



Drogas Modificadoras de Doenças Reumáticas (DMRDs)

Prof. José Carlos F. Alves Filho

**Departamento de Farmacologia
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo**



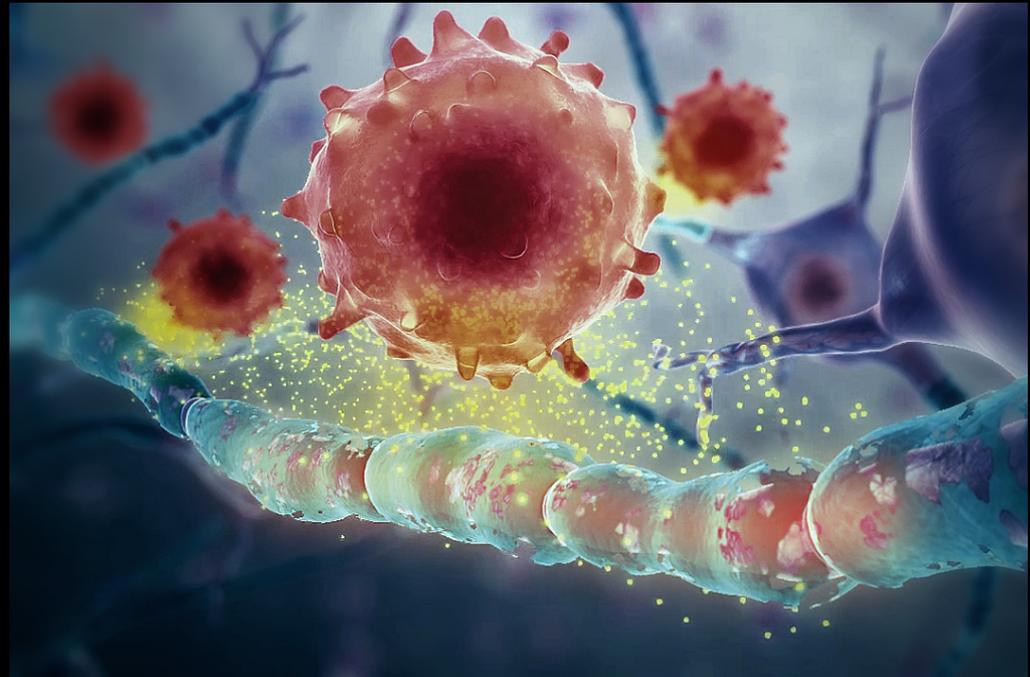
Autoimunidade



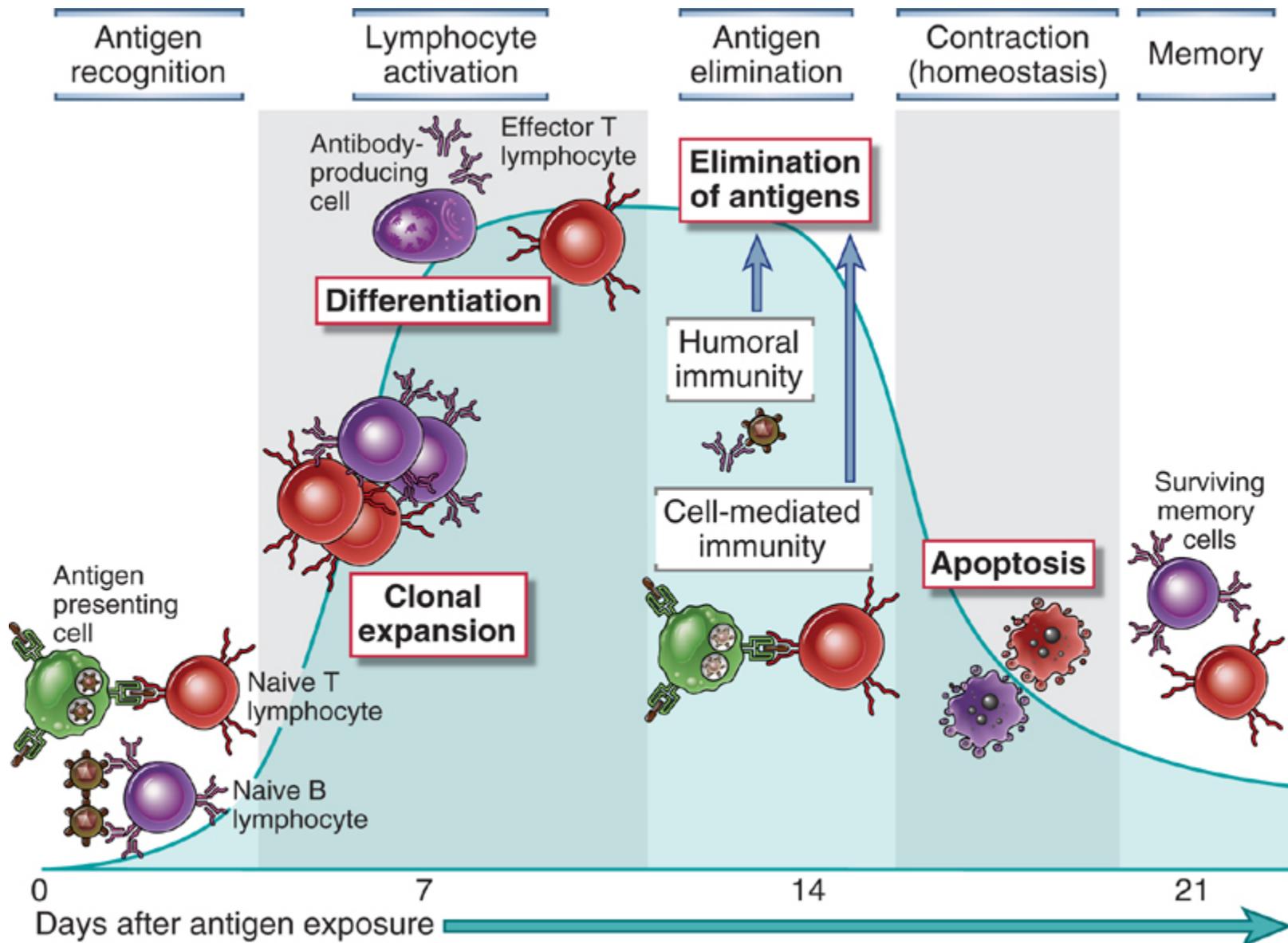
Distúrbio dos mecanismos responsáveis pela tolerância imunológica que resulta na indução de uma resposta imune contra componentes do próprio organismo.

Doença autoimune

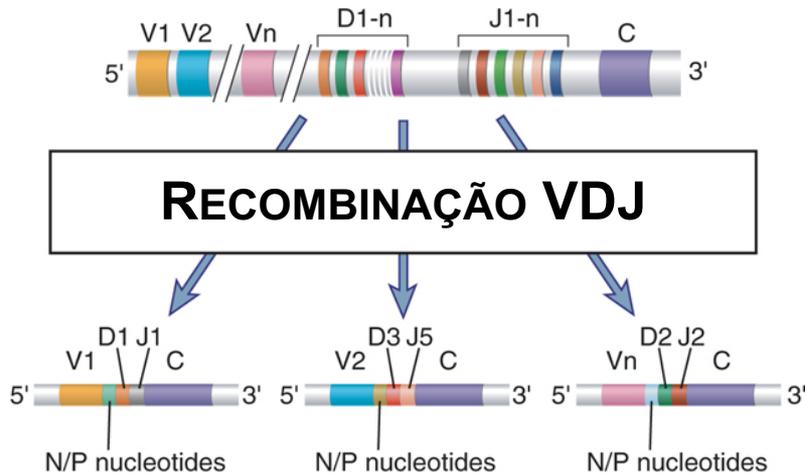
Síndrome provocada pelas lesões tissulares e/ou alteração funcional decorrentes da resposta autoimune.



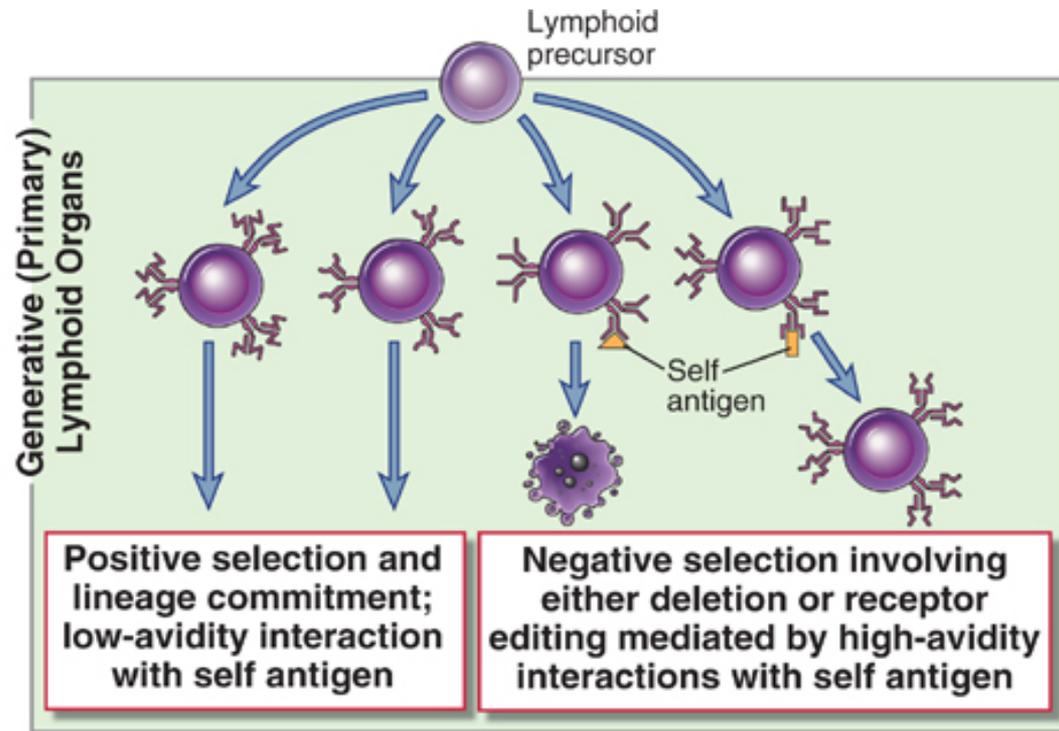
Cinética de uma Resposta Imune



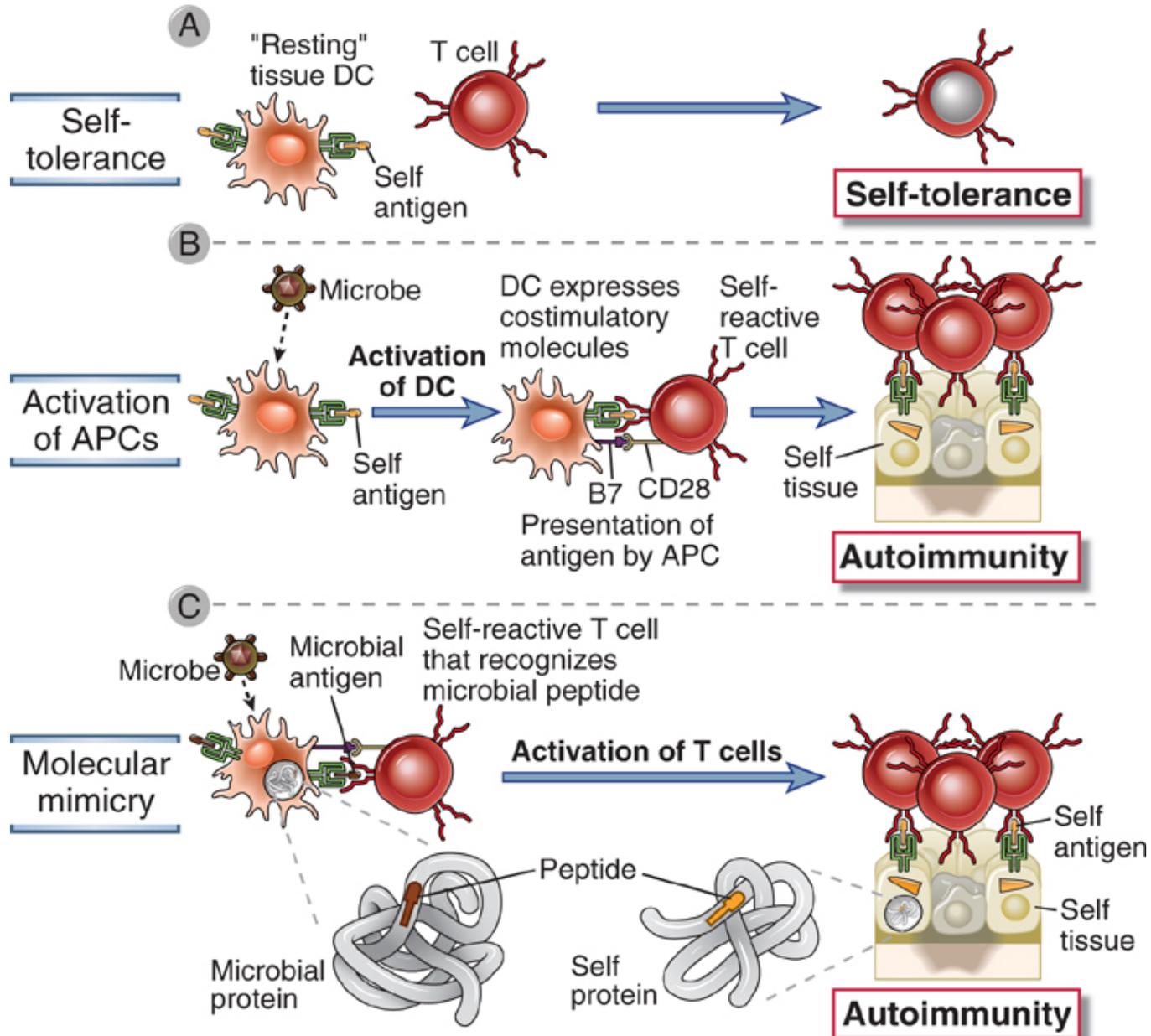
Seleção clonal de linfócitos



Até 10^9 receptores



Autoimunidade



Doenças autoimunes

Doenças Órgão-Específicas



- Doença de Graves
- Anemia Perniciosa
- Doença de Addison
- Tireoidite de Hashimoto
- Miastenia Grave
- Diabetes Melito tipo I

Doenças Sistêmicas



- Artrite Reumatóide
- Esclerose Múltipla
- Lúpus Eritematoso Sistêmico
- Síndrome de Sjögren
- Doença de Behçet

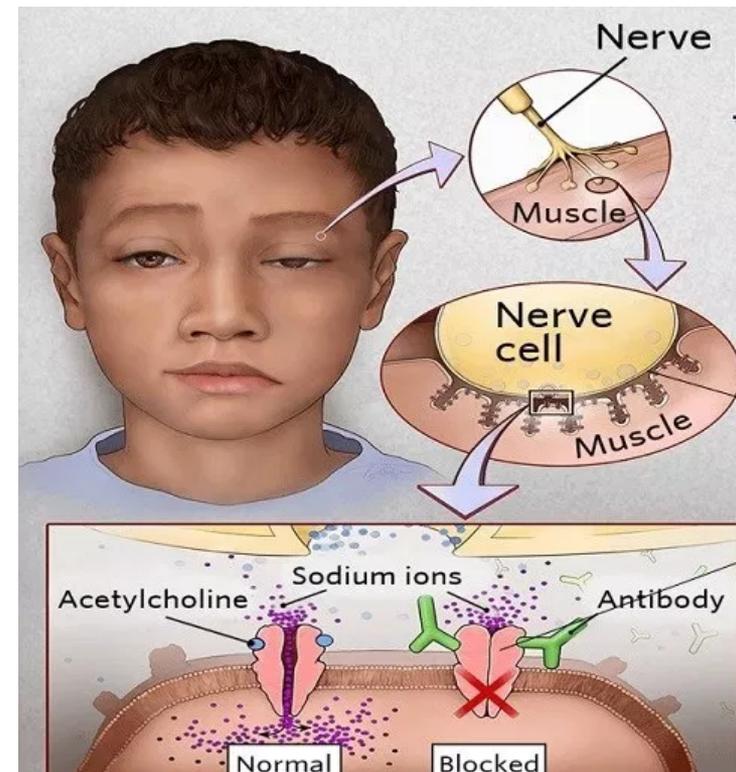
Doenças Órgão-Específicas

Alteração da função tecidual:

Doença de Graves

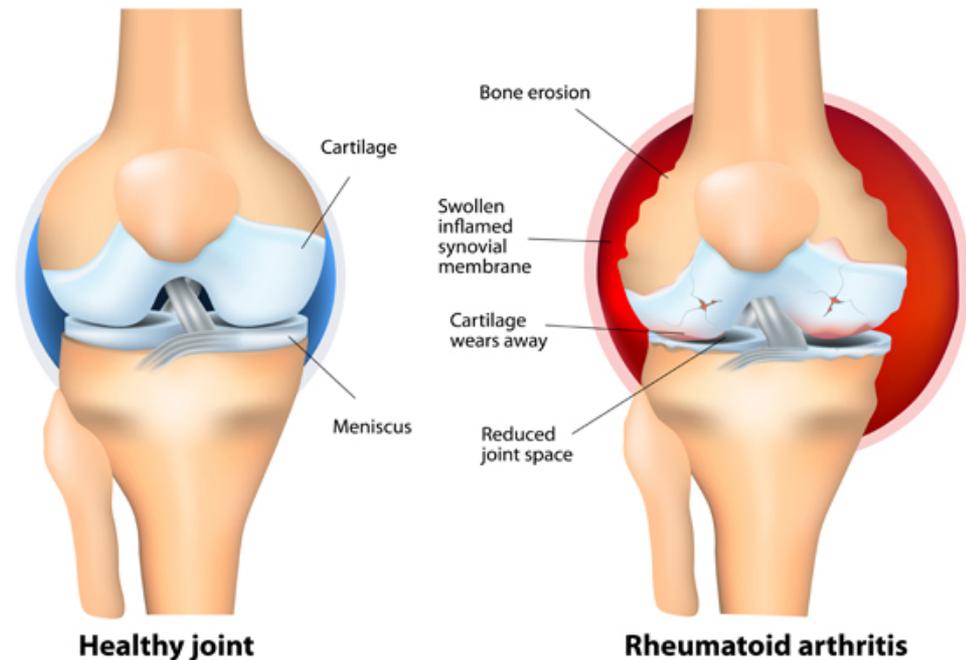


Miastenia grave



Artrite Reumatoide

Respostas inflamatória crônica e lesão tecidual



Esclerose Múltipla

Respostas inflamatória crônica e lesão tecidual



Artrite Reumatóide (RA)

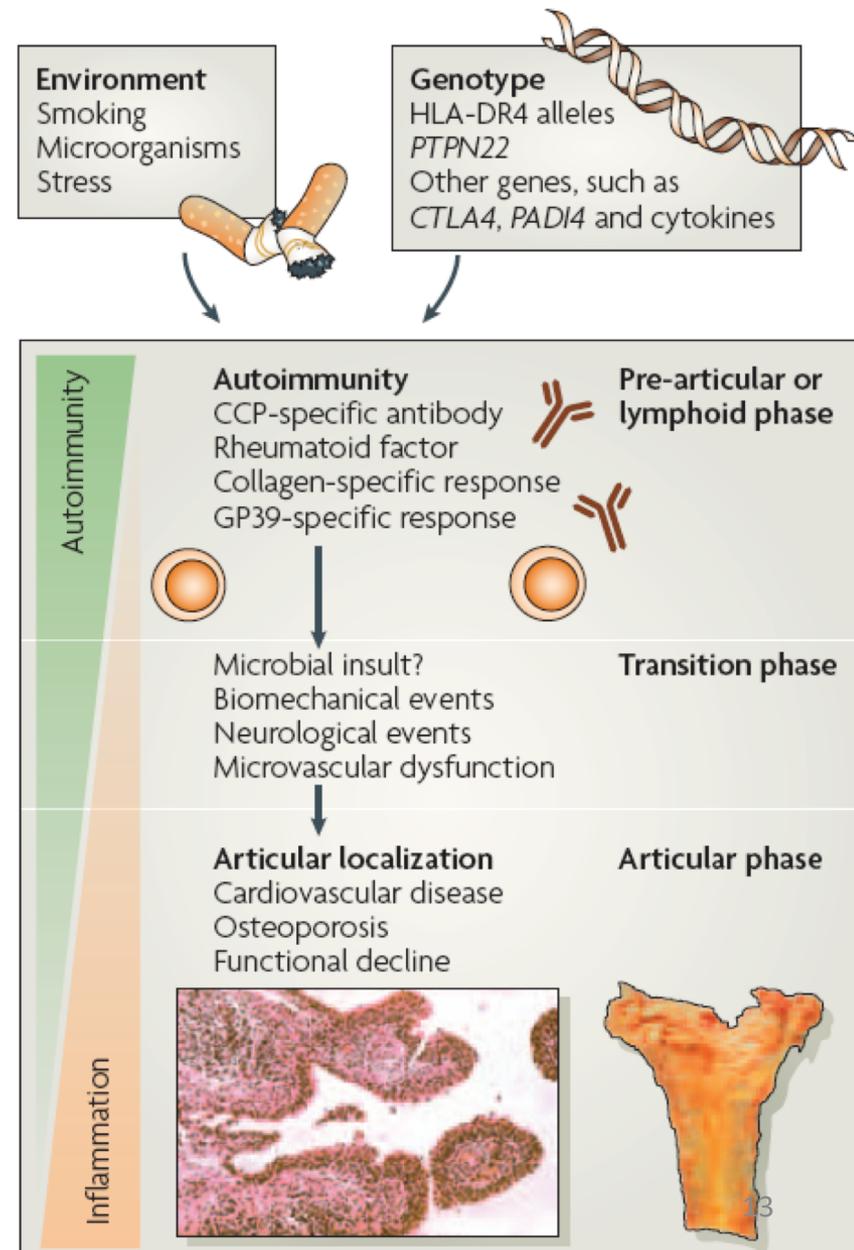
Artrite Reumatóide (RA)

- Doença inflamatória crônica sistêmica, com predomínio das manifestações nas articulares;
- Acomete 3 mulheres: 1 homem;
- Idade de início: 20 -50 anos;
- Prevalência de 1 %;

Etiologia da Artrite Reumatóide

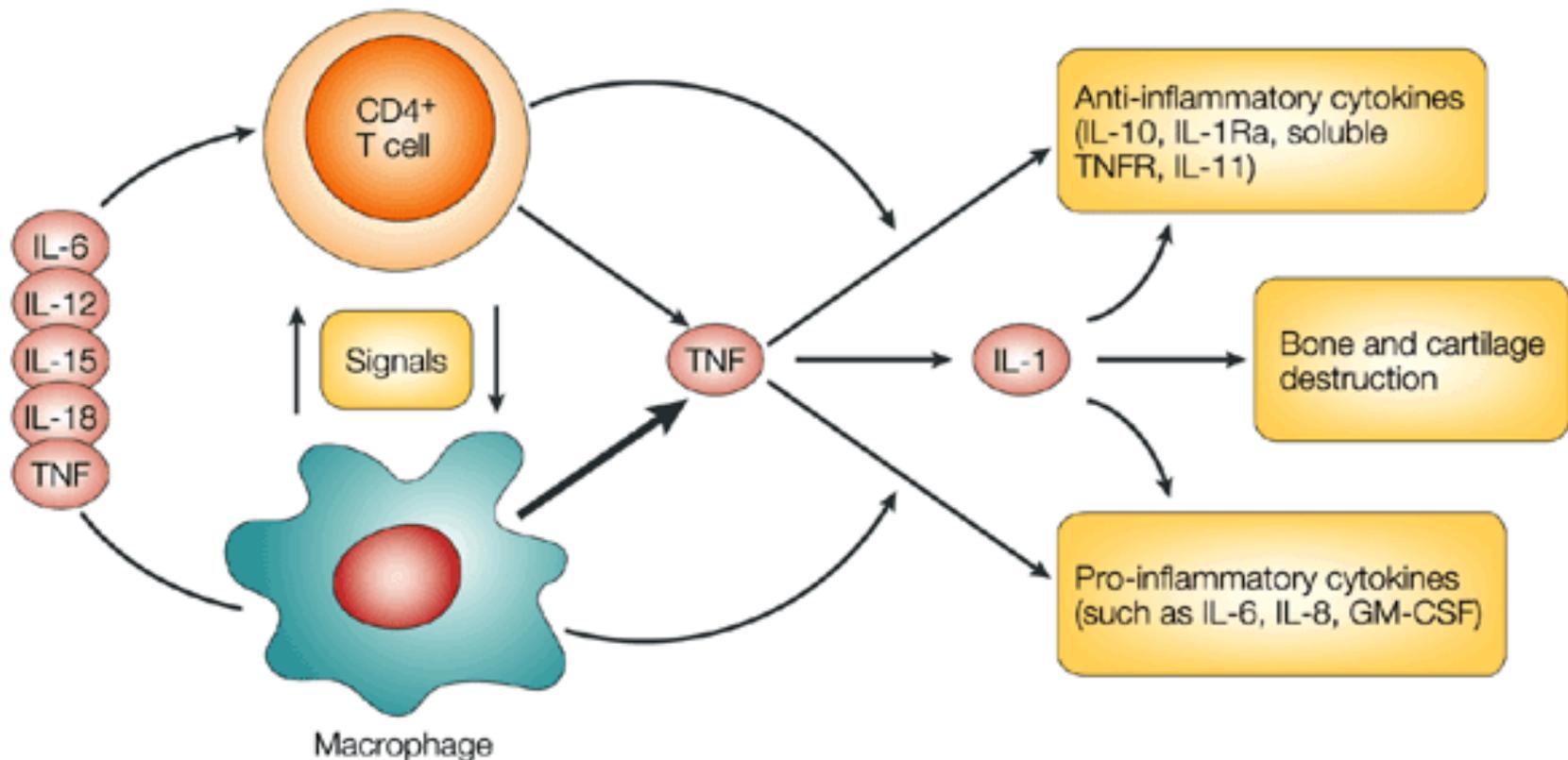
Fatores:

- Ambientais:
 - Tabagismo
 - Infecção
 - Dieta
 - Estresse
- Genéticos:
 - HLA-DR4
 - PADI4

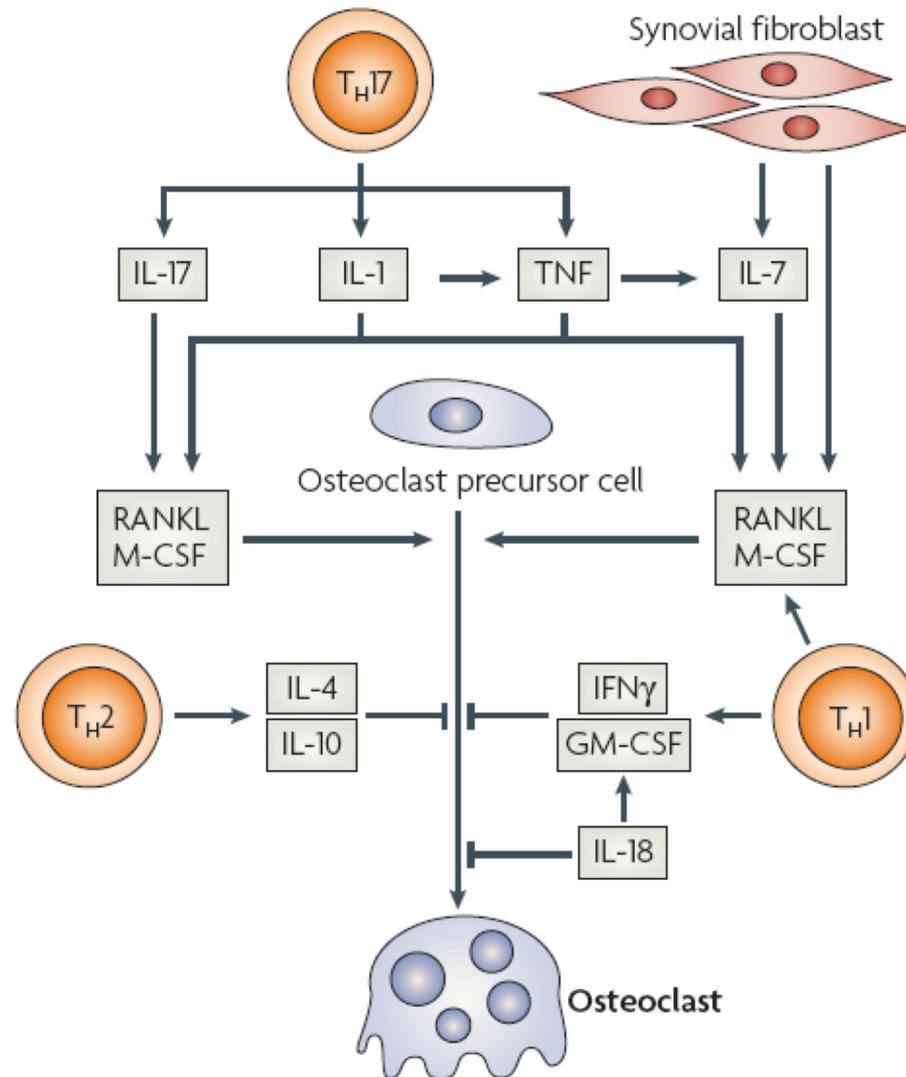


Patogênese da AR

Antígenos artritogênicos (sinal) desconhecidos desencadeiam a resposta autoimune da AR

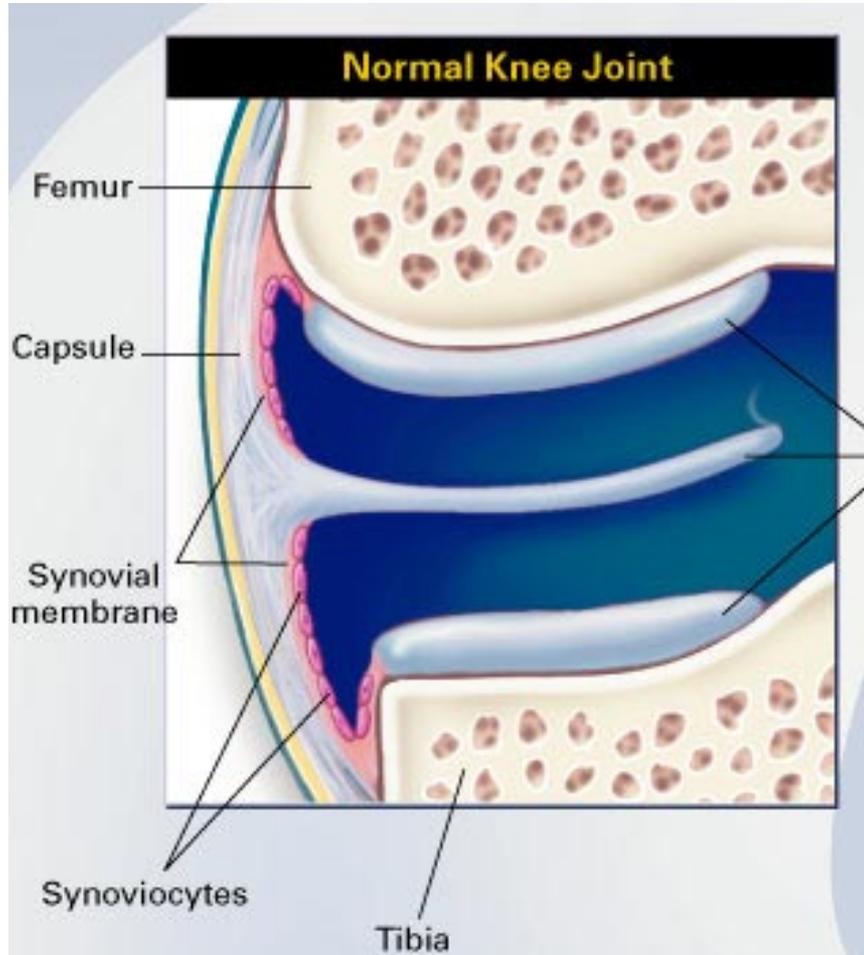


Células Th17 da patogênese da AR



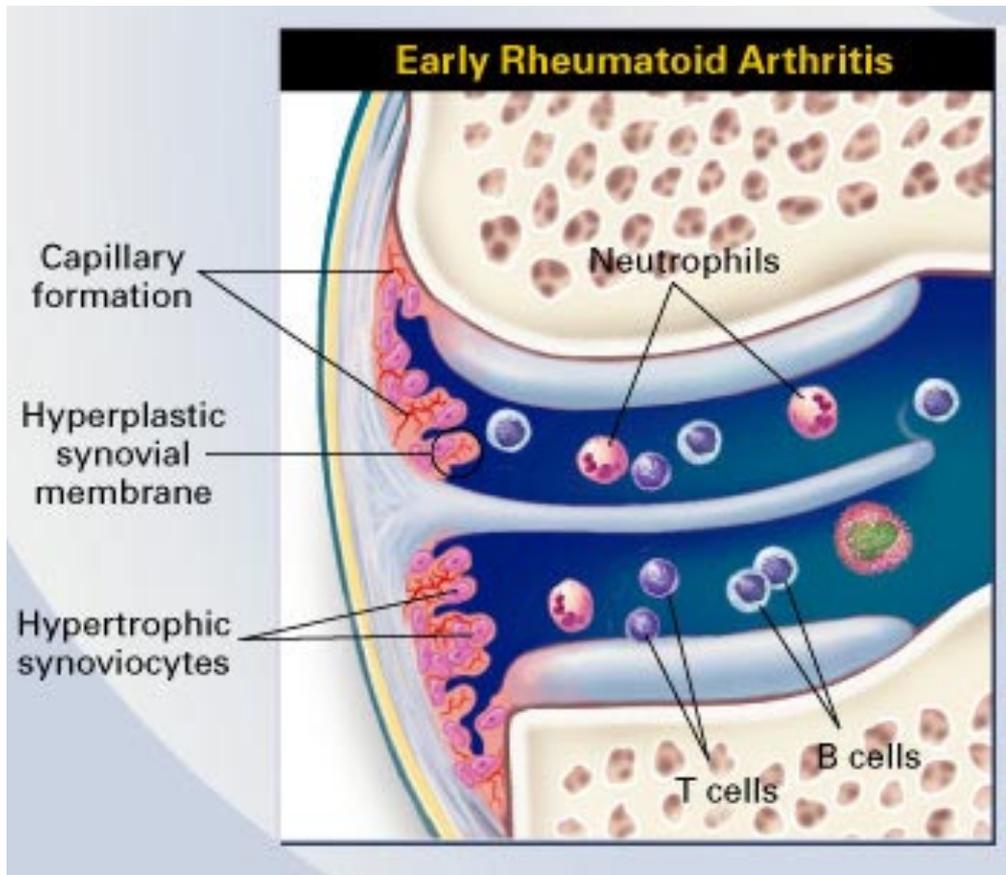
Patogênese da AR

❖ Articulação normal



Patogênese da AR

❖ Estágio inicial da Artrite Reumatóide



Manifestações Articulares da AR

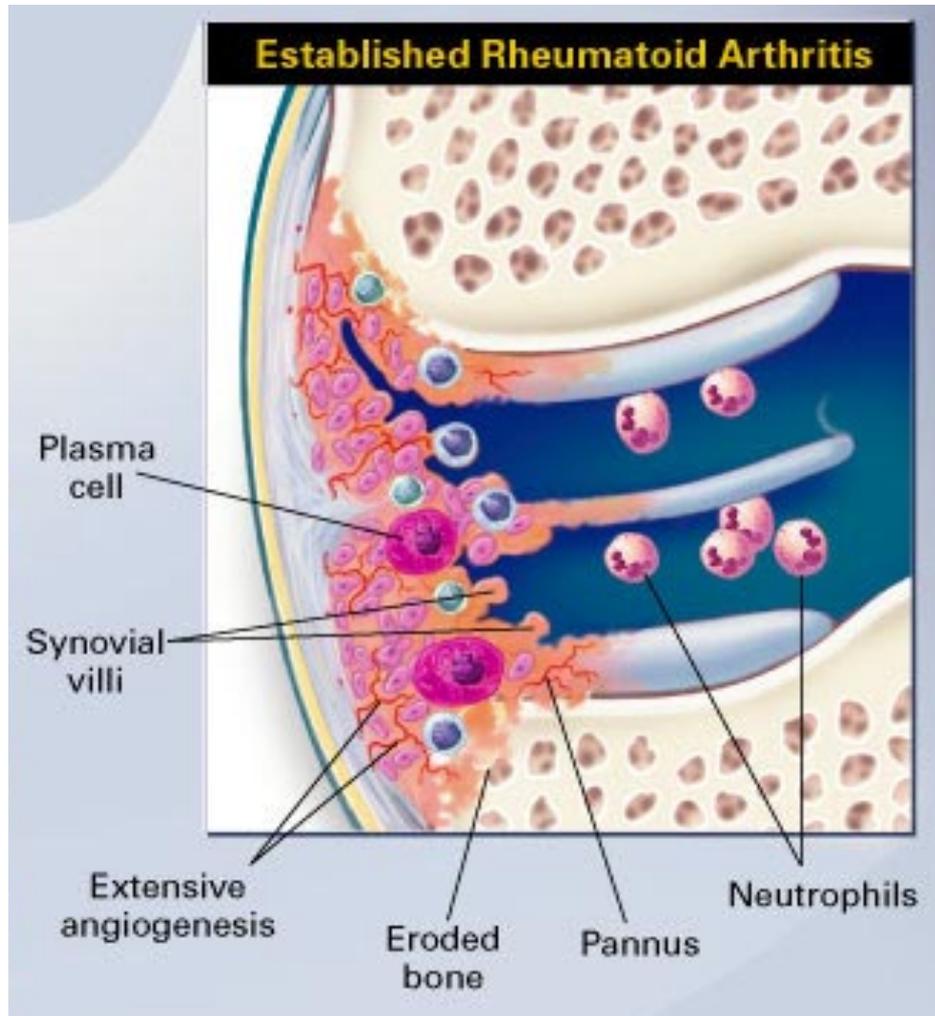
- Acometimento das mãos



AR inicial

Patogênese da AR

❖ Estágio avançado de Artrite Reumatóide



Manifestações Articulares da AR

- Acometimento das mãos: com a evolução surgem deformidades com desvio ulnar dos dedos, dedos em pescoço de cisne,...;



Desvio ulnar dos dedos



Dedos em pescoço de cisne

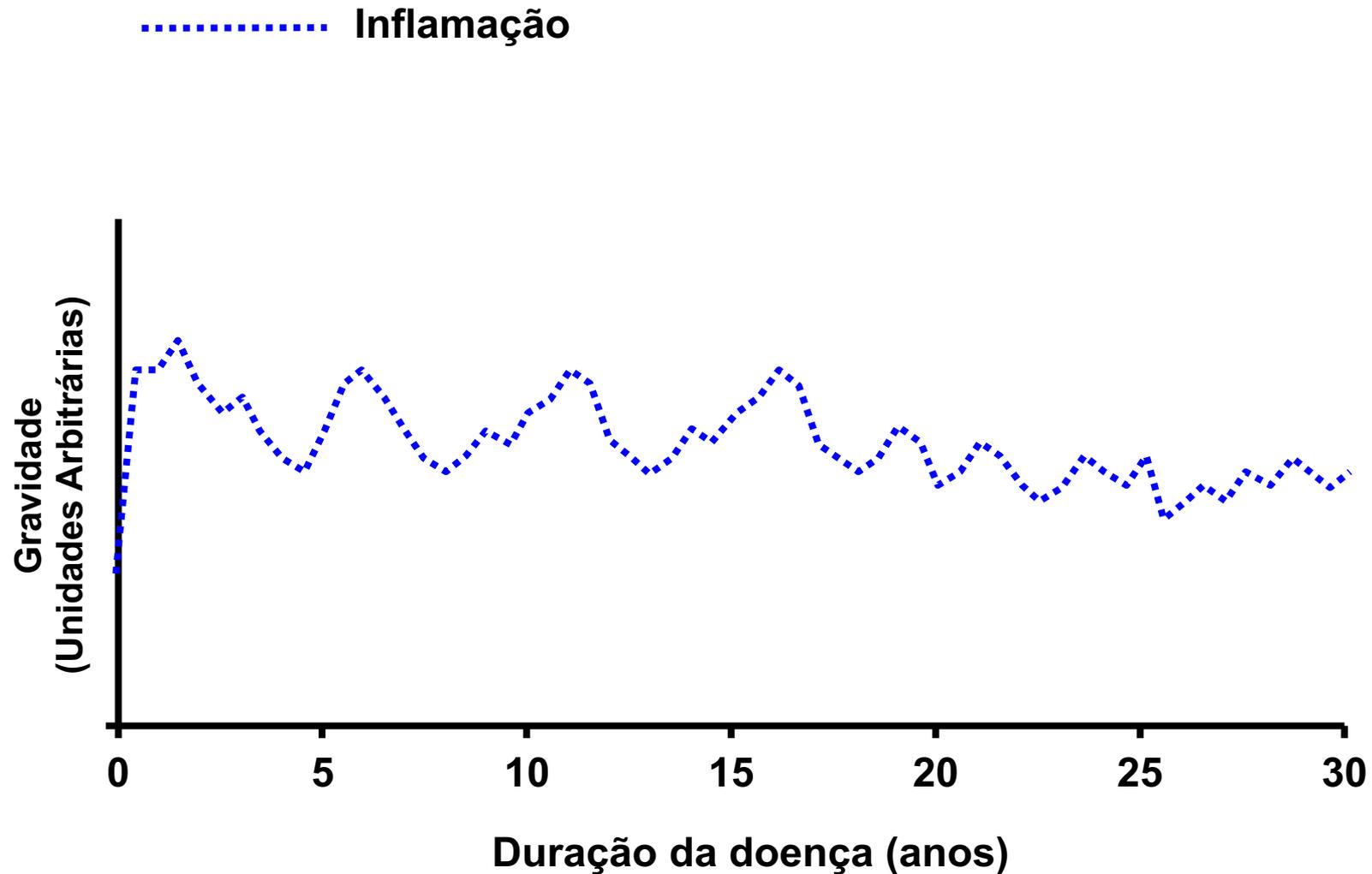
AR avançada

Manifestações Radiológicas da AR

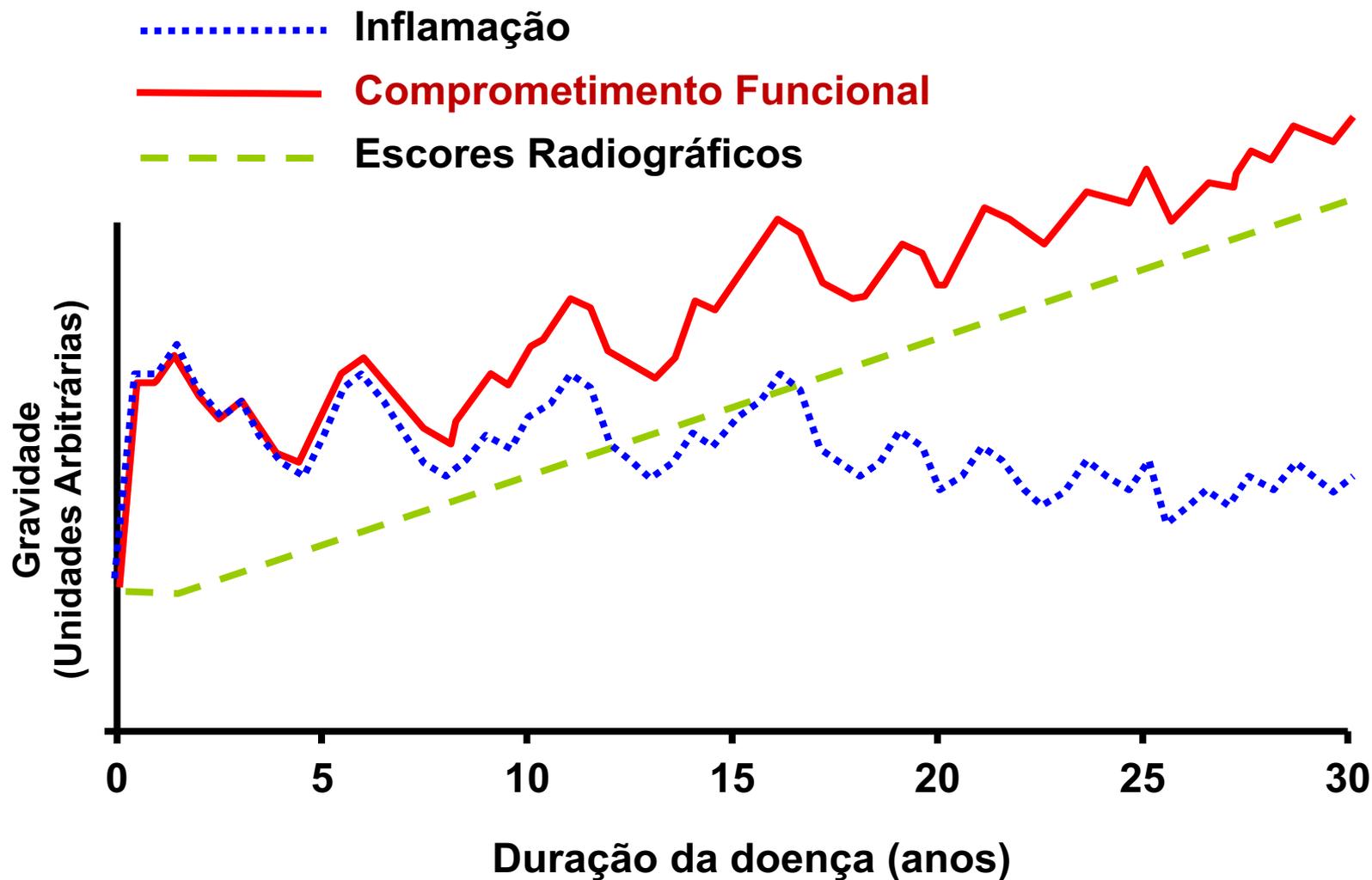
- redução do espaço articular;
- erosões ósseas
- mal alinhamento articular



Representação esquemática do curso da Artrite Reumatóide



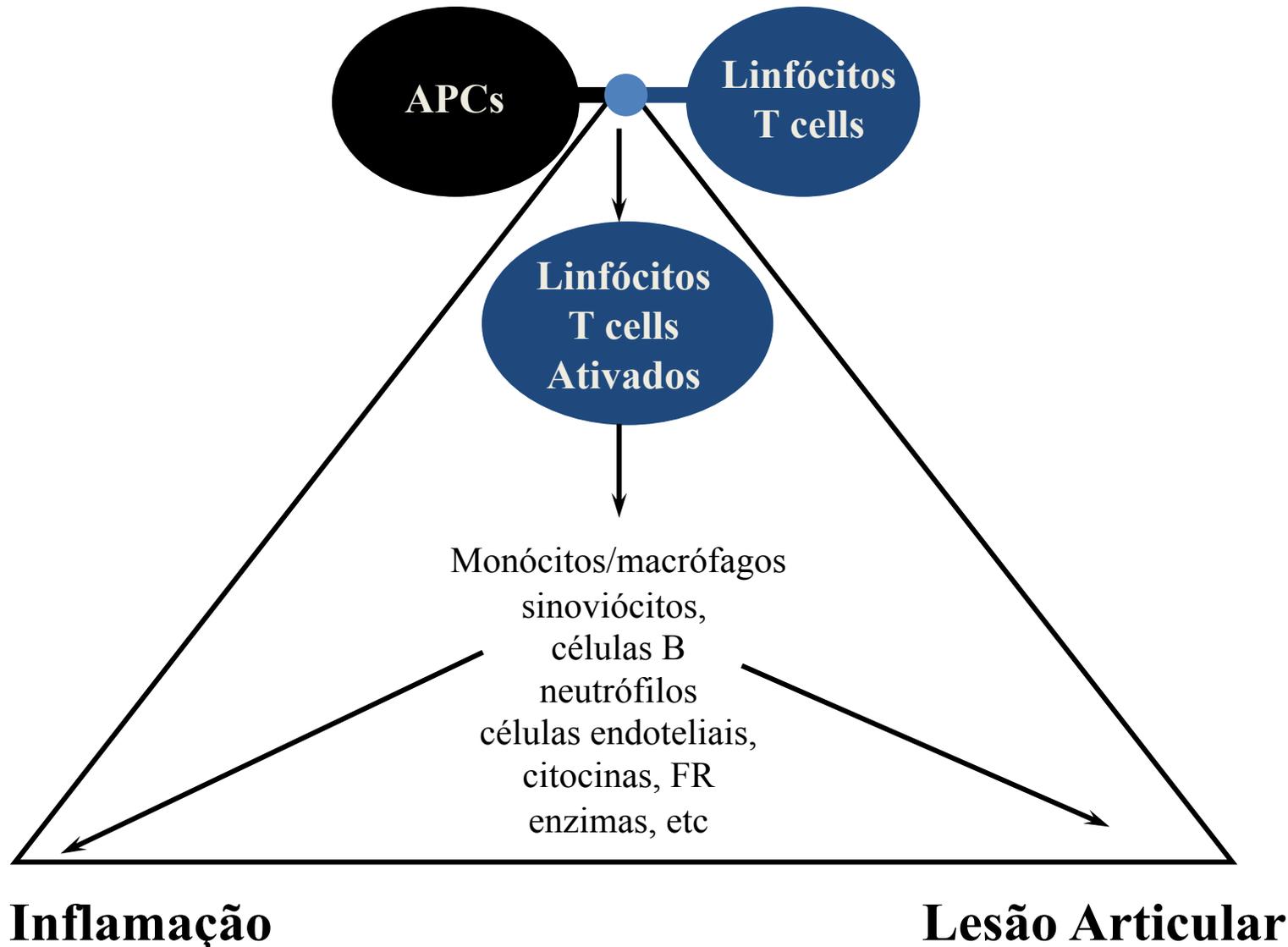
Representação esquemática do curso da Artrite Reumatóide



Terapia Anti-Reumática

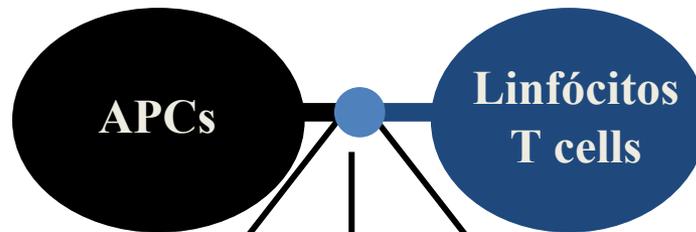
Terapia Farmacológica

Peptídeos Artritogênicos???



Terapia Farmacológica

Peptídeos Artritogênicos???



Linfócitos
T cells
Ativados

Monócitos/macrófagos
sinoviócitos,
células B
neutrófilos
células endoteliais,
citocinas, FR
enzimas, etc

Tratamento
antiinflamatório e
analgésico
não específico

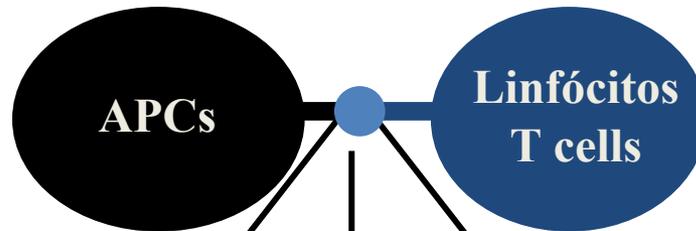
AINEs

Inflamação

Lesão Articular

Terapia Farmacológica

Peptídeos Artritogênicos???



Tratamento específico da doença

DMRDs

Início imediato do tratamento após diagnóstico

Tratamento antiinflamatório e analgésico não específico

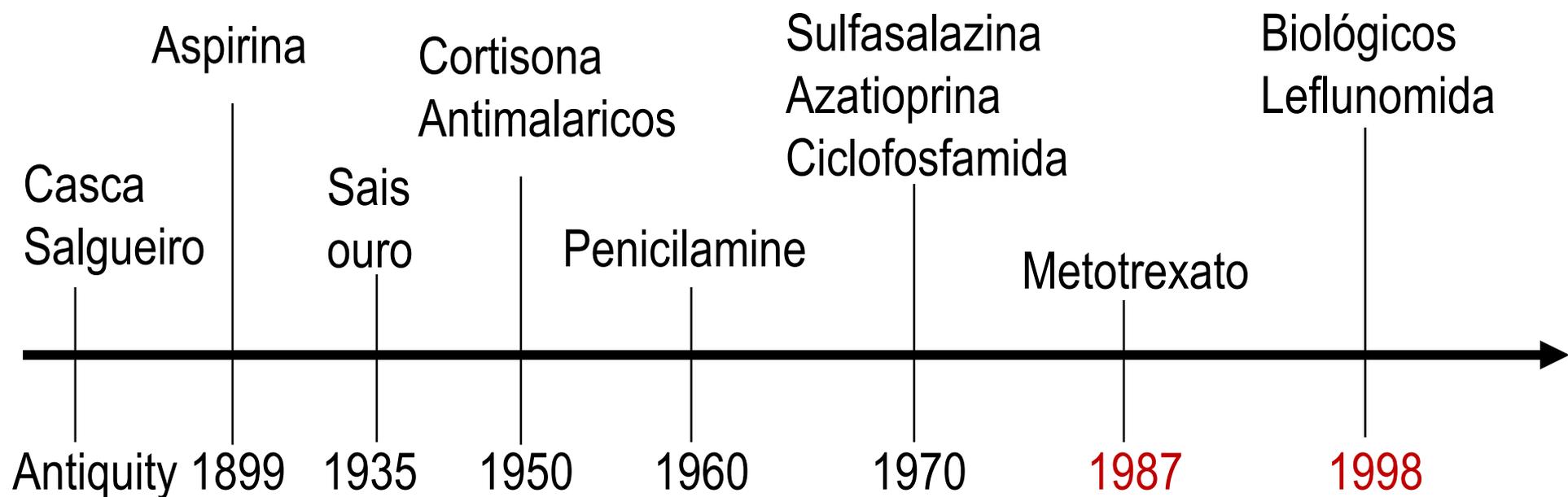
AINEs

Monócitos/macrófagos sinoviócitos, células B neutrófilos células endoteliais, citocinas, FR enzimas, etc

Inflamação

Lesão Articular

Histórico da Terapia Farmacológica Anti-Reumática



Terapia Farmacológica

- ❖ Analgésicos e Antiinflamatórios não esteroidais (AINEs)
- ❖ Antiinflamatórios Esteroidais (Glicocorticóides)
- ❖ Drogas Modificadoras de Doença Reumáticas (DMRDs)
 - ❖ Não biológicos (convencionais)
 - ❖ Biológicos



Prêmio Nobel de Medicina

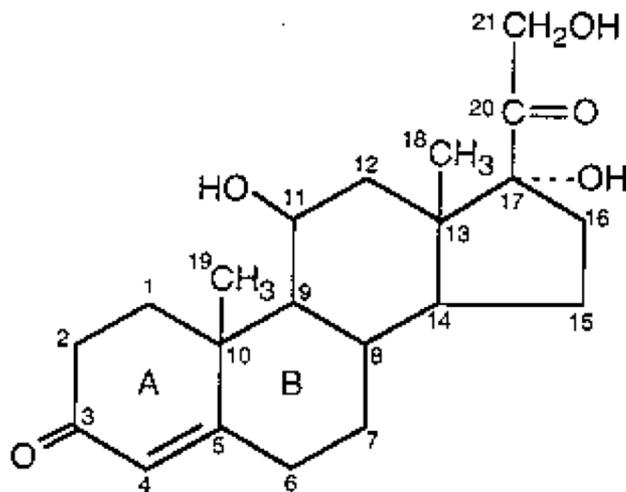


The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950

Philip Showalter Hench

“Use of Cortisone in Rheumatic diseases”

Cortisol



Philip S. Hench



(1896-1965)

Terapia Farmacológica

- ❖ Analgésicos e Antiinflamatórios não esteroidais (AINEs)
- ❖ Antiinflamatórios Esteroidais (Glicocorticóides)
- ❖ Drogas Modificadoras de Doença (DMRDs)
 - ❖ Não biológicos (convencionais)
 - ❖ Biológicos



Drogas Modificadoras de Doença (DMRDs)

São drogas que suprimem parcialmente ou totalmente a atividade inflamatória e **bloqueiam a evolução natural da doença.**

São conhecidos como:

Disease-modifying antirheumatoid drugs (DMARDs)

São divididos em:

- ❖ Não biológicos (convencionais)
- ❖ Biológicos



Drogas Modificadoras de Doença (DMRDs)

Convencionais:

- ❖ Metotrexato
- ❖ Azatioprina
- ❖ Leflunomide
- ❖ Sulfasalazina
- ❖ Cloroquina e hidroxicloroquina
- ❖ Ciclosporina
- ❖ Tacrolimus

Biológicos:

- ❖ Etanercept
- ❖ Infliximab
- ❖ Adalimumab
- ❖ Anacinra
- ❖ Abatacept
- ❖ Rituximab

Não biológicos (convencionais)

Drogas Modificadoras de Doença (DMRDs)

Convencionais:

- ❖ Metotrexato
 - ❖ Azatioprina
 - ❖ Leflunomide
- Antimetabólitos
- ❖ Cloroquina e hidroxiclороquina
- Anti-maláricos
- ❖ Ciclosporina
 - ❖ Tacrolimus
- Imunossupressores

Drogas Modificadoras de Doença (DMRDs)

Convencionais:

- ❖ Metotrexato
 - ❖ Azatioprina
 - ❖ Leflunomide
- Antimetabólitos
- ❖ Cloroquina e hidroxiclороquina
- Anti-maláricos
- ❖ Ciclosporina
 - ❖ Tacrolimus
- Imunossupressores

1. Metotrexato (MTX)

Histórico:

- Em 1946, o *Farber Sydney*, um médico pediatra, investigou os efeitos do ácido fólico em pacientes com leucemia linfoblástica aguda;
- Em 1947, *Yellapragada Subbarao*, químico medicinal da Lederle Laboratories, sintetizou **aminopterina**, um composto análogo do ácido fólico;



Nature Reviews | Cancer

Farber Sydney
Harvard Medical School

The New England Journal of Medicine

Copyright, 1948, by the Massachusetts Medical Society

Volume 238

JUNE 3, 1948

Number 23

TEMPORARY REMISSIONS IN ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN PRODUCED BY FOLIC ACID ANTAGONIST, 4-AMINOPTEROYL-GLUTAMIC ACID (AMINOPTERIN)*

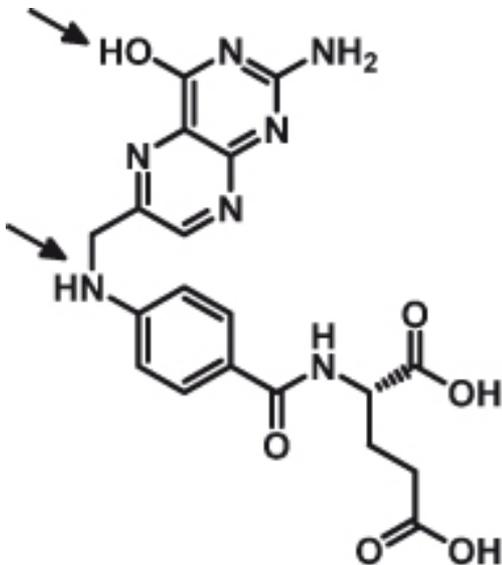
SIDNEY FARBER, M.D.,† LOUIS K. DIAMOND, M.D.,‡ ROBERT D. MERCER, M.D.,§
ROBERT F. SYLVESTER, JR., M.D.,¶ AND JAMES A. WOLFF, M.D.||

- Em 1948, Dr. Farber realizou um estudo clínico o qual demonstrou que o tratamento com **aminopterina** promoveu remissão da leucemia aguda;

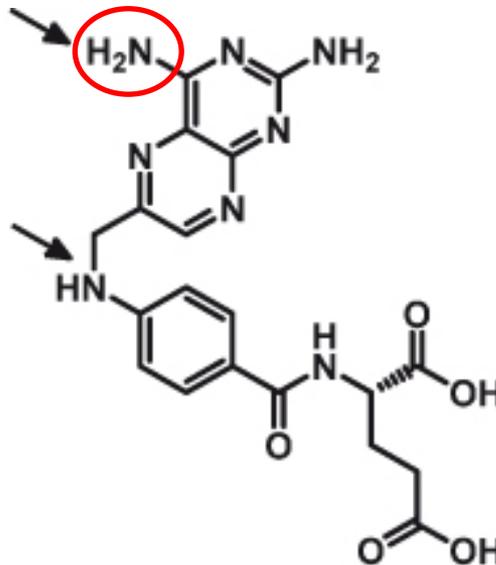
1. Metotrexato (MTX)

Histórico:

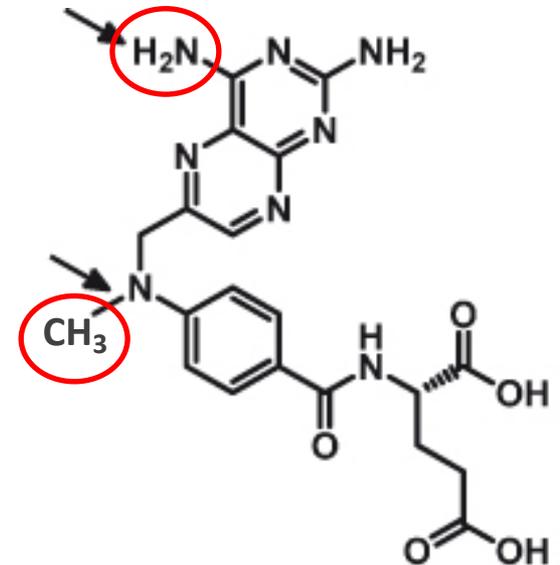
- Em 1948, o *ametofterina (metotrexato, MTX)* foi sintetizado e provou ser menos tóxico e mais potente que o seu precursor *aminofterina*;



Ácido Fólico



Aminopterina

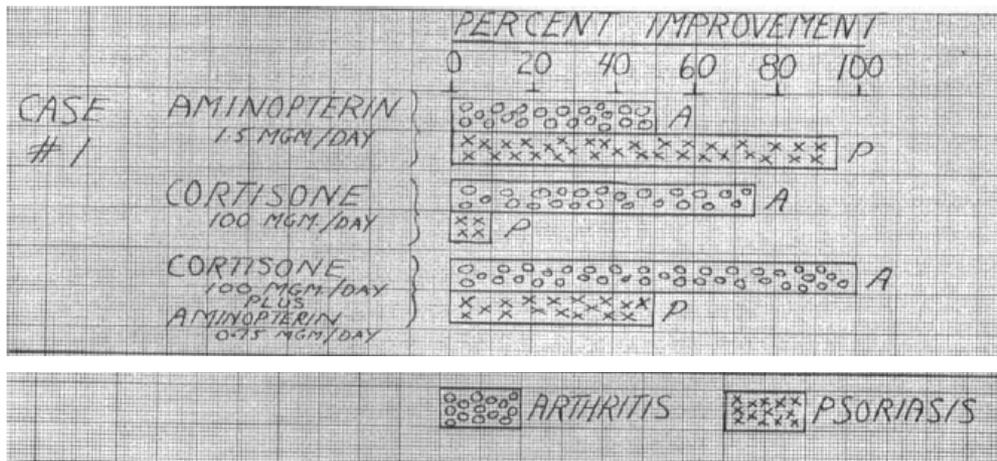


Ametopterina (metotrexato)

1. Metotrexato (MTX)

Histórico:

- Em 1952, *Richard Gubner* demonstrou que o tratamento com **aminopterina** reduziu sintomas em pacientes com Artrite Reumatoide;



GUBNER R, et al. *J Invest Dermatol.* 1952 Oct;19(4):297-305.



Metotrexato, Lederle Laboratories Inc.

- Em 1953, o **metotrexato** foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) como droga antineoplásica;

1. Metotrexato (MTX)

Histórico:

- Em 1985, Michael Weinblatt conduziu um estudo clínico o qual demonstrou a eficácia de doses baixas de *metotrexato* no tratamento da Artrite Reumatoide;

Table 3. Patients' Responses to Treatment.*

VARIABLE	TREATMENT	DEGREE OF RESPONSE				
		MARKED IMPROVEMENT	MODERATE IMPROVEMENT	IMPROVEMENT	NO CHANGE	WORSENING
		<i>no. of patients</i>				
Joint-swelling index	Methotrexate	13 (39%) †	7	—	13	0
	Placebo	2 (11 %)	2	—	14	0
Joint-tenderness/ pain index	Methotrexate	18 (54%) ‡	6	—	9	0
	Placebo	3 (17%)	0	—	12	3
Physician assessment	Methotrexate	—	—	12 (36%) ‡	21	0
	Placebo	—	—	0	17	1
Patient assessment	Methotrexate	—	—	14 (42%) ‡	19	0
	Placebo	—	—	1 (6%)	16	1

*The frequency of responses was determined for 33 patients who received methotrexate in either Period 1 or Period 2 of the study, and was compared with the pattern observed in a control group of 18 patients randomly assigned to placebo at entry. The degree of response represents either the change observed after 12 weeks of test medication or, for the two patients given methotrexate and the two given placebo who did not complete 12 weeks of treatment, the response recorded at the final visit.

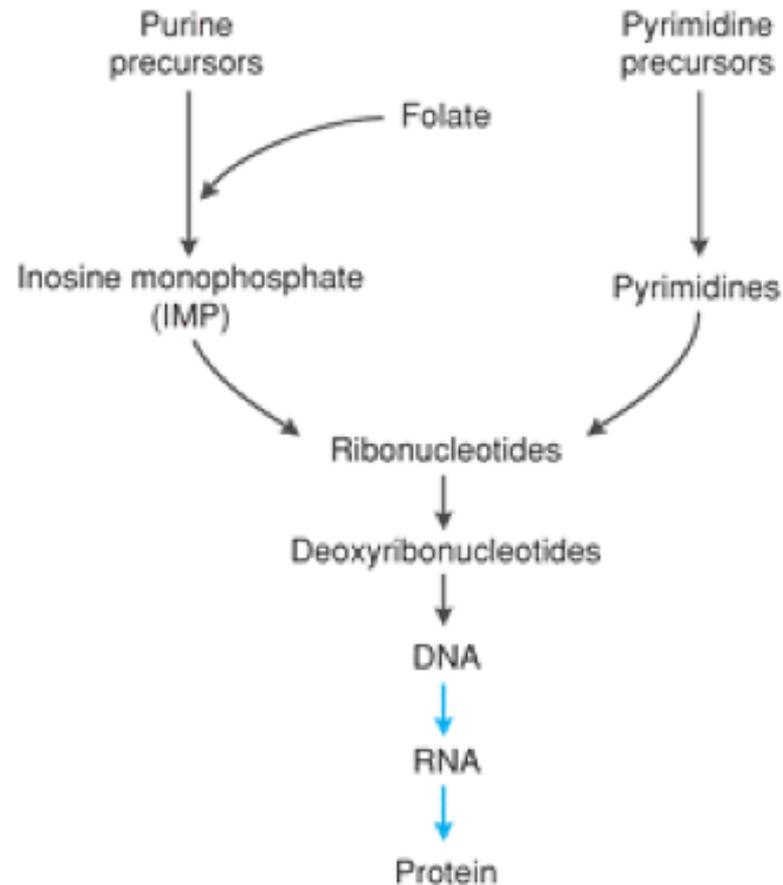
†P<0.05.

‡P<0.01.

1. Metotrexato – cont.

Mecanismo de Ação:

Síntese de bases **Purinas** e **Pirimidinas**

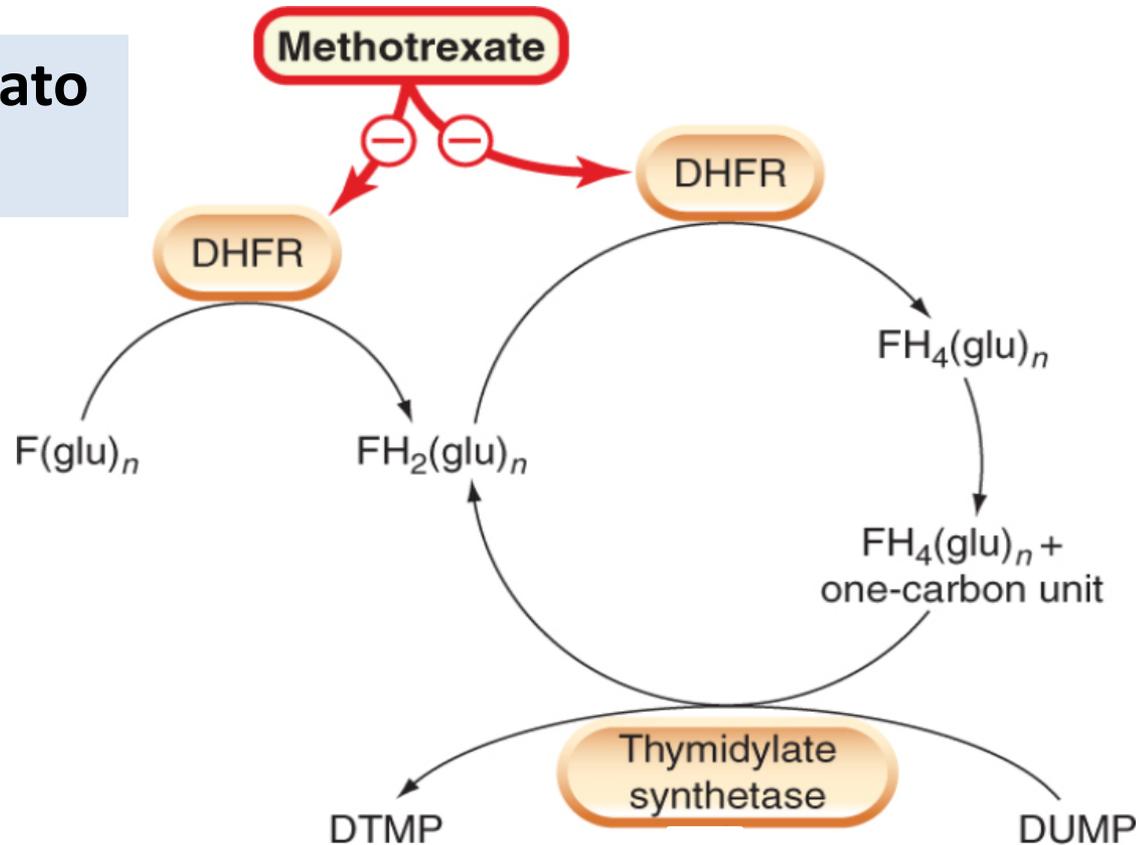


1. Metotrexato – cont.

Mecanismo de Ação:

Inibição da Produção de Purinas (adenina e guanina)

1. Inibição da Dihidrofolato Redutase (DHFR)



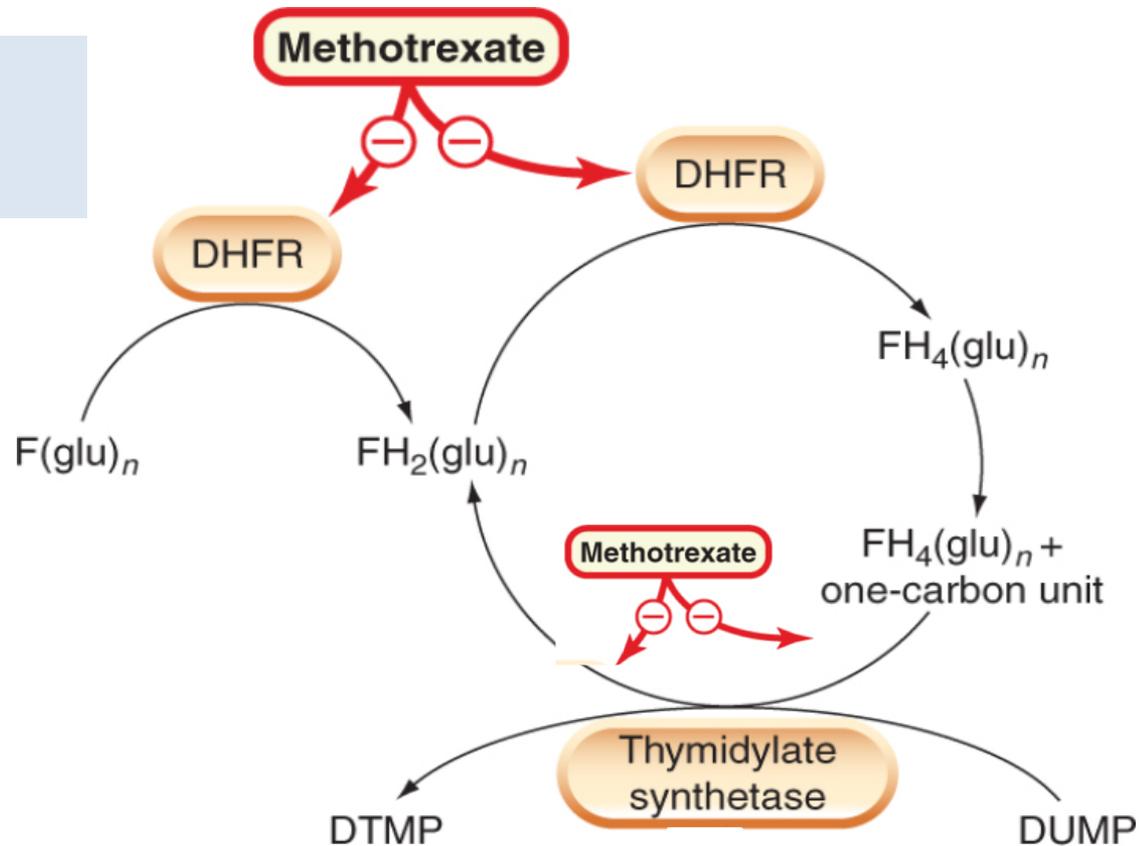
DHFR: dihidrofolato redutase

1. Metotrexato – cont.

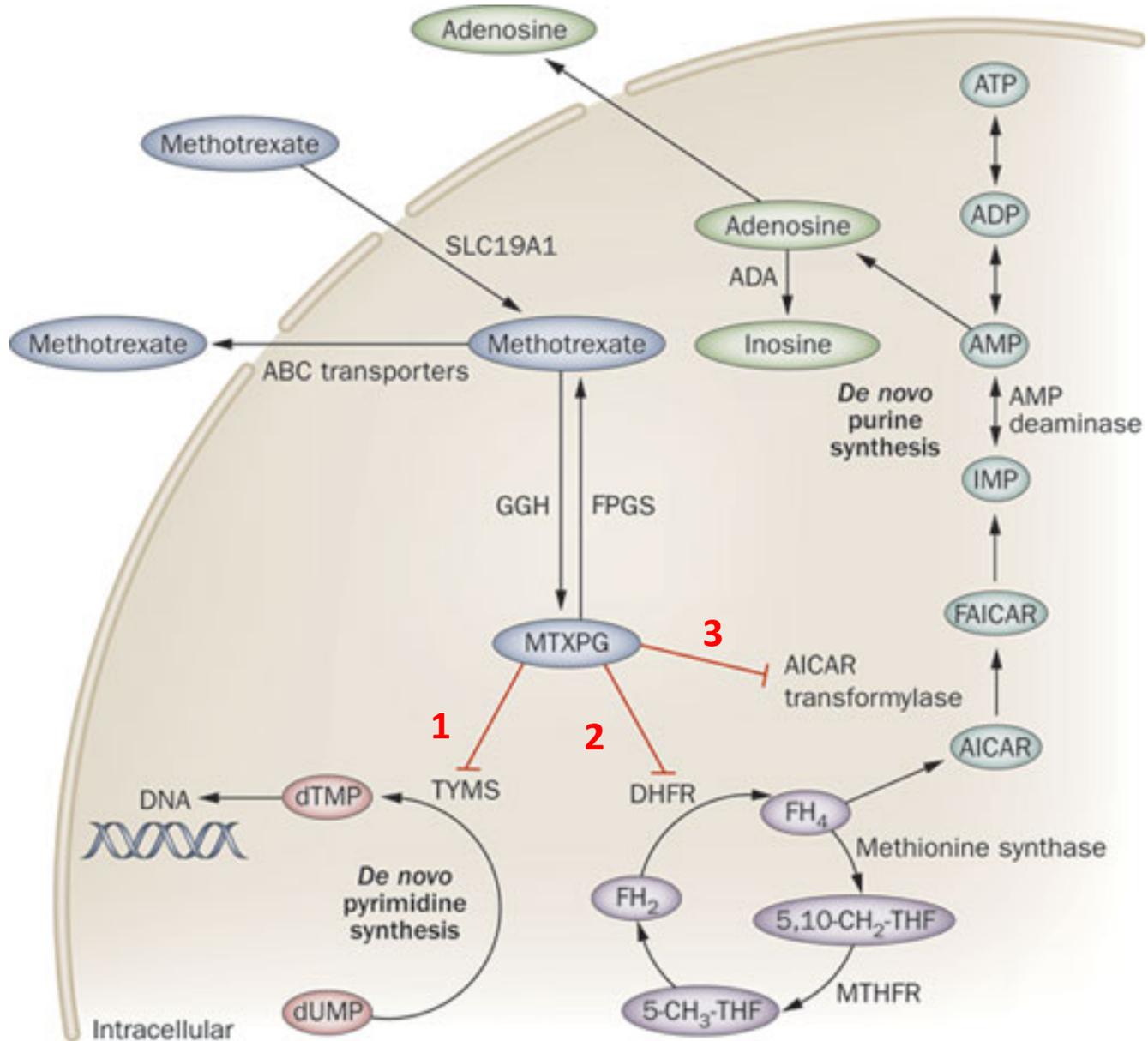
Mecanismo de Ação:

Inibição da Produção de Pirimidinas (citosina, uracila e timina)

2. Inibição da timidilato sintase (TYMS)



Efeitos do Metotrexato



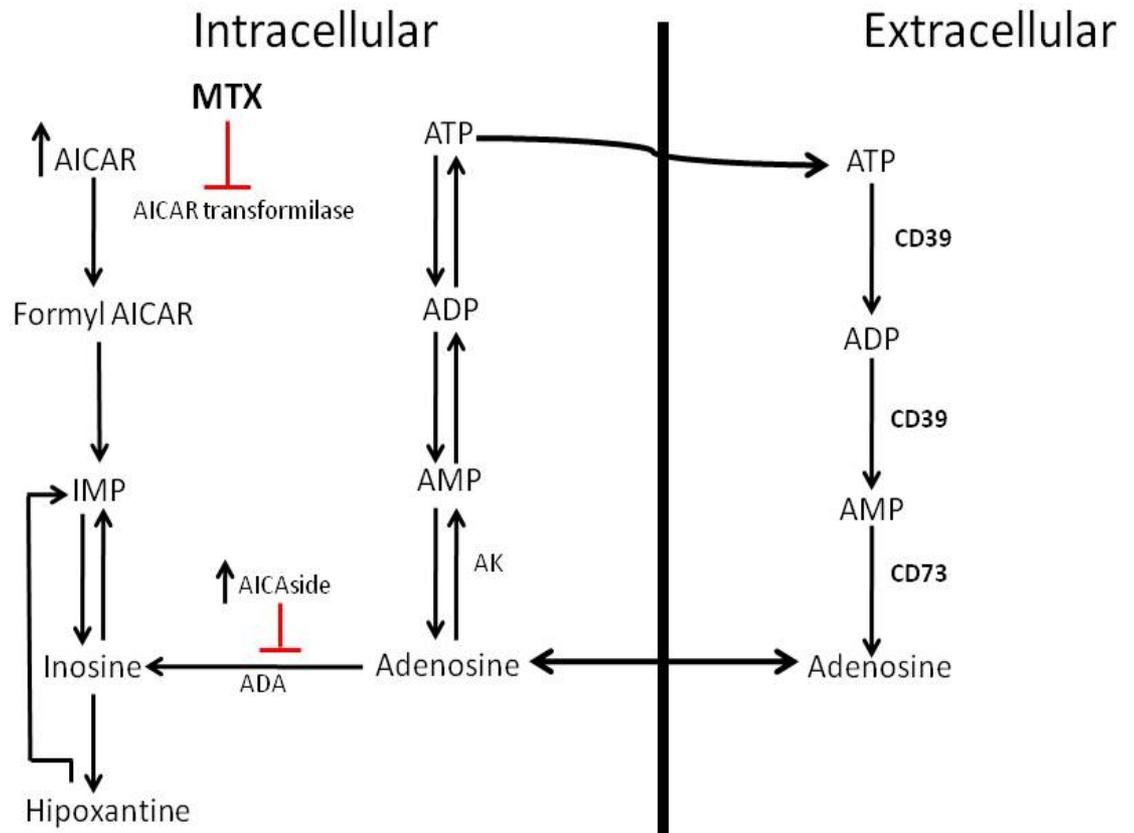
1. Metotrexato – cont.

Mecanismo de Ação:

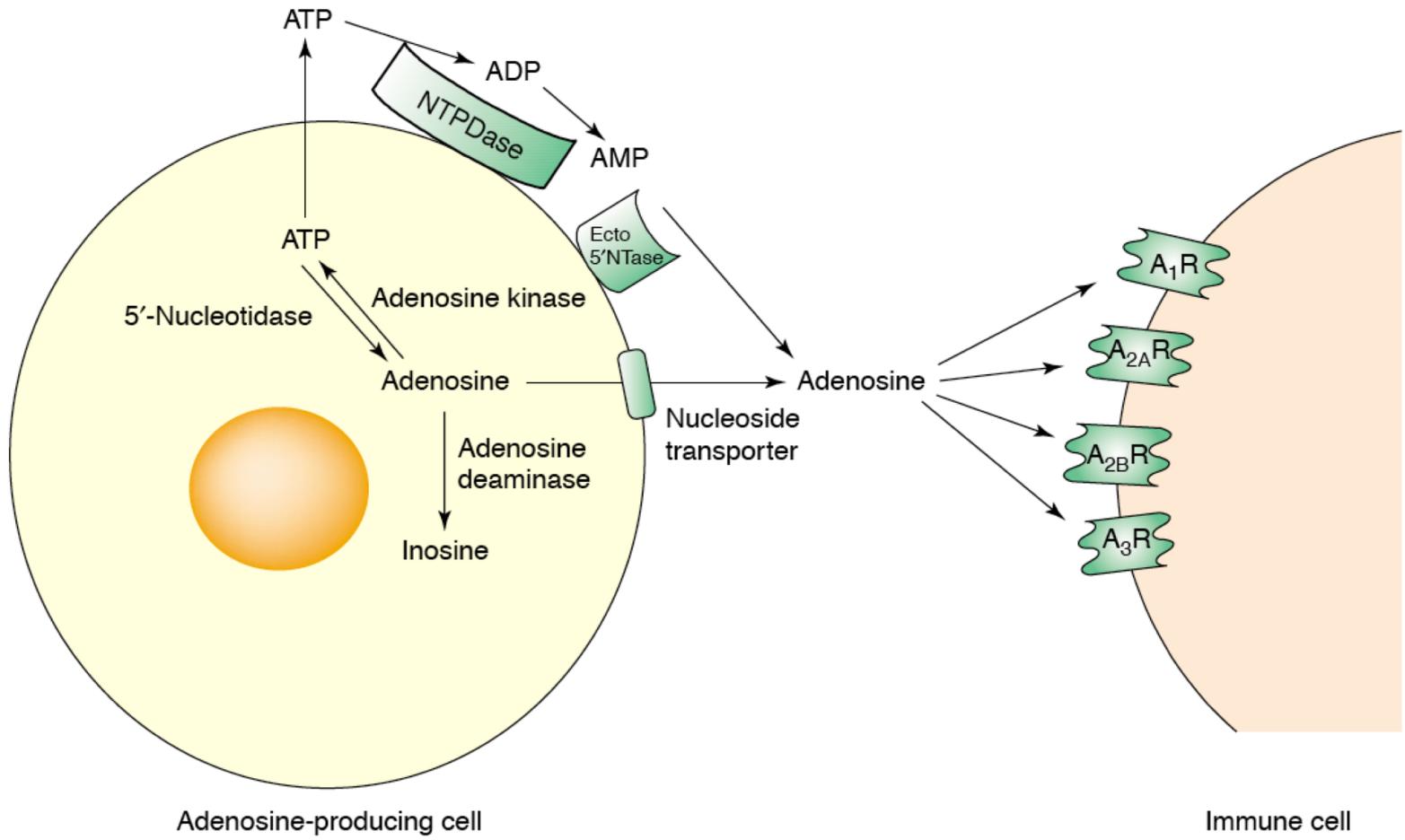
Inibição do catabolismo da adenosina

3. Inibição da AICAR transformilase

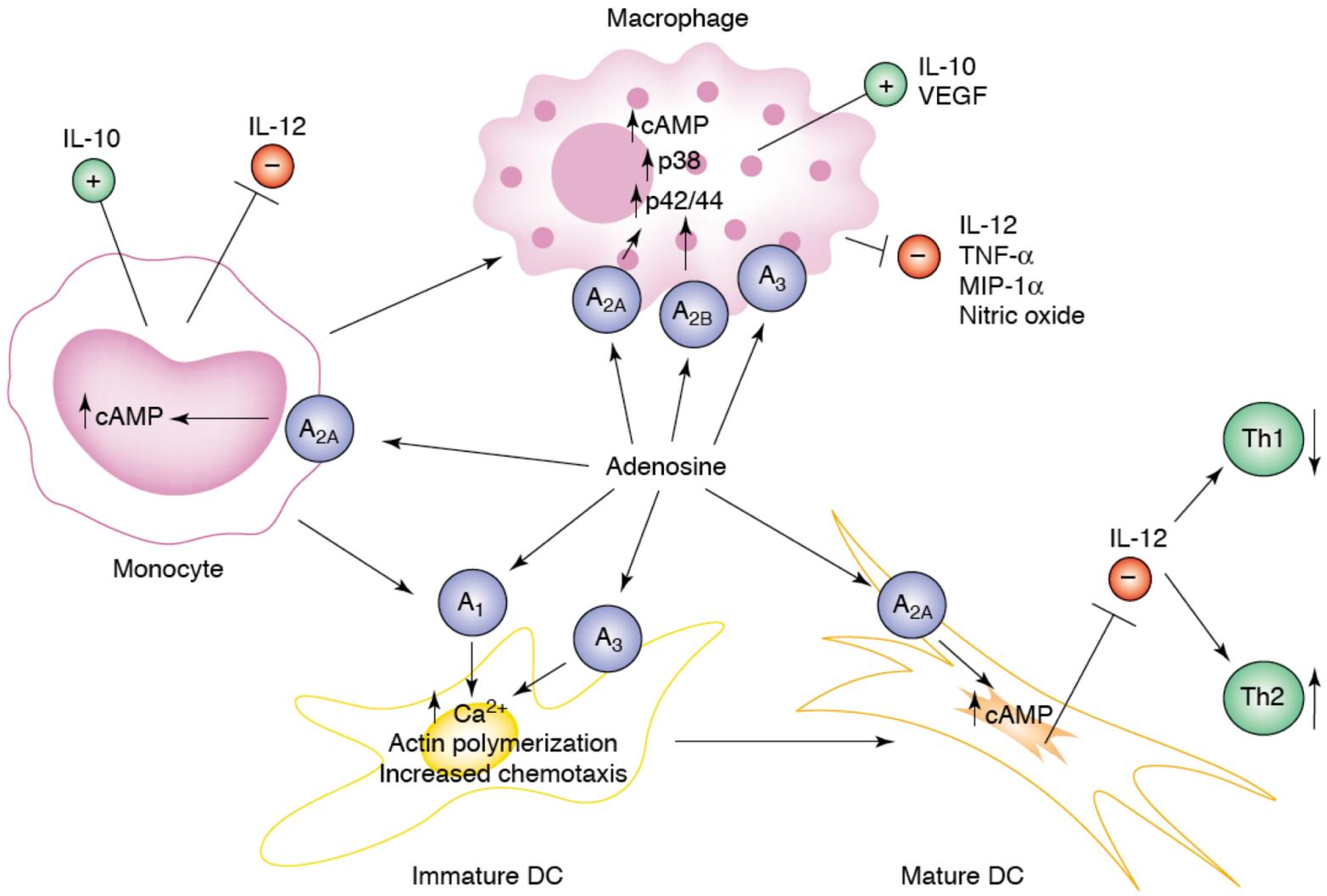
AICAR: aminoimidazole carboxamide adenosine ribonucleotide



1. Metotrexato – cont.



1. Metotrexato – cont.



1. Metotrexato – cont.

Uso Terapêutico

- Doenças malignas (quimioterapia) em altas doses
- Artrite reumatóide em baixas doses (5 -20 mg/kg/semana)

Efeitos Adversos

- Distúrbios gastrintestinais (estomatite, mucosite, diarreia);
- Depressão da medula óssea (leucopenia, anemia, trombocitopenia);
- Toxicidade hepática;

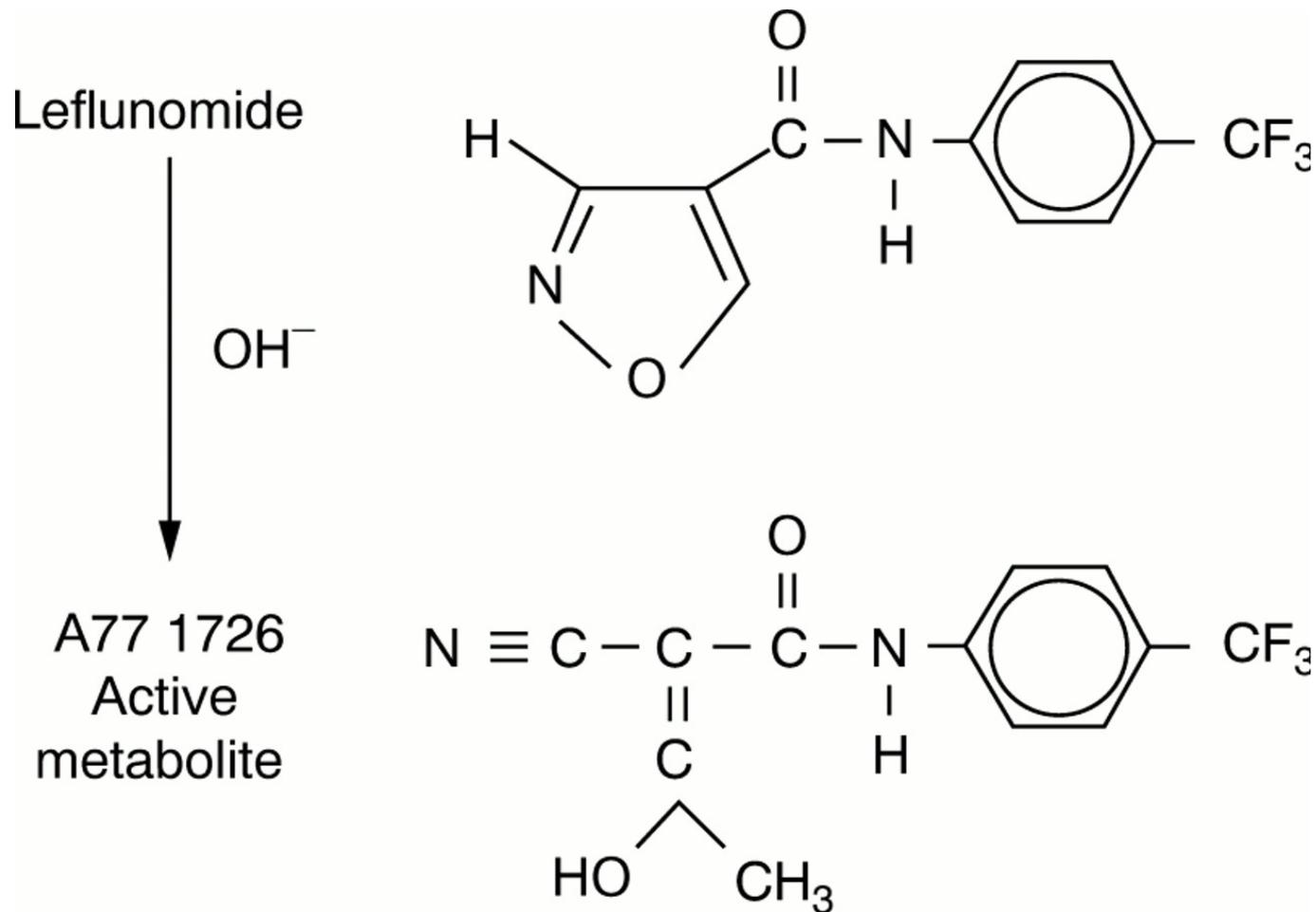
2. Leflunomida (LEV)

Histórico:

- Cerca de 30-40% dos pacientes com AR não respondem bem ao metotrexato;
- Leflunomida desenvolvido na década de 80;
- LEV é um **pró-farmaco** que é rapidamente convertido em seu metabólito ativo, A77 1726.
- A conversão ocorre na mucosa da parede intestinal e após o efeito de primeira passagem pelo fígado;

2. Leflunomida – cont.

Estrutura Química da leflunomida e de seu metabólito:



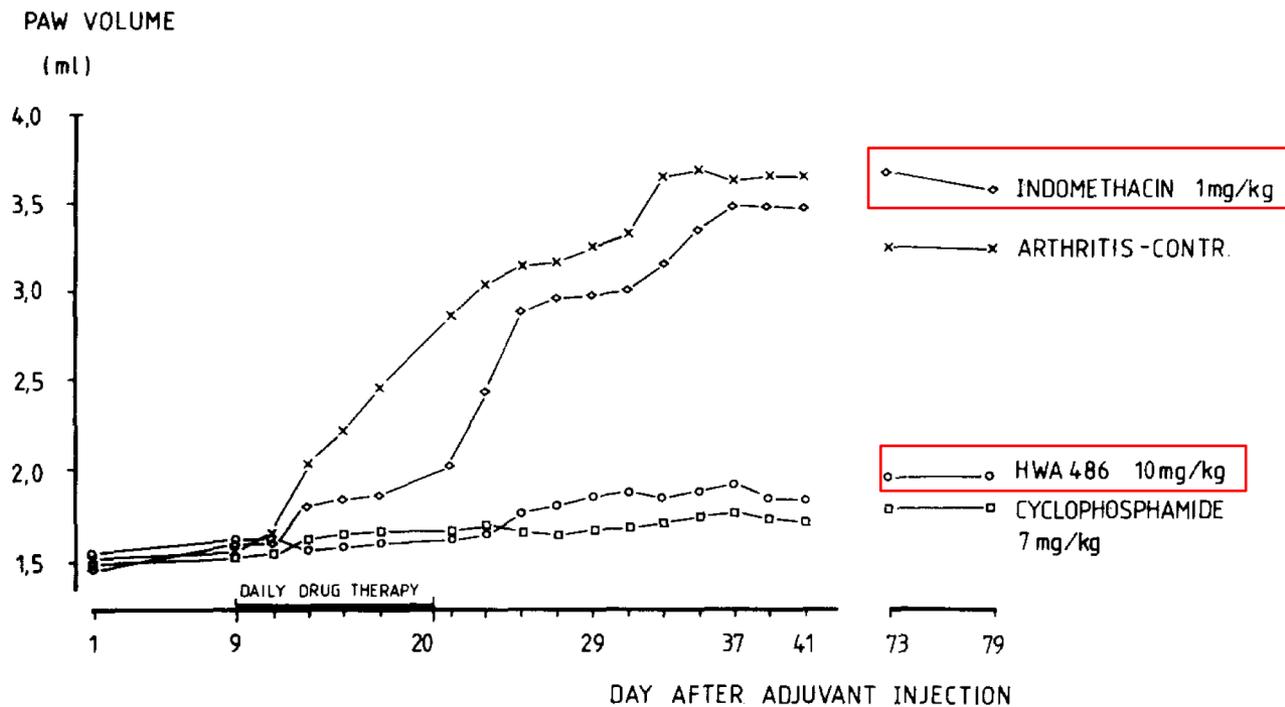
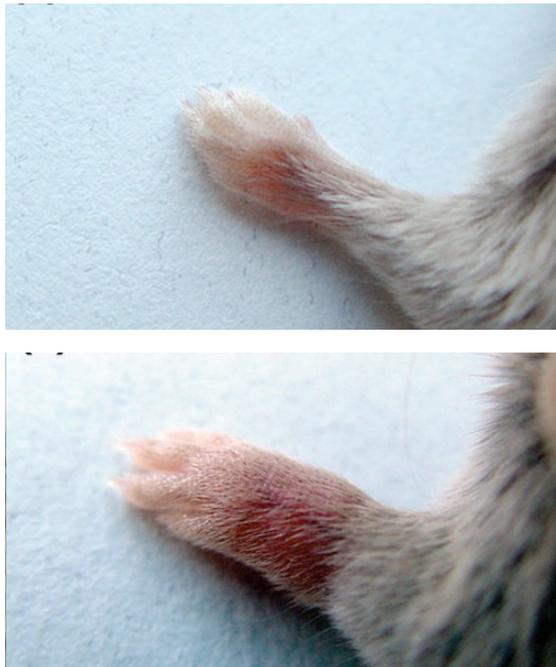
2. Leflunomida – cont.

Int. J. Immunopharmac., Vol. 7, No. 1, pp. 7–18, 1985
Printed in Great Britain

0192–0561/85 \$3.00 + .00
© 1985 International Society for Immunopharmacology.

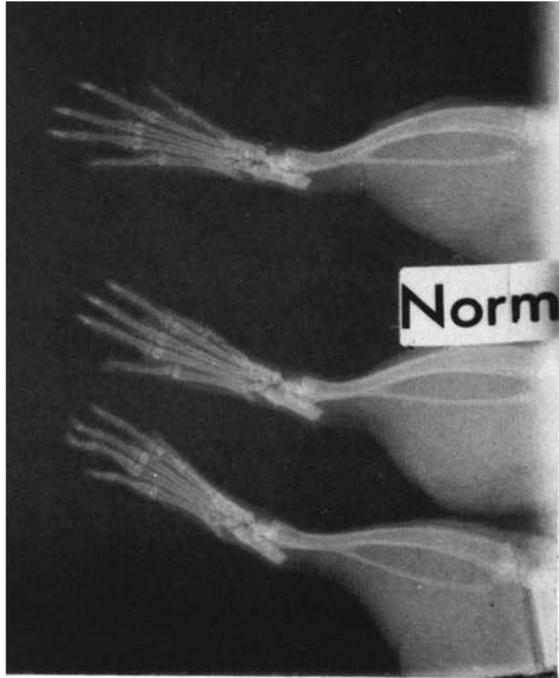
IMMUNOPHARMACOLOGICAL PROFILE OF A NOVEL ISOXAZOL DERIVATIVE, HWA 486, WITH POTENTIAL ANTIRHEUMATIC ACTIVITY — I. DISEASE MODIFYING ACTION ON ADJUVANT ARTHRITIS OF THE RAT

ROBERT R. BARTLETT and RUDOLF SCHLEYERBACH



2. Leflunomida – cont.

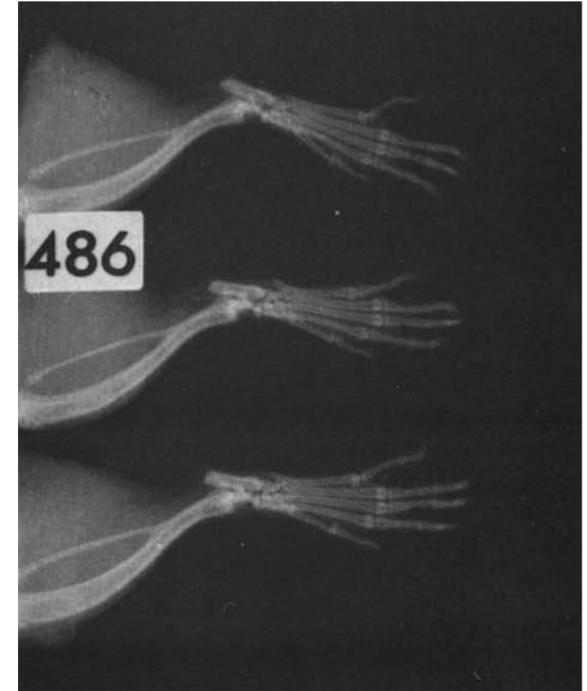
Controle



Artrite



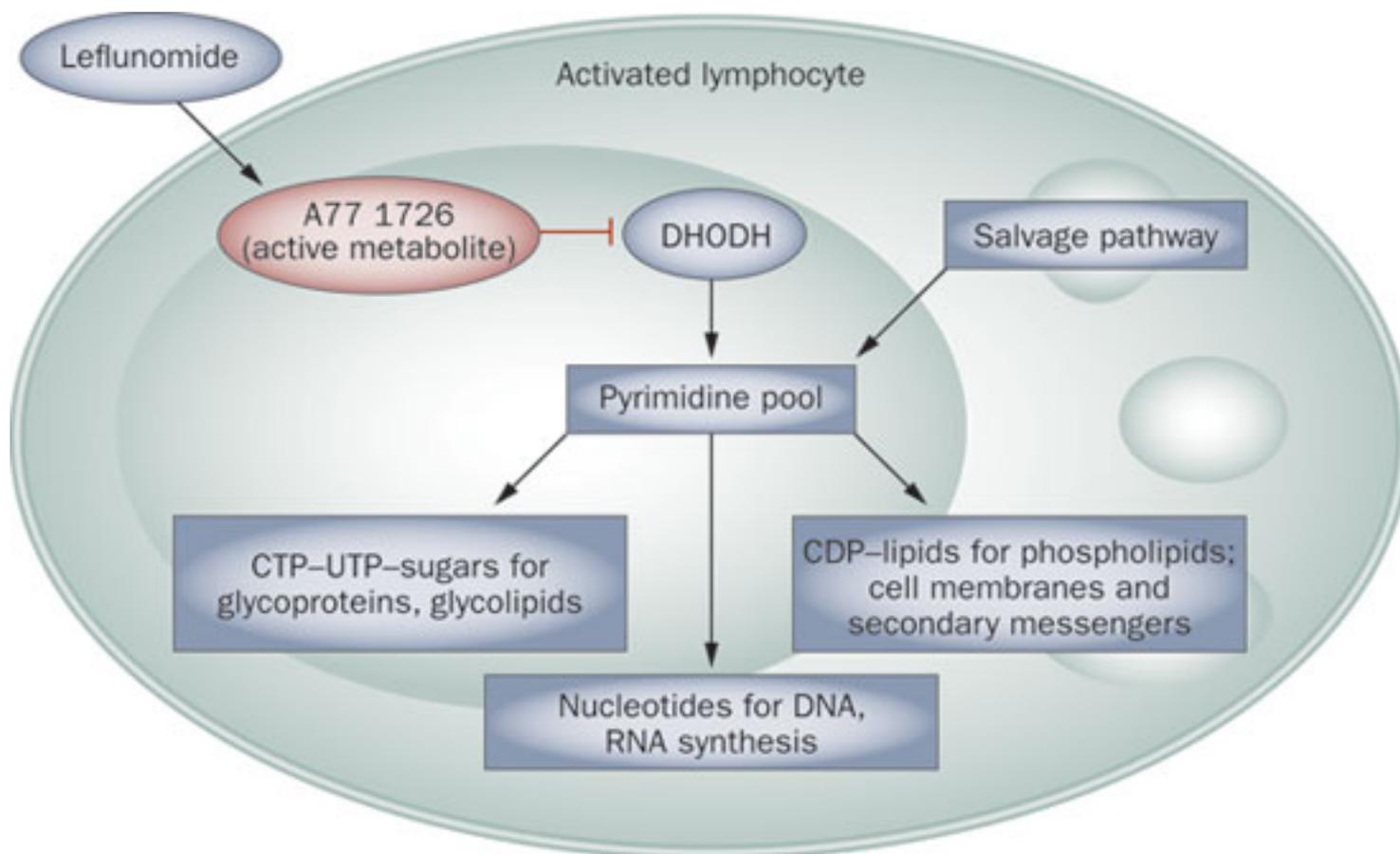
Artrite + Leflunomida



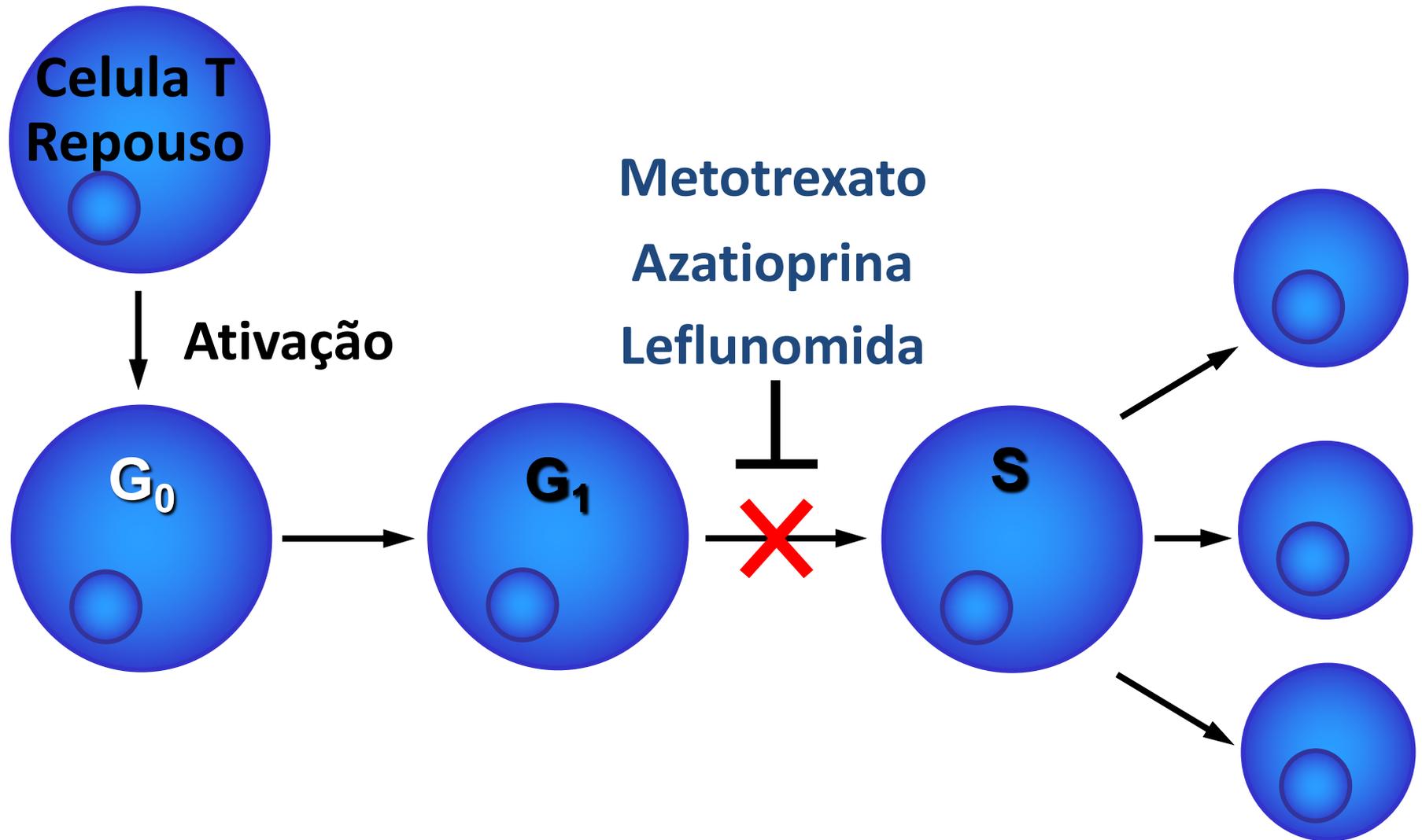
2. Leflunomida

Mecanismo de Ação: inibição da dihidroorotato desidrogenase

Inibição da Produção de Pirimidinas (uracila)



Antimetabólitos Bloqueiam a expansão clonal dos linfócitos T



3. Cloroquina e hidroxiclороquina

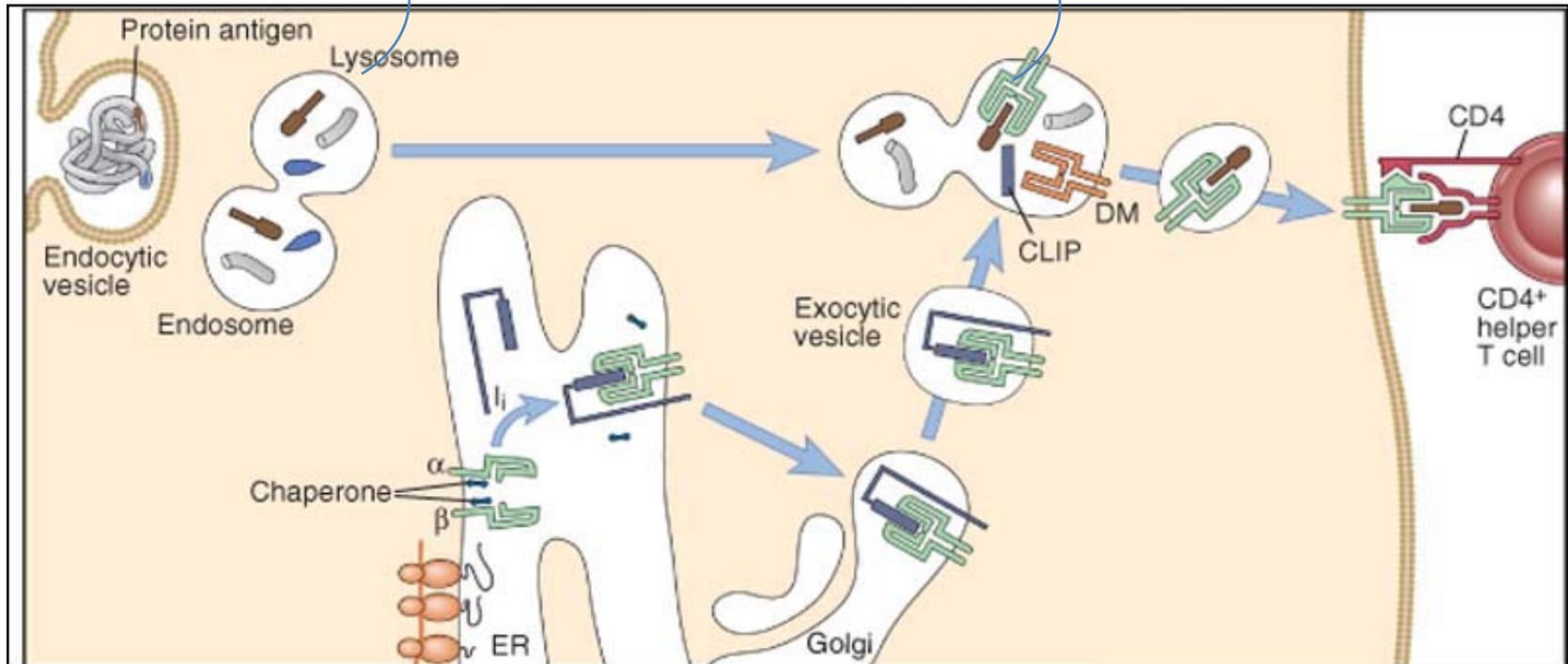
Histórico:

- A **cloroquina** e a **hidroxiclороquina** foram drogas inicialmente utilizadas para o tratamento e profilaxia da malária;
- Na década de 50, Page descreveu casos de remissão de AR em pacientes sob tratamento com cloroquina;
- Atualmente são utilizados em artrites moderadas;

Processamento e apresentação de antígenos

Proteases
(pH ácido)

Proteases:
degradação da
cadeia invariante



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, Updated 6th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

3. Cloroquina – cont.

Mecanismo de Ação:

- Aumenta o pH no interior dos lisossomas, impede o processo e apresentação de antígeno;
- Inibe a proliferação de linfócitos;

3. Cloroquina

Usos Terapêuticos

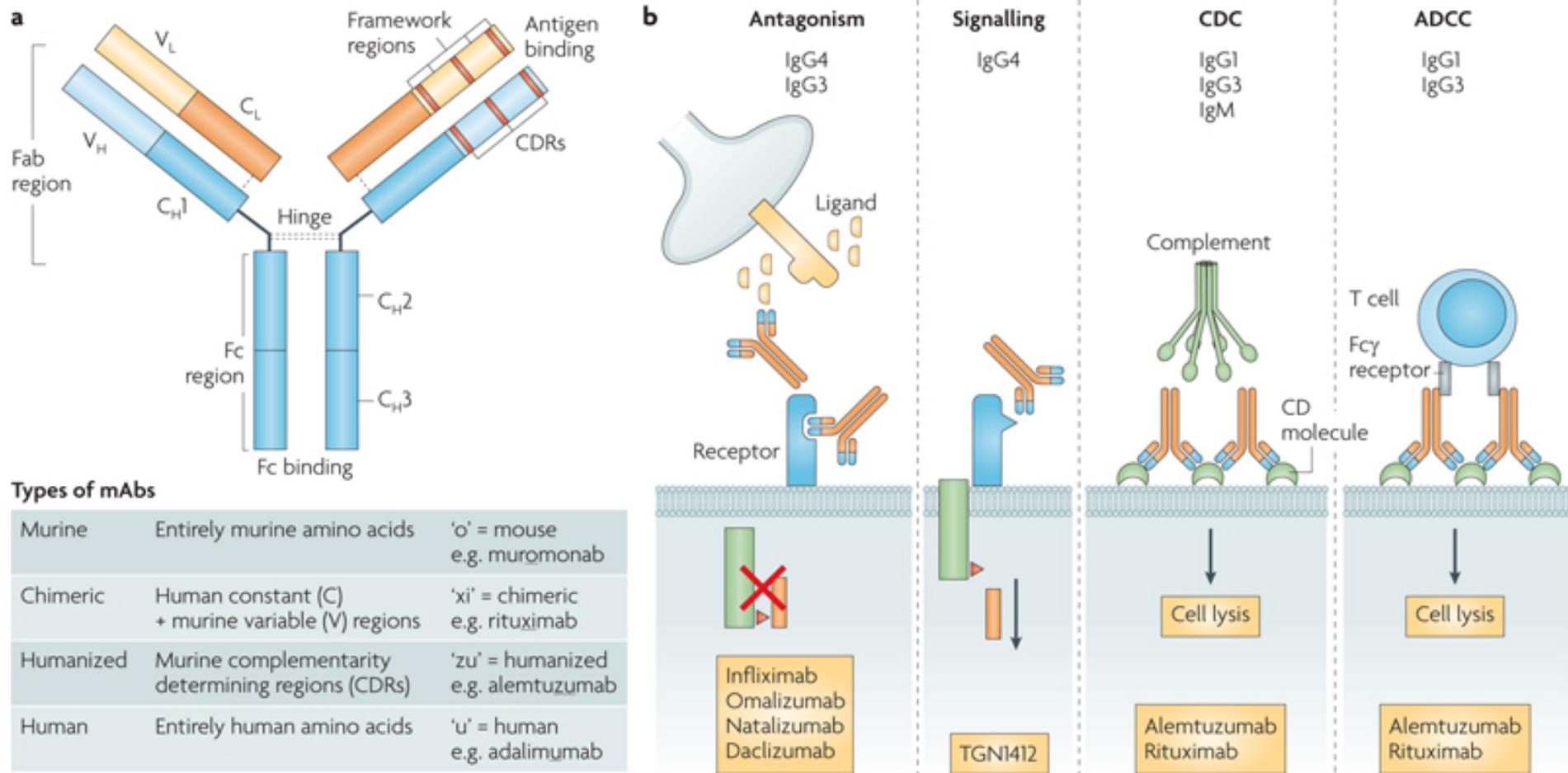
- Malária
- Artrite Reumatóide
- Lúpus Eritematoso Sistêmico

Efeitos Adversos

- Irritações gastrintestinais

Biológicos

Imunobiológicos

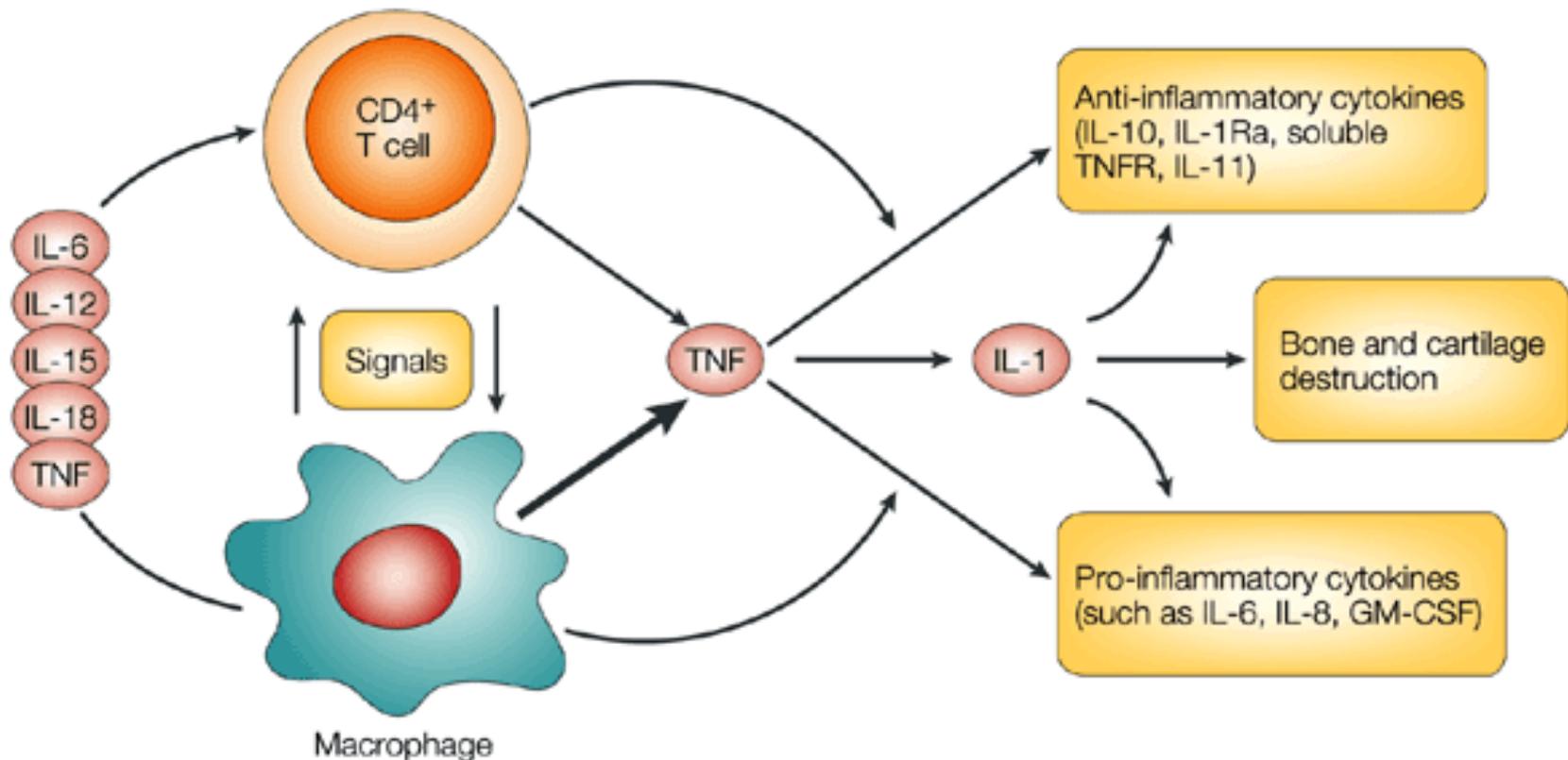


Biológicos

- São usados para **suprimir a inflamação e prevenir o a lesão articular**;
- Atuam por diferentes mecanismos;

Patogênese da AR

Antígenos artritogênicos (sinal) desconhecidos desencadeiam a resposta autoimune na AR



Histórico da Terapia Farmacológica Anti-Reumática

Era Não Biológica

Era Biológica

MTX
SSZ
HCQ
CQ
Ouro
Cic-A
AZA
PNC

Leflunomida (1998)

Etanercept (1998)

Infliximab

Adalimumab

Abatacept

Rituximab

1990

2000

'03

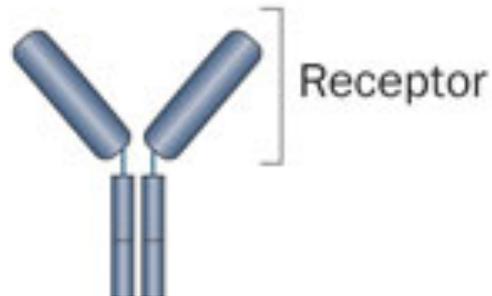
'05

'06

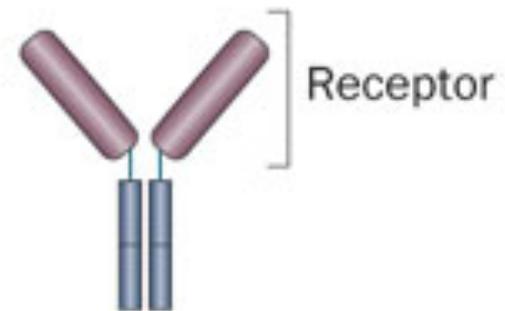
Ano de aprovação pelo FDA

Biológicos

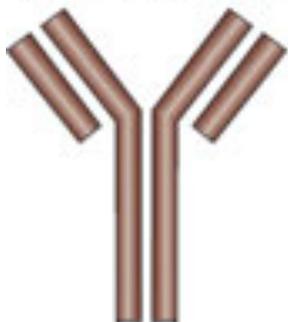
Abatacept



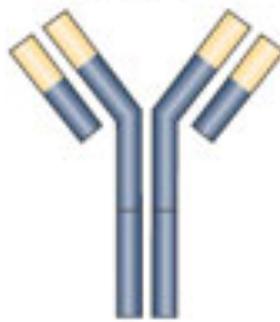
Etanercept



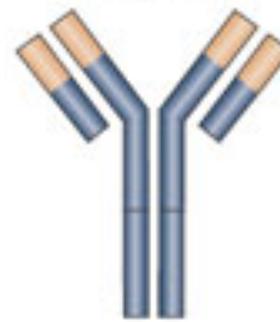
Adalimumab



Infliximab



Rituximab



(Fab)₂

Fc region

- **Inibidores do TNF- α**
 - Etanercept
 - Infliximab
 - Adalimumab
- **Inibidores da co-estimulação dos linfócitos**
 - Abatacept
- **Depleção de linfócitos B**
 - Rituximab

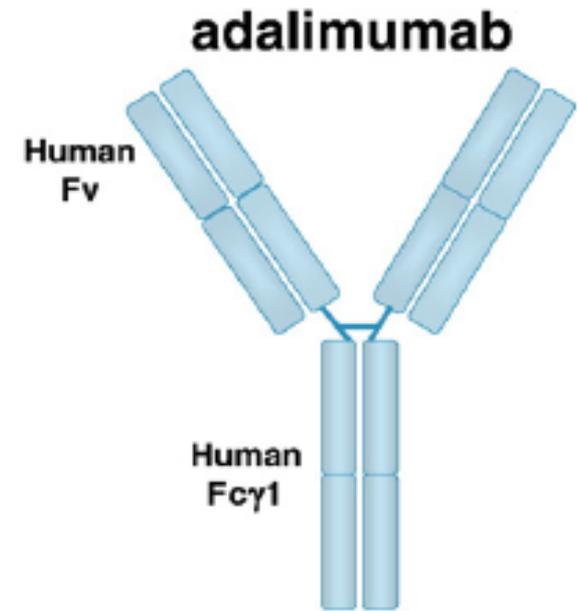
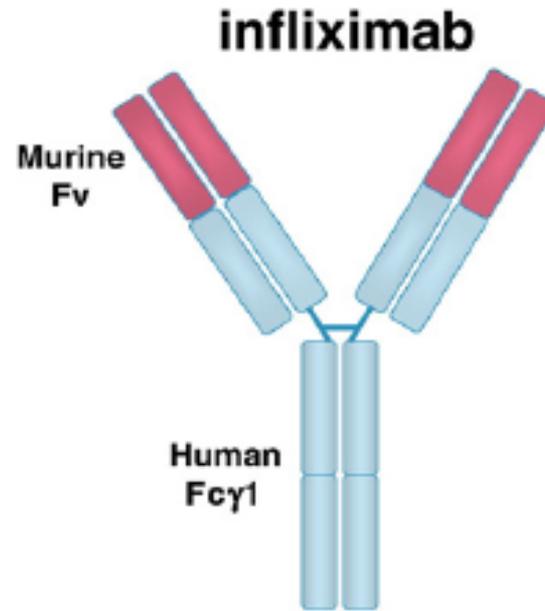
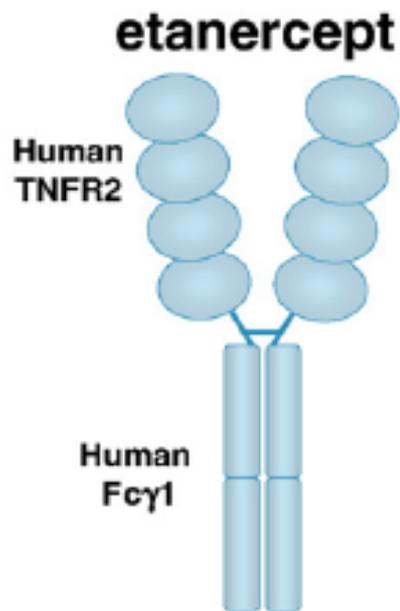
1. Inibidores do TNF- α

Ações do TNF- α :



1. Inibidores do TNF- α – cont.

Inibidores do TNF- α aprovados pelo FDA:



1. Inibidores do TNF- α – cont.

Mecanismo de Ação:

- Infliximab e Adalimumab são anticorpos que ligam-se diretamente contra o TNF- α ;
- Etanercept é um receptor solúvel “receptor decoy”;

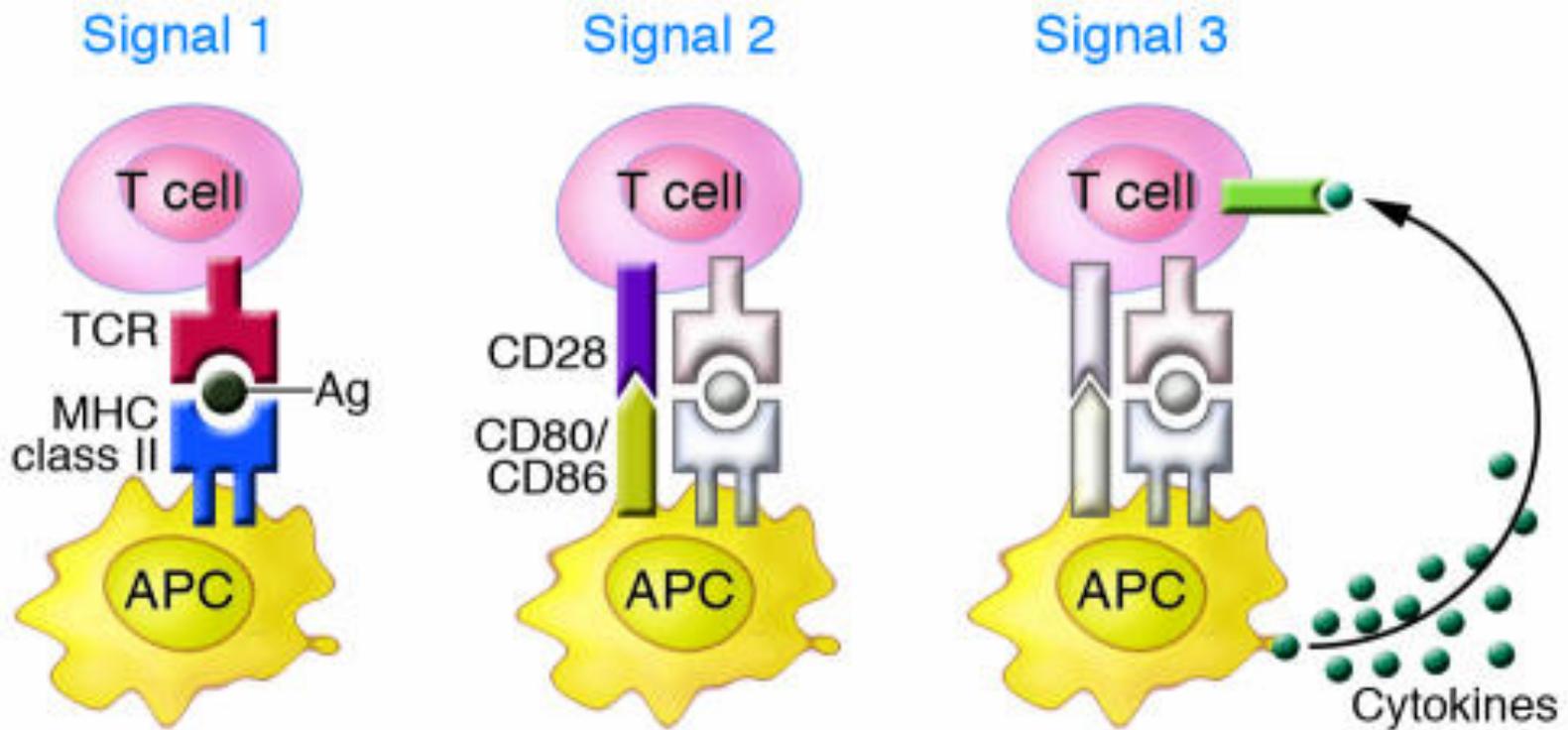
A patient with severe psoriasis before (A) and after (B) treatment with a TNF- antagonist.



MacDonald A , Burden A D Postgrad Med J 2007;83:690-697

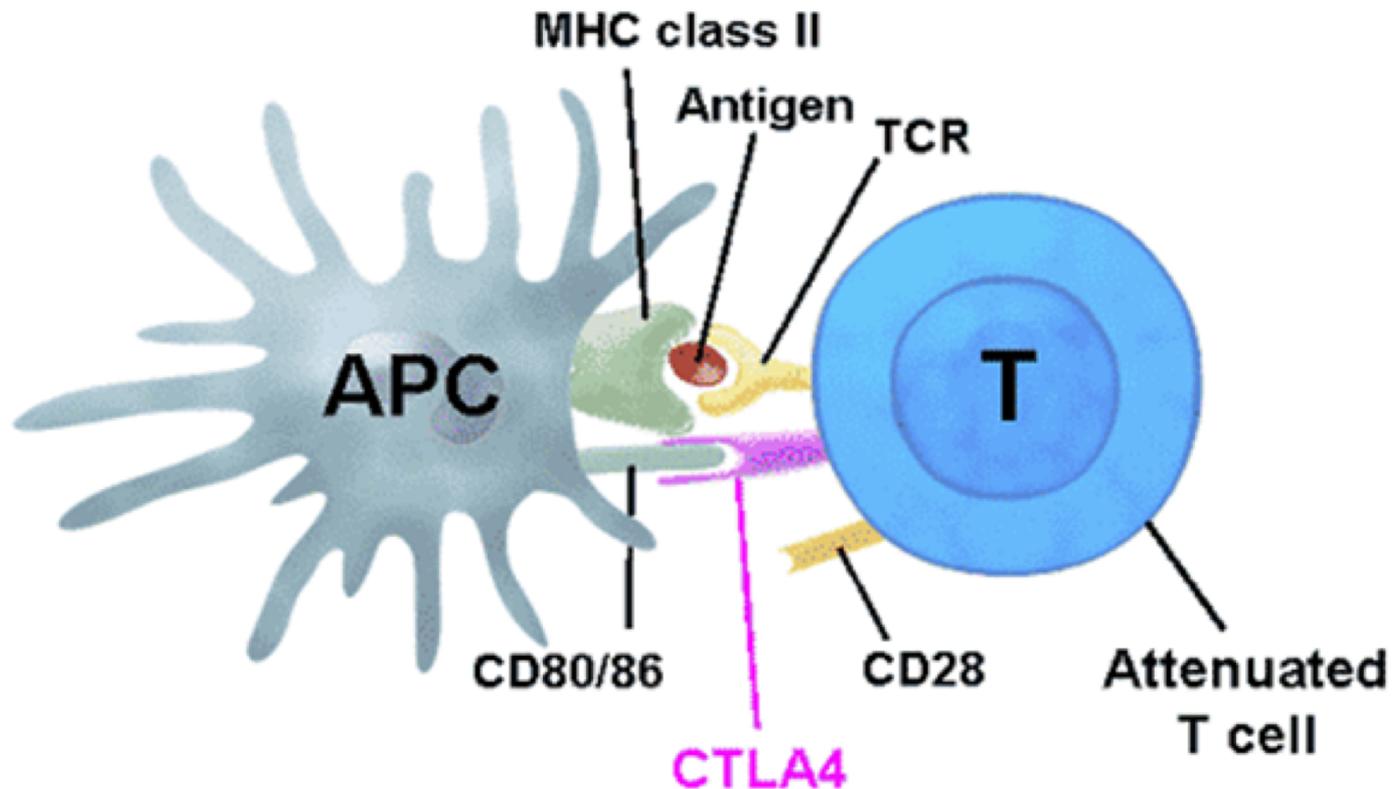
2. Inibidores da co-estimulação dos linfócitos

Processo de apresentação de antígeno:



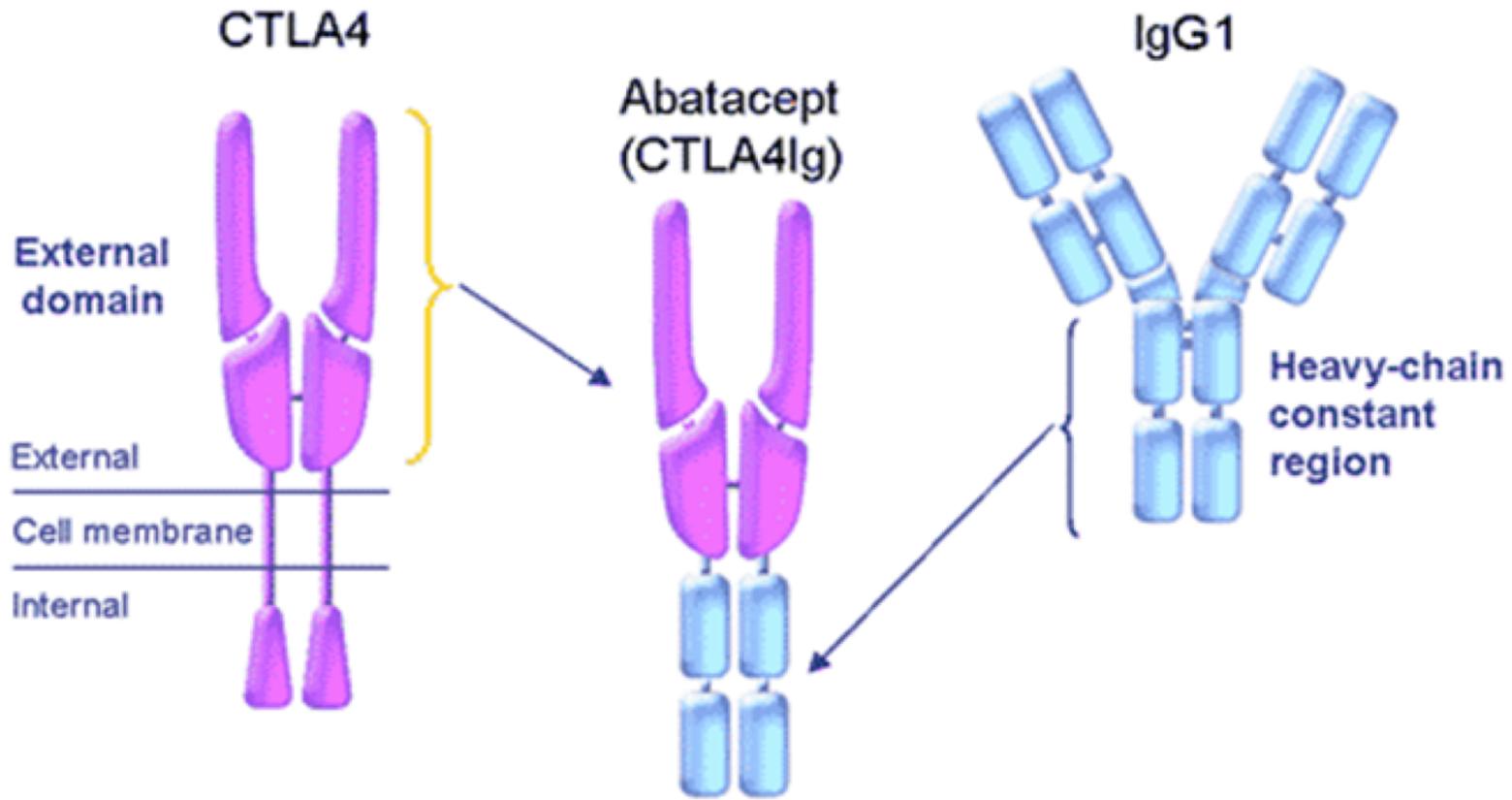
2. Inibidores da co-estimulação dos linfócitos

Processo de apresentação de antígeno:



2. Inibidores da co-estimulação dos linfócitos

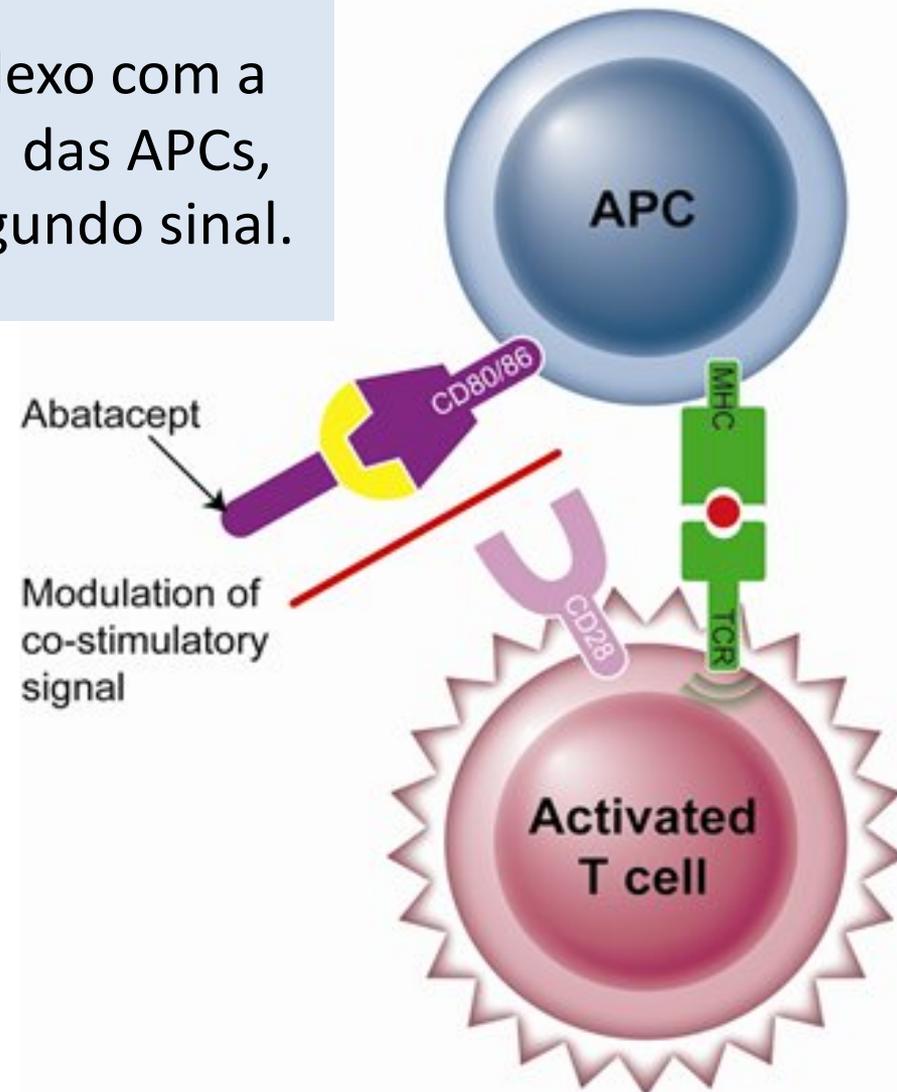
Abatacept:



2. Inibidores da co-estimulação dos linfócitos

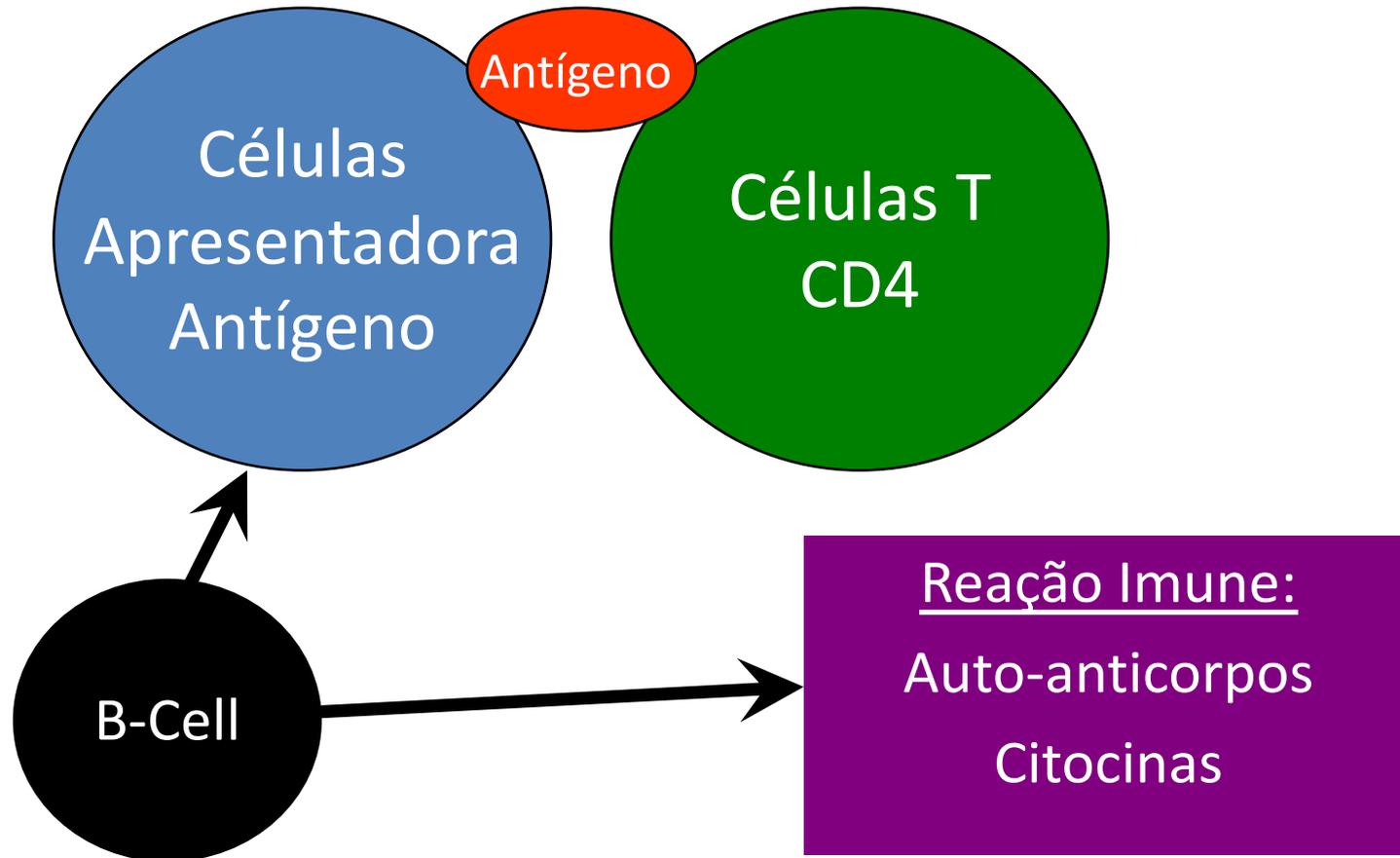
Mecanismo de Ação:

- O **Abatacept** forma um complexo com a molécula co-estimuladora B7 das APCs, impedindo a formação do segundo sinal.



3. Depleção de linfócitos B

Ações das células B:

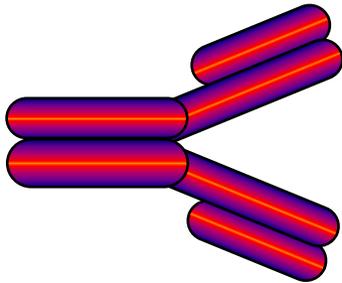


3. Depleção de linfócitos B

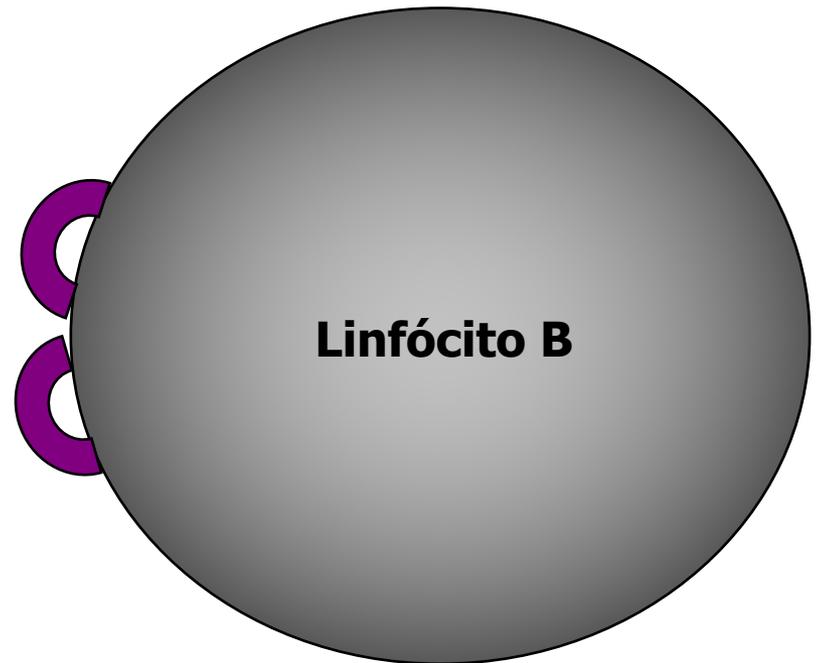
Rituximab:

- O **Rituximab** liga-se ao CD20 presente na membrana das células B, levando a depleção destas células.

Rituximab: anti-CD-20



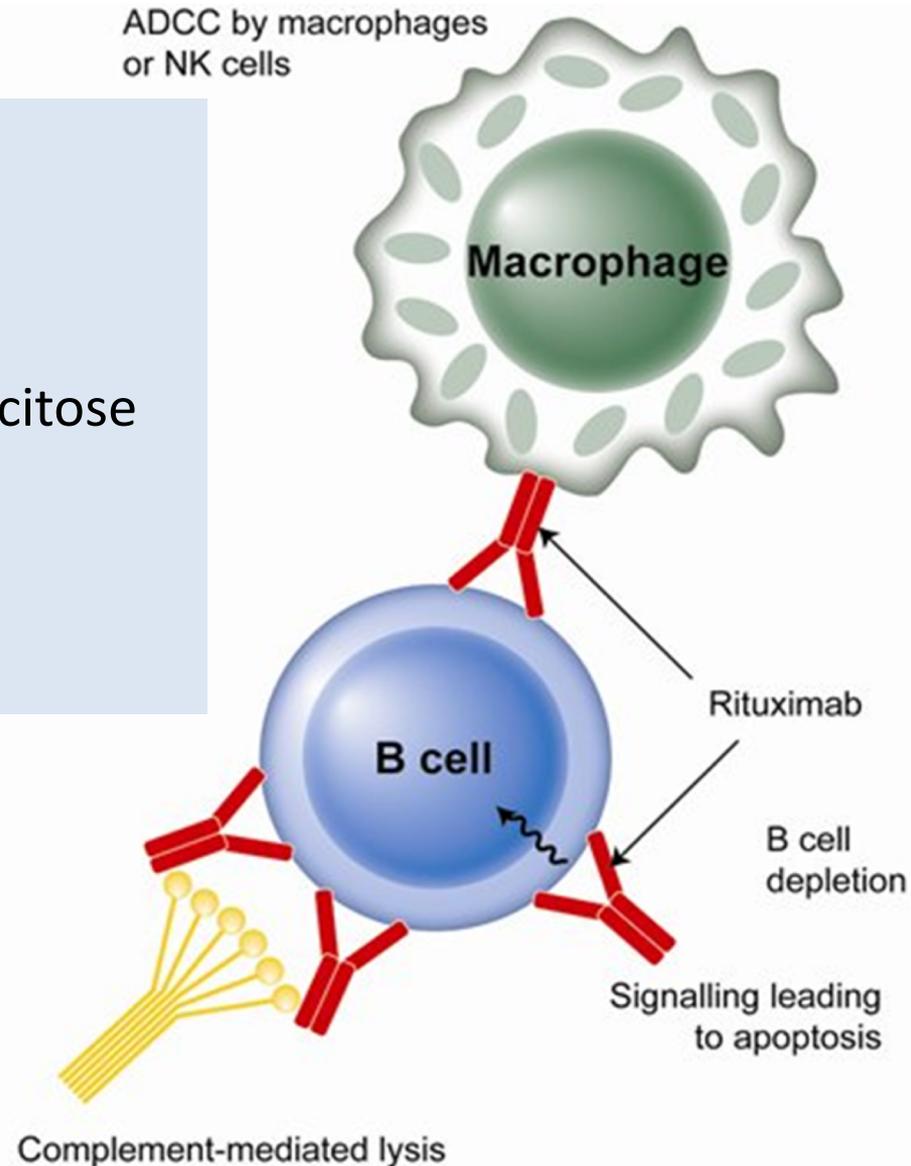
CD-20



3. Depleção de linfócitos B

Mecanismo de Ação:

- Lise celular por ativação do complemento;
- Oponização e consequente fagocitose por macrófagos;
- Sinalização via CD20, levando a apoptose;



Biológicos

Efeitos Colaterais e precauções no uso:

- **Infecções e sepse**
 - Ocorrência em pacientes com terapia imunossupressora concomitante
 - Reativação de tuberculose (principalmente anti-TNF);
- **Eventos Neurológicos**
 - Uso com cautela em pacientes com doenças convulsivas;
- **Formação de autoanticorpos**
 - Descontinuar o tratamento se for observado sintomas tipo-lúpus.