

**Quinta-feira, 5 de outubro de 2006.**

**Profa. Nazaré.**

**Imunossupressão.**

A utilização de drogas imunossupressoras é muito freqüente em pacientes transplantados. De outro modo, o transplante só ocorre acompanhado de imunossupressão. Assim, muitos transplantados morrem não pela rejeição e sim pelos efeitos colaterais dos corticóides, das ciclosporinas e das azatioprinas. Esse tipo de paciente também é muito acometido por doenças oportunistas, inclusive o câncer.

Em doenças autoimunes também é freqüente o uso de drogas imunossupressoras (artrite reumatóide, psoríase, asma).

A diferença na administração de drogas entre transplantados e portadores de doenças autoimunes é que no primeiro caso o uso é ininterrupto e no segundo o uso pode prolongar-se mas costuma ser interrompido de tempos em tempos.

Quase todas as drogas que são utilizadas para imunossupressão são também utilizadas na quimioterapia do câncer. Entretanto, no tratamento do câncer administram-se grandes quantidades da droga por um período curto: administração em ciclos/pulsos.

**Fases da agressão ao tecido**

1. Reconhecimento do antígeno.
2. Proliferação.
3. Diferenciação/síntese de célula T/anticorpos.
4. Interação com
5. Complemento sobre o Antígeno.
6. Lesão tecidual.

Ainda não há drogas que impeçam o reconhecimento do antígeno, exceto a Imunoglobulina Rh(D) de uso na Eritroblastose fetal. Trata-se de um anticorpo responsável por matar as hemácias com o fator Rh antes que o sistema imune da mãe produza anticorpos anti-Rh que podem futuramente agredir um filho Rh+.

**Drogas e local de ação**

<b>Droga</b>	<b>Fase da ação</b>
Prednisona (glicocorticóide)	2, 6
Ciclosporina	2, 3
Azatioprina	2
Metotrexato	2
Dactinomicina	2,3
Ciclofosfamida	
Globulina antilinfocítica e anticorpos monoclonais anticélulas T	

**1. Glicocorticóides (Corticóides ou Antiinflamatórios Esteroidais)**

São exemplos de glicocorticóide:

- De ação curta (12 horas ou menos): hidrocortisona (padrão para medir eficácia das demais drogas), cortisona
- De ação intermediária (12-24 horas): prednisolona, prednisona, metilprednisolona, triancinolona.
- De ação prolongada (mais de 24 horas): betametasona e dexametasona.

São drogas que impede diferenciação e lesão tecidual.

São drogas muito semelhantes com o cortisol endógeno produzido pela supra-renal.

Podem provocar retenção de sódio.

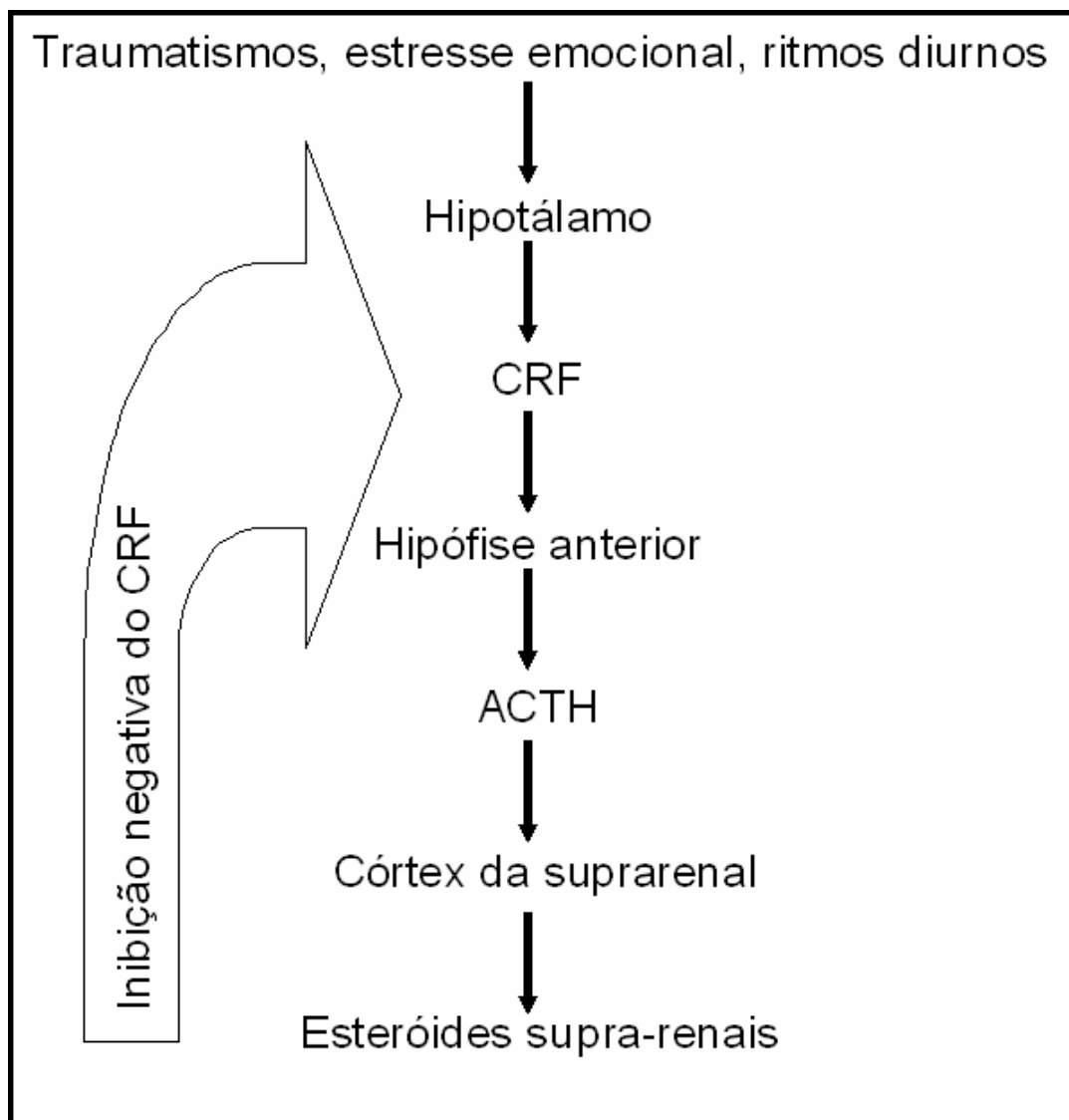
**Mecanismo de ação:**

**Efeito antiinflamatório:** diminuem a produção de prostaglandinas e de leucotrienos (responsáveis pelos sinais característicos da inflamação). O corticóide age inibindo a Fosfolipase A2 que converte os fosfolípídeos de membrana em ácido aracdônico.

**Efeito imunossupressor:** inibe o gene responsável pela produção de interleucinas. Desse modo, restringe o aumento e diferenciação do número de células de defesa.

OBS: A dosagem de células plasmáticas é reduzida nos pacientes em uso de corticóides. Essas drogas não vão interferir com as células vermelhas porque atuam pouco na medula, uma vez que suas ações são mais periféricas.

Fisiologicamente temos que:



Fisiologicamente temos um pico de ACTH/Cortisol pela manhã (8 horas) porque o organismo acredita que é o momento de preparar-se para "luta ou fuga".

Como as drogas utilizadas são muito semelhantes ao cortisol endógeno os pacientes em tratamento apresentam uma concentração constante de cortisol. De modo, o organismo apresenta níveis elevados constantes de corticóides e isso inibe o mecanismo da figura. Ou seja, o paciente com uso sistêmico da droga pode apresentar bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. O problema não ocorre enquanto ele estiver administrando a droga, mas após a suspensão ocorre. Nesses casos, se o indivíduo for submetido a situações de stress pode até

mesmo morrer. Alguns pacientes interrompem o uso da droga e podem ter bloqueio do eixo por meses ou simplesmente não apresentar o bloqueio.

Para evitar esse bloqueio costuma-se efetuar a retirada escalonada e também administrar a droga as 8 horas da manhã quando os níveis plasmáticos são naturalmente mais elevados. Então, a administração feita dessa forma pode evitar a secreção alta desse horário, contribuindo para níveis um pouco menores de cortisol ao longo do dia.

Em crianças o glicocorticóide limita o crescimento e por isso deve-se utilizar o esquema de uso às oito horas da manhã.

O uso por até uma semana apresenta menos riscos de bloqueio e pode ser suspenso normalmente.

### **Efeitos colaterais**

- Aumento da glicemia → Diabetes.
- Aumento da pressão → Hipertensão.
- Osteoporose → inibem osteoblastos e estimulam os osteoclastos. Também inibem a absorção de cálcio no intestino.
- Síndrome de Cushing Iatrogênica (ocasionada por uso de medicamento)
- ✓ Redistribuição de gordura: há muito receptores para o corticóide na gordura abdominal.
- ✓ Face em lua.
- ✓ Braços e pernas finas pelo catabolismo de proteínas.
- ✓ Abdome globoso.
- ✓ Aumento do apetite.
- ✓ Aumento de peso.
- ✓ Estrias.
- Catarata.
- Psicose: visões, alucinações.
- Irritabilidade.
- Aumento de lipídeos.
- Surgimento de infecções oportunistas: candidíase oral, etc.

O uso tópico de corticóides reduz infinitamente os efeitos colaterais uma vez que a absorção sistêmica é bem menor.

A indústria farmacêutica tem feito alterações na molécula dos corticóides tópicos para deixá-los bem potentes (atravessam rapidamente as camadas da pele para alcançar o seu efeito) e quando caem na corrente sanguínea - na derme - são rapidamente metabolizados evitando os efeitos colaterais.

A dosagem de ACTH pode fornecer diagnóstico da Síndrome de Cushing.

Outra maneira de obtenção do diagnóstico é administrar ACTH para ver se há aumento de cortisol.

Na artrite reumatóide os corticóides não são a droga de escolha, exceto quando as articulações estão muito doloridas. Outras drogas tentam modificar o curso da doença e são ditas Drogas Modificadoras do Curso da Doença.

## **2. Ciclosporinas**

Atuam na proliferação e na diferenciação. O mecanismo é parecido com o dos glicocorticóides porque agem inibindo a síntese de interleucinas. Entretanto, não mexem na transcrição.

São drogas administradas por via oral e extremamente utilizadas em vários tipos de transplantes, especialmente nos renais. Foram estas que elevaram a fama das ciclosporinas.

O tacrolimus é um droga semelhante à ciclosporina.

Não constituem drogas imunossupressoras de primeira escolha a não ser em casos de transplantes.

### **Efeitos colaterais:**

Curiosamente seu maior efeito colateral é a alta incidência de nefrotoxicidade.

Também pode conduzir à hipertensão arterial e à insuficiência renal.

Além disso podem propiciar o aparecimento de infecções oportunistas.

### **3. Azatioprina e metotrexato**

São drogas antimetabólicas que inibem a síntese de purinas que são componentes dos ácidos nucleicos. Desse modo, diminuem a divisão celular. No caso das doenças autoimunes atinge-se a divisão celular das células de defesa. No caso da quimioterapia o alvo são as células neoplásicas.

Metotrexato é uma das chamada Drogas Modificadora do Curso da Doença. É utilizado nas doenças reumatóides.

Efeitos colaterais: **náuseas e vômitos.**

### **4. Ciclofosfamida**

A **ciclofosfamida** faz uma ligação covalente irreversível com o DNA impedindo que ocorra divisão celular. Nesse caso o efeito colateral pode ser depressão medular: leucogramas devem ser feitos com frequência para acompanhar o paciente.

Efeitos colaterais: **náuseas e vômitos.**

Azatioprina/metotrexato e ciclofosfamida promovem liberação de serotonina que é responsável pelas náuseas e vômitos dos pacientes. Por isso costuma-se utilizar drogas antieméticas que bloqueiem a liberação de serotonina.

Todas as drogas imunossupressoras possuem efeitos teratogênicos devem ser evitadas em gestantes. Também podem gerar infertilidade reversível/irreversível masculina.

Deve-se ter especial atenção às interações medicamentosas destas drogas.

### **5. Anticorpos**

Muito utilizados nas doenças reumáticas.

Não são drogas de escolha em pacientes transplantados porque são utilizadas por via parenteral e podem propiciar reações alérgicas. Elas são administradas no hospital porque podem gerar inclusive choques anafiláticos.

O uso não é diário e sim semanal, quinzenal, etc.

Globulina antilinfocítica e anticorpos monoclonais anticélula T: só podem ser feitas por via parenteral já que são moléculas grandes.