à sífilis.

Referências

Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet and Gynecol.* 1999; v. 93(1): p. 5-8. 1999.

Cardoso ADT, Souza GS, Costa EA, Araújo OS, Lima YOR. Desabastecimento de penicilina e impactos para a saúde da população. 2017. Disponível em: <https://analisepoliticaemsaude.org/oaps/documentos/pensamentos/desabastecimento-da-penicilina-e-impactos-para-a-saude-da-populacao/>. Acesso em: 18 de maio de 2020.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial. Brasília (DF); 2019.

Pinto AC, Barreiro EJ. Desafios da indústria farmacêutica brasileira. *Quím Nova.* 2013; v. 36(10):1557-1560.

Rac MWF, Stafford IA, Eppes CS. Congenital syphilis: a contemporary update on an ancient disease. *Prenat diagn.* 2020; doi:10.1002/pd.5728.

World Health Organization. WHO guideline on Syphilis screening and treatment for pregnant women. Geneva; 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail/9789241550093>. Acesso em: 04 de junho de 2020.

World Health Organization. WHO guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Geneva; 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249572/9789241549806-eng.pdf;jsessionid=FC2CAE702284E6FF5639329D0431B524?sequence=1>. Acesso em: 18 de maio de 2020.

Zondag HCA, Cornelissen AR, Van Dam AP, Bruisten SM. Molecular diversity of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* isolates in Amsterdam, the Netherlands. *Sex Transm Infect.* 2020; v. 96:223-226.