

O Transplante de órgãos sólidos

Drogas Imunossupressoras

Dr^a. Fernanda Fernandes Souza

Faculdade de Medicina de Ribeirão

Preto

Disciplina de pós-graduação

RCM 5893-1

Área: Clínica Médica

2017

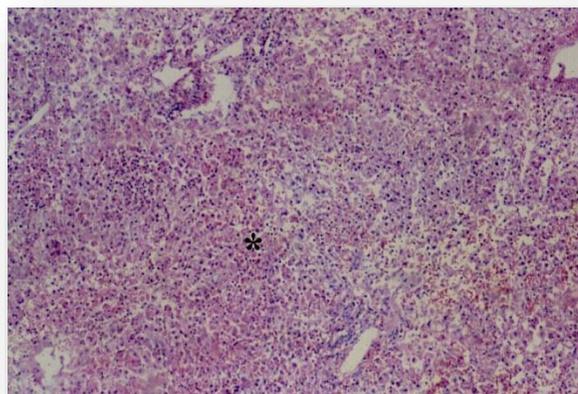


Papel da Imunossupressão nos Transplantes de Órgãos Sólidos

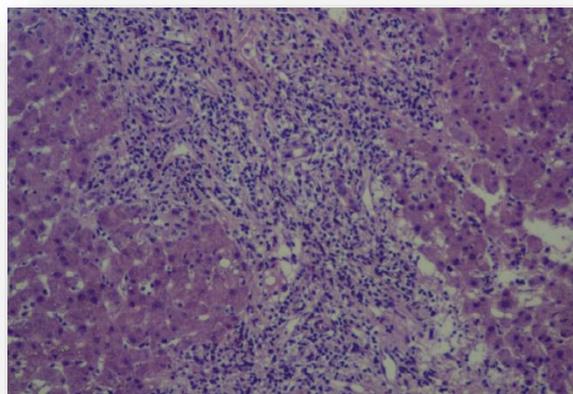
Questão central: supressão da rejeição do enxerto.

Chave para o sucesso da função do enxerto: desenvolvimento de fármacos imunossupressores.

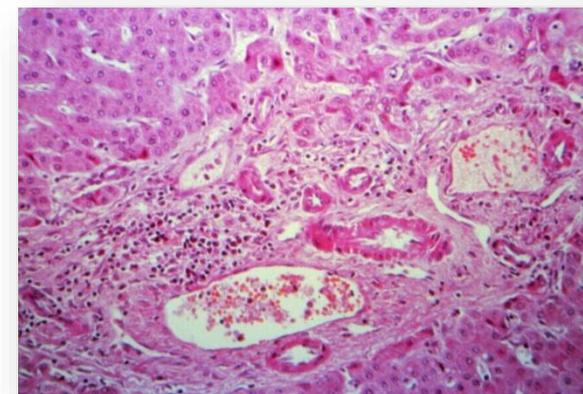
Imunossupressores: **indução** (imunossupressão intensa nos dias iniciais após o transplante), **manutenção** e tratamento da **rejeição** já estabelecida.



Hiperaguda



Aguda



Crônica

Drogas Imunossupressoras: Aspectos Gerais

Agentes farmacológicos que induzem imunossupressão

- Fase de indução da terapia imunossupressora

Agentes biológicos

- Tratamento de rejeição

**Inibidores da calcineurina
Drogas anti-proliferativas
Inibidores da mTOR
Corticoides**

Drogas Imunossupressoras: Aspectos Gerais

A maioria dos agentes imunossupressores de moléculas pequenas são derivados de **produtos microbianos** e proteínas alvo que têm sido altamente conservadas na evolução.

Em concentrações clinicamente toleradas provavelmente não saturaram seus alvos.

Sem a saturação do alvo, os efeitos do fármaco são proporcionais à concentração do fármaco, o que torna a dosagem e o monitoramento essenciais.

Principais drogas imunossupressoras de acordo com a Classe

Table 1. Classification of Immunosuppressive Therapies Used in Organ Transplantation or in Phase 2–3 Trials.*

Glucocorticoids

Small-molecule drugs

Immunophilin-binding drugs

→ Calcineurin inhibitors

Cyclophilin-binding drugs: cyclosporine,
ISA(TX)247†

FKBP12-binding drugs: tacrolimus, modified-
release tacrolimus‡

→ Target-of-rapamycin inhibitors: sirolimus, everolimus

Inhibitors of nucleotide synthesis

→ Purine synthesis (IMPDH) inhibitors

Mycophenolate mofetil

Enteric-coated mycophenolic acid

Mizoribine§

Pyrimidine synthesis (DHODH) inhibitors

Leflunomide¶

FK778†

→ Antimetabolites: azathioprine

Sphingosine-1-phosphate–receptor antagonists:
FTY720†

Protein drugs

Depleting antibodies (against T cells, B cells, or both)

Polyclonal antibody: horse or rabbit antithymo-
cyte globulin

Mouse monoclonal anti-CD3 antibody (muromo-
nab-CD3)

Humanized monoclonal anti-CD52 antibody
(alemtuzumab)¶

B-cell–depleting monoclonal anti-CD20 antibody
(rituximab)¶

Nondepleting antibodies and fusion proteins

→ Humanized or chimeric monoclonal anti-CD25
antibody (daclizumab, basiliximab)

Fusion protein with natural binding properties:
CTLA-4–Ig (LEA29Y†)

Intravenous immune globulin

Principais Drogas Imunossupressoras

Table 2. Characteristics of Small-Molecule Immunosuppressive Drugs Used in Organ Transplantation or in Phase 2–3 Trials.*

Drug	Description	Mechanism	Nonimmune Toxicity and Comments
Cyclosporine	11-amino-acid cyclic peptide from <i>Tolypocladium inflatum</i> ³¹	Binds to cyclophilin; complex inhibits calcineurin phosphatase and T-cell activation	Nephrotoxicity, hemolytic–uremic syndrome, hypertension, neurotoxicity, gum hyperplasia, skin changes, hirsutism, post-transplantation diabetes mellitus, hyperlipidemia; trough monitoring or checking levels two hours after administration required
Tacrolimus (FK506)	Macrolide antibiotic from <i>Streptomyces tsukubaensis</i> ^{32,33}	Binds to FKBP12; complex inhibits calcineurin phosphatase and T-cell activation	Effects similar to those of cyclosporine but with a lower incidence of hypertension, hyperlipidemia, skin changes, hirsutism, and gum hyperplasia and a higher incidence of post-transplantation diabetes mellitus and neurotoxicity; trough monitoring required
Sirolimus (rapamycin)	Triene macrolide antibiotic from <i>S. hygroscopicus</i> from Easter Island (Rapa Nui) ³⁴	Binds to FKBP12; complex inhibits target of rapamycin and interleukin-2–driven T-cell proliferation	Hyperlipidemia, increased toxicity of calcineurin inhibitors, thrombocytopenia, delayed wound healing, delayed graft function, mouth ulcers, pneumonitis, interstitial lung disease; lipid monitoring required; recipients whose risk of rejection is low to moderate can stop cyclosporine treatment two to four months after transplantation
Everolimus	Derivative of sirolimus		

Principais Drogas Imunossupressoras

Table 2. Characteristics of Small-Molecule Immunosuppressive Drugs Used in Organ Transplantation or in Phase 2–3 Trials.*

Mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate	Mycophenolic acid from penicillium molds ³⁵⁻³⁷	Inhibits synthesis of guanosine monophosphate nucleotides; blocks purine synthesis, preventing proliferation of T and B cells	Gastrointestinal symptoms (mainly diarrhea), neutropenia, mild anemia; blood-level monitoring not required but may improve efficacy; absorption reduced by cyclosporine
FK778 and malononitrilamide	Modification of A77 1726 (active derivative of leflunomide)	Inhibits pyrimidine synthesis, blocking proliferation of T and B cells	Anemia; other effects not known; in phase 2 trials
Azathioprine	Prodrug that releases 6-mercaptopurine	Converts 6-mercaptopurine to tissue inhibitor of metalloproteinase, which is converted to thioguanine nucleotides that interfere with DNA synthesis; thioguanine derivatives may inhibit purine synthesis	Leukopenia, bone marrow depression, macrocytosis, liver toxicity (uncommon); blood-count monitoring required

Drogas Imunossupressoras: Metabolismo

Table 29.4 *Pharmacokinetics of Immunosuppressive Agents*

<i>Medication</i>	<i>Metabolism</i>	<i>Excretion</i>	<i>Dose Adjustment</i>		<i>Dialyzable?</i>
			<i>In Renal Failure</i>	<i>In Hepatic Failure</i>	
Prednisone	Metabolism	Excretion	None	None	No
Cyclosporine	Hepatic	Renal	↓ ^a	↓	No
Tacrolimus	Hepatic	Bile	↓ ^a	↓	No
Mycophenolate mofetil	Hepatic	Renal	↓	None	No
Azathioprine	Hepatic	Renal	↓	None	Partially
Sirolimus	Hepatic	Bile	None	↓	No

^aRelated to toxicity, not drug accumulation.

Table 29.5 *Adverse Effects*

	<i>Prednisone</i>	<i>Cyclosporine</i>	<i>Tacrolimus</i>	<i>Azathioprine</i>	<i>Mycophenolate Mofetil</i>	<i>Sirolimus</i>
Leukopenia				✓	✓	✓
Anemia				✓	✓	✓
Thrombocytopenia				✓	✓	✓
Nephrotoxicity		✓	✓			
Hypertension	✓	✓	✓			
Hyperkalemia		✓	✓			
Hypomagnesemia		✓	✓			
Neurotoxicity	✓	✓	✓			
Gastrointestinal					✓	
Pancreatitis				✓		
Hepatotoxicity				✓		
Hyperlipidemia	✓	✓	✓			✓
Hyperglycemia	✓	✓	✓			
Gingival hyperplasia		✓	✓			

Azatioprina

Derivado da 6-mercaptopurina.

Primeiro agente imunossupressor a conseguir um uso generalizado no transplante de órgãos.

Os desenvolvedores de azatioprina, Gertrude Elion e George Hitchings, foram Prêmio Nobel de 1988.

Atua libertando a 6-mercaptopurina, que interfere na síntese do DNA.

Outros mecanismos possíveis incluem: a conversão da co-estimulação em um sinal apoptótico.

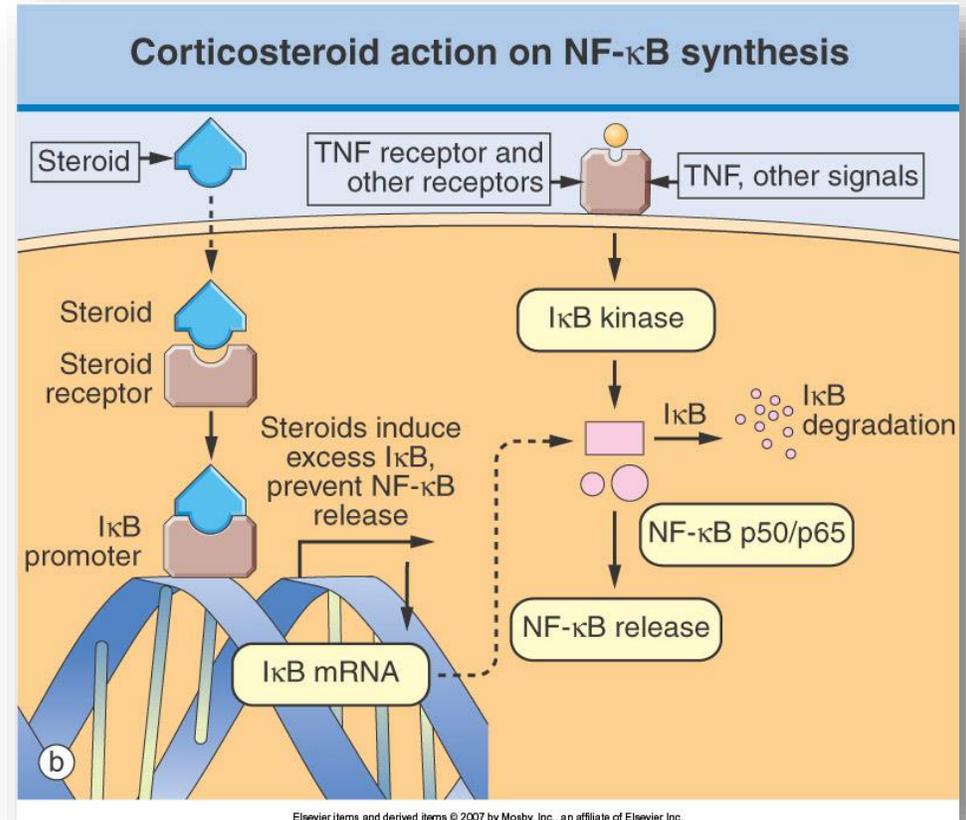
Após a introdução da ciclosporina, a azatioprina tornou-se um fármaco de segunda linha.

Corticosteróides

Mecanismos de ação:

- redução significativa no número de linfócitos como resultado da redistribuição nos tecidos linfóides.
- inibem a expressão de citocinas, incluindo interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6, e transcrição e secreção do gene de TNF-alfa.
- bloqueiam a capacidade dos macrófagos de responder aos sinais derivados de linfócitos.

Papel importante no tratamento da **rejeição celular aguda**.



Andrew J. Muir, Medications

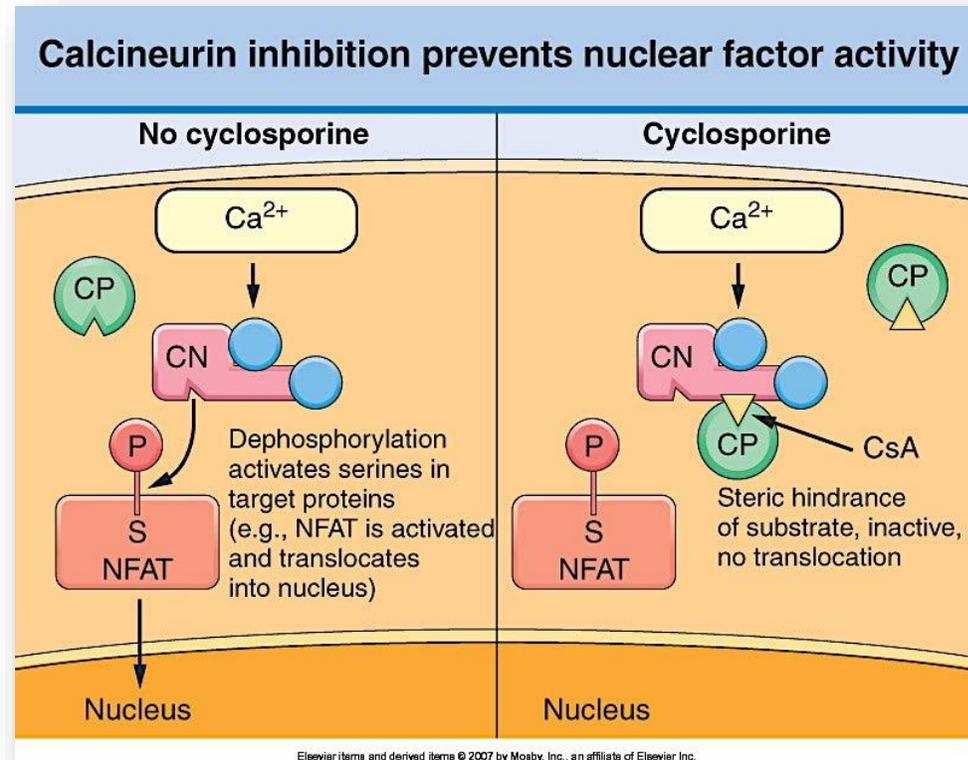
In: Paul G. Killenberg, Pierre-Alain Clavien Medical Care of the Liver Transplant Patient,

Ciclosporina

A era moderna do transplante hepático começou com a introdução da ciclosporina.

Em 1976, Borel et al. relataram a descoberta das propriedades imunossupressoras deste metabolito fúngico extraído de *Cylindrocarpus lucidum*.

Universidade de Pittsburgh: primeiros 1000 pacientes tratados com ciclosporina e esteróides e descobriu que a sobrevida foi três vezes maior do que na era da pré-ciclosporina



Andrew J. Muir, Medications

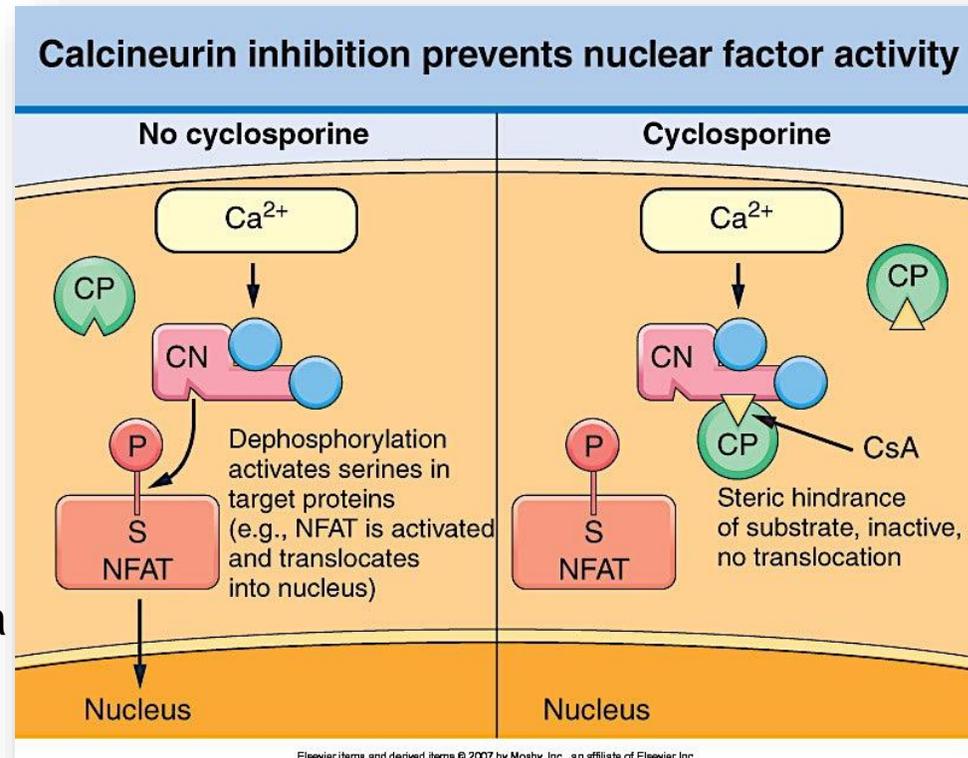
In: Paul G. Killenberg, Pierre-Alain Clavien Medical Care of the Liver Transplant Patient,

Ciclosporina

Complexo ativo ciclosporina - ciclofilina (proteína receptora citoplasmática) liga-se à calcineurina (serina-treonina fosfatase ativada pelo cálcio) e **inibe a expressão de vários factores de transcrição de ativação de células T críticas.**

Inibição da síntese de IL-2

A **inibição da atividade da IL-2** está associada com uma resposta diminuída aos antígenos das classes I e II, **fundamentais para a cascata de rejeição.** A inibição destes fatores de transcrição **limita a ativação e proliferação de linfócitos.**



Andrew J. Muir, Medications

In: Paul G. Killenberg, Pierre-Alain Clavien Medical Care of the Liver Transplant Patient,

Ciclosporina

Farmacocinética:

Biodisponibilidade da ciclosporina oral varia entre 20% e 50%.

A ciclosporina é metabolizada principalmente pelo sistema citocromo P450 do fígado, gerando mais de 17 metabólitos.

A meia-vida é de aproximadamente 15 h (intervalo 10-40 h).

A excreção na urina é mínima e nem a insuficiência renal nem a diálise alteram a depuração.

Andrew J. Muir, Medications

In: Paul G. Killenberg, Pierre-Alain Clavien Medical Care of the Liver Transplant Patient,

Ciclosporina

Efeitos adversos:

Nefrotoxicidade

Perda de apetite, **hiperglicemia, tremor involuntário no corpo**, cefaleia, hipertensão arterial, náusea, vômitos, dor abdominal, constipação, diarreia, hiperplasia gengival, crescimento excessivo de pelos no corpo e rosto e hepatotoxicidade em doses altas.

Andrew J. Muir, Medications

In: Paul G. Killenberg, Pierre-Alain Clavien Medical Care of the Liver Transplant Patient,

Interação Medicamentosa com ciclosporina

Diminuem os níveis séricos de CyA	Aumentam os níveis séricos de CyA:	Interação idiosincrásica
Rifampicina Fenitoína Fenobarbital Carbamazepina Isoniazida Cotrimoxazol Sulfamida	Eritromicina Azitromicina Claritromicina Cefalosporinas Cetoconazol Itraconazol Fluconazol Metronidazol Prednisona Cimetidina Verapamil Diltiazem Danazol Doxiciclina Nicardipina Tiazídicos Furosemida Contraceptivos orais	Anfotericina B Tobramicina Aminoglicosídeos Altas doses de SMX + TMP Vancomicina Ranitidina Diclofenaco Indometacin

Tacrolimus

Primeira linha. Ação semelhante à ciclosporina.

Antibiótico macrólido que foi isolado do fungo do solo *Streptomyces tsukubaensis*.

Bloqueia a ativação da calcineurina e inibe a expressão de fatores de transcrição de genes de ativação de células T críticos.

Tacrolimus,, liga-se a uma proteína citosólica altamente conservada (FK-506 proteína de ligação (FKBP), limitando a ativação e proliferação de linfócitos.

Andrew J. Muir, Medications

In: Paul G. Killenberg, Pierre-Alain Clavien Medical Care of the Liver Transplant Patient,

Efeitos colaterais mais frequentes dos inibidores de calcineurina

	CICLOSPORINA	TACROLIMUS
Renal	Nefrotoxicidade	Nefrotoxicidade
	Acidose tubular renal tipo IV	Acidose tubular renal tipo IV
	Hipertensão arterial	Hipertensão arterial
	Resistência diurética	Resistência diurética
	Hipercalemia	Hipercalemia
	Hipomagnesemia	Hipomagnesemia
	hipofosfatemia	hipofosfatemia
Gastrointestinal		Diarréia
		Dor abdominal

Efeitos colaterais mais frequentes dos inibidores de calcineurina

	CICLOSPORINA	TACROLIMUS
Hematológico	Microangiopatia trombótica	Microangiopatia trombótica
Metabólico	Hiperlipidemia	Diabetes
	Hiperuricemia	
	Gota	
	Intolerância à glicose	
Cosmético	Hiperplasia gengival	Alopecia
	hirsutismo	

Efeitos colaterais mais frequentes dos inibidores de calcineurina

	CICLOSPORINA	TACROLIMUS
Hematológico	Microangiopatia trombótica	Microangiopatia trombótica
Metabólico	Hiperlipidemia	Diabetes
	Hipeuricemia	
	Gota	
	Intolerância à glicose	
Cosmético	Hiperplasia gengival	Hipertrofia gengival rara
	hirsutismo	Alopecia

Interação Medicamentosa com Tacrolimus

Diminuem os níveis séricos de FK-506	Aumentam os níveis séricos de CyA:
Rifampicina	Eritromicina
Fenitoína	Clotrimazol
Fenobarbital	Cetoconazol
Carbamazepina	Fluconazol
Barbitúricos	Cimetidina
Glicocorticoides	Verapamil
	Nifedipina
	Diltiazem
	Danazol
	Metilprednisolona
	Midazolam
	Contraceptivos orais

Micofenolato

- **Inibe a biossíntese de purina *de novo***. O fármaco ativo, o ácido micofenólico (MPA), é produzido pelo fungo *Penicillium*.
- Alternativa à azatropina (principal vantagem sobre a azatropina é a **inibição mais seletiva dos linfócitos**).
- Utilização inicial variável de acordo com protocolo local.
- Outras indicações: e resgate para rejeição resistente a esteróides e como alternativa se desenvolver intolerância com outros agentes.
- Tem sido utilizado como agente de primeira linha e permitiu a **cessação precoce** da prednisona. O fármaco ativo, o ácido micofenólico (MPA), é produzido pelo fungo *Penicillium*.

Andrew J. Muir, Medications

In: Paul G. Killenberg, Pierre-Alain Clavien Medical Care of the Liver Transplant Patient,

Micofenolato

Efeitos adversos:

Gastrointestinais significativos, incluindo náuseas, anorexia e diarreia.

Outros efeitos colaterais incluem leucopenia, anemia e trombocitopenia.

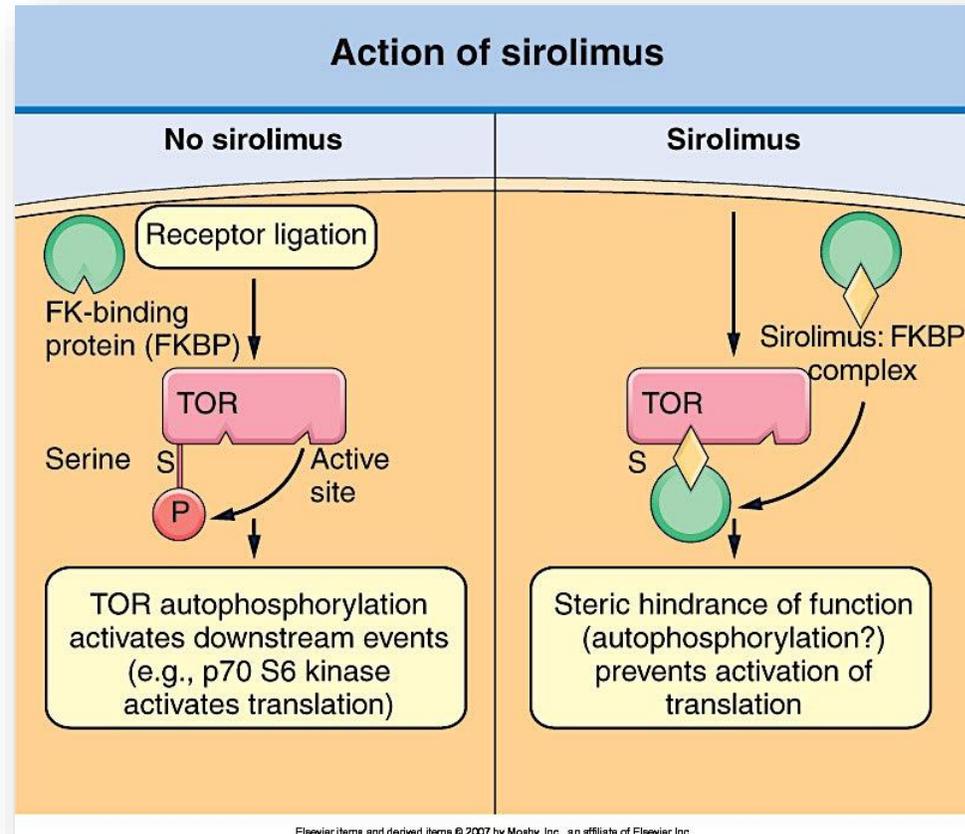
Infecções: aumento da incidência de infecções virais (herpes simples, herpes zoster, CMV)

Inibidores da *mammalian target of rapamicin* (mTOR):

Rapamicina – Sirolimo

Lactona macrocíclica produzida pelo *Streptomyces hygroscopicus*

Mecanismo de ação: atravessa a membrana citoplasmática e fixa-se à imunofilina FKBP12 formando um complexo que inibe a ativação enzimática da mTOR, por meio do controle da ação de várias enzimas, previne a progressão do ciclo celular da fase G1 a S em várias linhas celulares (linfócitos T, B e células do músculo liso vascular).



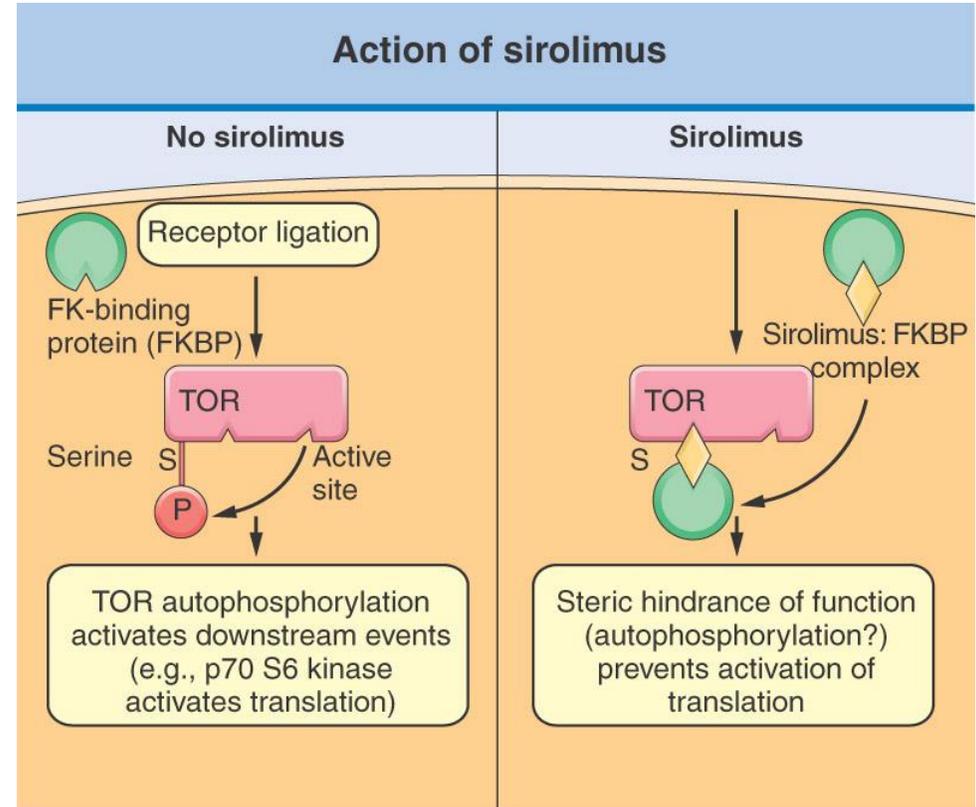
Sirolimus

Rapidamente absorvido em 1-2 h.

A biodisponibilidade é de aproximadamente 14%.

A principal via de excreção parece ser as fezes, com apenas 2,2% excretada na urina.

A meia-vida aumentou de 79 h em doentes normais para 113 h naqueles com disfunção hepática (necessários ajustes posológicos em doentes com disfunção hepática ligeira a moderada)



Inibidores da *mammalian target of rapamicin* (mTOR):

Everolimo

Mecanismo de ação: semelhante sirolimo

Farmacocinética:

Meia-vida mais curta

Necessita de duas tomadas diárias

Estabilização dos níveis séricos em 3 dias

–Pode ser tomado simultaneamente com a ciclosporina

–Terapeuticamente equivalente ao sirolimo

Inibidores da *mammalian target of rapamicin* (mTOR):

Sirolimo e Everolimo

Efeitos adversos:

- **Hiperlipidemia:** principal
 - 40% dos pacientes
 - Dose dependente
 - Responde à terapia com dieta e fármacos

- **Mielotoxicidade**
 - Trombocitopenia
 - Leucopenia
 - Anemia

Inibidores da *mammalian target of rapamicin* (mTOR):

Sirolimo e Everolimo

Efeitos adversos:

- **Gastrointestinais:**
 - Úlceras orais
 - Diarréia
- **Pele e anexos:**
 - Erupções acneiformes (mais frequente)
 - Edema crônico
 - Angioedema
 - Gengivite
 - Onicopatía

Agentes Biológicos

Fase de indução da terapia
imunossupressora.

Tratamento de rejeição

Anticorpos depletadores:

Globulina antitimocitária

OKT3

Campath-1H

Anticorpos não depletadores:

Basiliximabe

Daclizumabe

Agentes Biológicos

Timoglobulina

Globulina antitimocitária (imunoglobulina purificada) preparada a partir de soro hiperimune de cavalo, coelho, carneiro ou cabra imunizada com linfócitos tímicos humanos.

Liga-se à superfície dos linfócitos T na circulação, resultando em linfopenia e comprometimento das respostas imunitárias dos linfócitos T.

A globulina antitimocitária é administrada via parenteral uma dose diária de 10-30 mg / kg ao longo de várias horas.

Efeitos adversos anticorpos policlonais

Febre, calafrio	Leucopenia (>50% pacientes)
Náusea, vômito, diarreia	Artralgia
Dispneia	Hipotensão
Rush, prurido	anafilaxia
Edema pulmonar	Doença do soro
Plaquetopenia	Infecção por CMV
anemia	Doença linfoproliferativa pós-Tx, EBV

Agentes Biológicos

Basiliximab

Anticorpo monoclonal quimérico (murino / humano) que bloqueia o receptor de IL-2.

Quando combinado com a imunoterapia padrão em receptores de transplante renal, o basiliximab **reduziu a rejeição aguda e a perda de enxerto** aos 3 anos sem aumentar os eventos adversos, incluindo infecção e malignidade.

Regime de dosagem recomendado é de 20 mg, via parenteral, em de 6 h de reperfusão e também no dia quatro após o transplante.

Efeitos adversos: trombocitopenia e leucopenia.

Efeitos imunológicos de novos imunossupressores promissores

MOLÉCULA INIBITÓRIA	ALVO	TIPO DE MOLÉCULA	MECANISMO PRINCIPAL
Alfacept	CD2	Proteína de fusão	Deleção de células T ativadas
Belatacept	CD80 e CD86	Proteína de fusão	Inibição do segundo sinal de ativação
Sotrastarin	PKC	Pequena molécula	Inibição do PKC
CP-690,550	JAK-3	Pequena molécula	Inibição do JAK-3
Eculizumab	C5	anticorpo	Inibição da ativação do complemento
Bortezomib	NFκB	Pequena molécula	Deleção de plamócitos e inibição do NFκB

Conclusão

A gama atual de agentes imunossupressores disponíveis permite alguma **flexibilidade para adaptar o regime para cada doente.**

A rejeição e efeitos adversos significativos continuam a complicar o período pós-transplante para muitos pacientes.

Futuros trabalhos, com informações mais refinadas do hospedeiro e da interação hospedeiro-enxerto, poderão mostrar diferentes combinações, bem como o desenvolvimento de novos agentes.

Os esforços também se concentrarão na melhoria do **equilíbrio** entre **maximizar a imunossupressão e minimizar os efeitos adversos.**