

Prezados alunos,

Abaixo encontram-se as questões referentes aos seminários de casos ou situações clínicas dos conteúdos:

- 1) Imunossupressores;**
- 2) Drogas modificadoras de doenças reumáticas;**
- 3) Drogas empregadas no tratamento da gota;**

Estas questões serão discutidas e resolvidas durante as aulas nos períodos indicados no calendário. O material bibliográfico indicado para consulta durante os seminários inclui: 1) Goodman & Gilman, As bases farmacológicas da Terapêutica 10ª a 13ª Edição; 2) Golan. Princípios de farmacologia da 3ª à última edição; 3) Rang & Dale, Farmacologia, da 5ª à última edição. Material na internet em fontes confiáveis também poderá ser consultada.

Vinte por cento (20%) da nota referente aquele tópico virá de participação nos seminários (e os restantes 80% virão das provas escritas).

Para a adequada realização dos seminários é importante que eles iniciem nos horários programados. Dessa forma, **não serão aceitos atrasos** para fins de presença e participação nos seminários.

Atenciosamente,

Prof. Jose Carlos Alves Filho
Departamento de Farmacologia
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Seminário 1 - Immunossupressores

Caso Clínico 1:

(Extraído e modificado de Golan, DE. Princípios de farmacologia da 3ª edição)

A Sra. W, 59 anos, foi submetida a transplante de coração em 1990, devido à insuficiência cardíaca decorrente de insuficiência mitral crônica grave. O esquema imunossupressor inicial consistiu em **ciclosporina**, **glicocorticóides** e **azatioprina**. A evolução nos primeiros três meses após o transplante foi excelente e ela recebeu alta.

Quatro meses após a cirurgia, a Sra. W é internada com dispneia e fadiga. A biópsia do ventrículo direito demonstra evidências de rejeição aguda moderada, com áreas localizadas de infiltração linfocítica e necrose. A paciente é tratada com um ciclo de 10 dias de **OKT3** (anticorpo monoclonal murino dirigido contra o antígeno CD3 de células T humanas), que produz efeitos adversos, que consistem em febre, mialgias, náusea e diarreia. A Sra. W tem alta após a melhora de seu estado cardíaco. Entretanto, poucos meses depois, ela volta ao hospital com dispneia e fadiga. Embora a biópsia do ventrículo direito não demonstre nenhuma evidência de rejeição, há, entretanto, suspeita da rejeição com base na sua história e sintomas. Efetua-se um teste para a presença de anticorpos anti-OKT3; como não se detecta nenhum anticorpo neutralizante, administra-se um segundo ciclo de OKT3, e os sintomas desaparecem.

Em dezembro de 2000, a Sra. W chega ao hospital para se submeter a seu exame anual regular. Está em boa saúde e toma um esquema imunossupressor basal de **ciclosporina**, **azatioprina** e **glicocorticóides**. Não há evidências de rejeição desde 1990. A angiografia coronária revela artérias coronárias perfeitamente normais, talvez como resultado da estrita manutenção dos níveis plasmáticos de lipídios exigida pelos médicos. Todavia, os níveis sanguíneos de ureia e de creatinina estão elevados, indicando lesão dos rins. Sendo assim, a dose de ciclosporina foi diminuída, e ela começa a tomar **sirolimo**. No decorrer dos próximos dois anos, os níveis de creatinina voltaram aos níveis normais e permaneceram estáveis.

1. De que maneira cada um dos fármacos prescritos para a Sra. W. diminui a probabilidade de rejeição?
2. Por que a Sra. W apresentou febre, mialgias, náusea e diarreia após a administração de OKT3 e por que foi realizado um teste para anticorpos neutralizantes antes do segundo ciclo de tratamento?
3. Qual a provável causa da doença renal da Sra. W?
4. Por que a dose de ciclosporina foi reduzida e qual as possíveis implicações farmacológicas desta decisão?
5. O tacrolimo poderia ser uma alternativa o sirolimo no esquema imunossupressor?

Seminário 2 - Drogas modificadoras de doenças reumáticas

Caso Clínico 2:

(Extraído e modificado de Golan, DE. Princípios de farmacologia da 3ª edição)

A Sra. M.C.A., 52 anos, procurou atendimento médico devido à dores articulares e informou que vinha acordando com as articulações “endurecidas”. No exame físico, verificou-se que as articulações interfalangeanas proximais das mãos estavam edemaciadas, algumas com coloração avermelhada da pele. A paciente referiu dor à mobilização ativa e passiva dessas articulações. Em exames complementares, o raio-X das mãos mostrou intumescimento das partes moles nas articulações referidas no exame físico. Além disso, os testes para fator reumatóide e anticorpos anti-peptídeos citrulinados foi positivo. Frente a esses dados, estabeleceu-se o diagnóstico de artrite reumatóide.

Com o diagnóstico, decidiu-se utilizar **meloxicam**, para controle inicial da inflamação, em combinação com **metotrexato** e **ácido fólico**. Após 3 meses de uso continuado, verificou-se que a paciente não apresentou melhora na resposta clínica com doses máximas toleradas de metotrexato. Sendo assim, decidiu-se substituir o tratamento de metotrexato por **leflunomida** em associação com **infiximab**, o qual resultou em melhora do quadro clínico da paciente.

1. De que maneira cada um dos fármacos prescritos para a Sra. M.C.A. diminui os sintomas da artrite reumatóide?
2. Por que o ácido fólico foi associado ao tratamento com metotrexato?
3. Qual é o principal efeito adverso do infliximab?

Seminário 3 - Drogas empregadas no tratamento da gota

Caso Clínico 3:

(Extraído e modificado de Golan, DE. Princípios de farmacologia da 3ª edição)

O Sr. J, 52 anos, acorda numa manhã sentindo dor excruciante no hálux. Até mesmo o peso do lençol é suficiente para fazê-lo gritar; é incapaz de colocar uma meia nem sequer calçar o sapato. Preocupado, o Sr. J corre procura um médico. Com base na anamnese e nos achados físicos, o médico estabelece o diagnóstico de crise aguda de gota. Prescreve **ibuprofeno**, que alivia a dor depois de 2 dias. O Sr. J passa então muito bem durante os próximos 5 anos, quando os sintomas recidivam e ele se automedica com ibuprofeno, obtendo resultados positivos. A seguir, aprende a antecipar as crises, cuja frequência aumenta lentamente até ocorrerem uma vez por semana. Passa a tomar ibuprofeno ao primeiro sinal de dor.

Após o início de uma de suas crises, pela manhã, o Sr. J procura o seu médico porque a dor não é mais aliviada com ibuprofeno. O exame minucioso revela que o joelho esquerdo, o pé direito e a primeira articulação metatarsofalangiana direita estão tumefeitos e vermelhos. São detectados nódulos móveis de 0,5 cm próximo ao olecrano, de distribuição bilateral, bem como outro nódulo no polo inferior da patela direita. O restante do exame não revela outras anormalidades. O médico procede a uma aspiração do joelho do paciente; a amostra revela um líquido amarelo turvo que, ao exame microscópico, contém numerosos leucócitos. São também observados cristais microscópicos em forma de agulha em quantidade abundante, alguns dos quais intracelulares. A radiografia do joelho esquerdo é normal, exceto pela presença de derrame; a do pé direito revela uma erosão na parte distal do primeiro metatarso.

O Sr. J é tratado com **colchicina** durante 3 dias e com **naproxeno** durante 2 dias. O seu estado melhora rapidamente. Três semanas depois, ele volta ao médico sentindo-se bem. O médico lhe fornece uma prescrição de **alopurinol** para uso prolongado e outra de colchicina para uso durante os primeiros meses de tratamento com alopurinol.

1. Por que o ibuprofeno foi efetivo no alívio da maioria das crises agudas de dor do Sr. J?
2. O tratamento com ibuprofeno poderia ser substituído por um glicocorticoide? Justifique.
3. Como a colchicina reduz a resposta inflamatória durante a crise aguda de gota? Baseado no mecanismo de ação, qual seria um possível efeito adverso deste fármaco?
4. Como o alopurinol atua? Este fármaco irá alterar a frequência de crises dolorosas do Sr. J?
5. Por que o Sr. J toma colchicina durante os primeiros meses de tratamento com alopurinol?