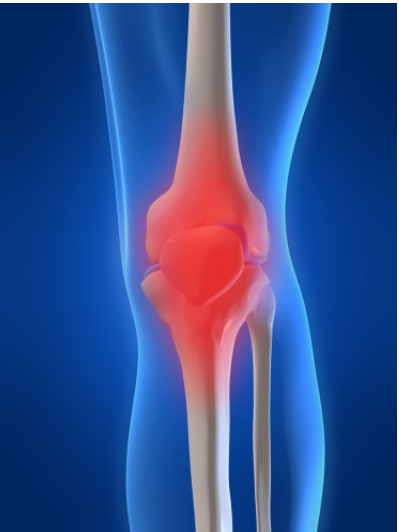


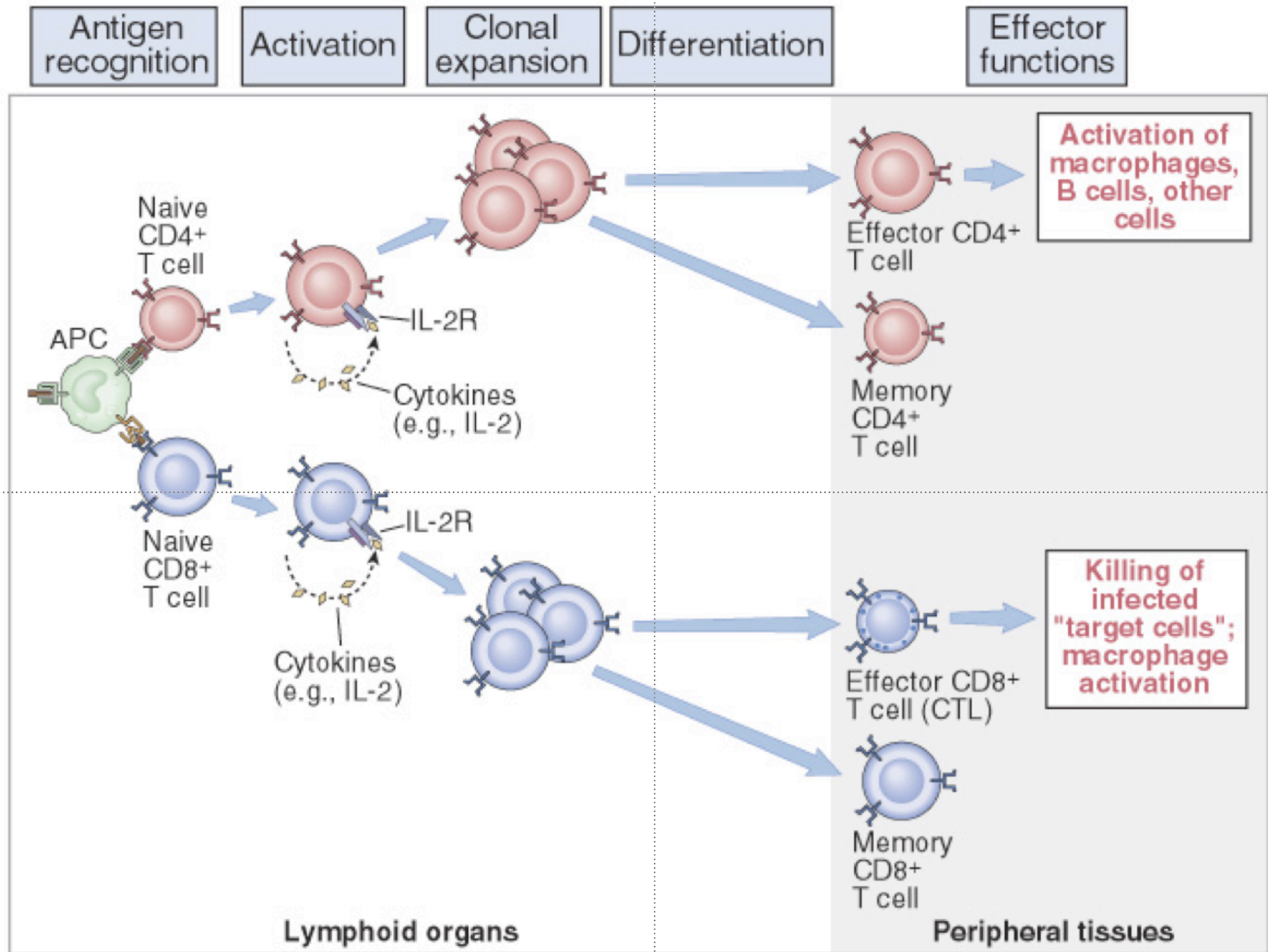
Fármacos Imunossupressores

Prof. José Carlos F. Alves Filho

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

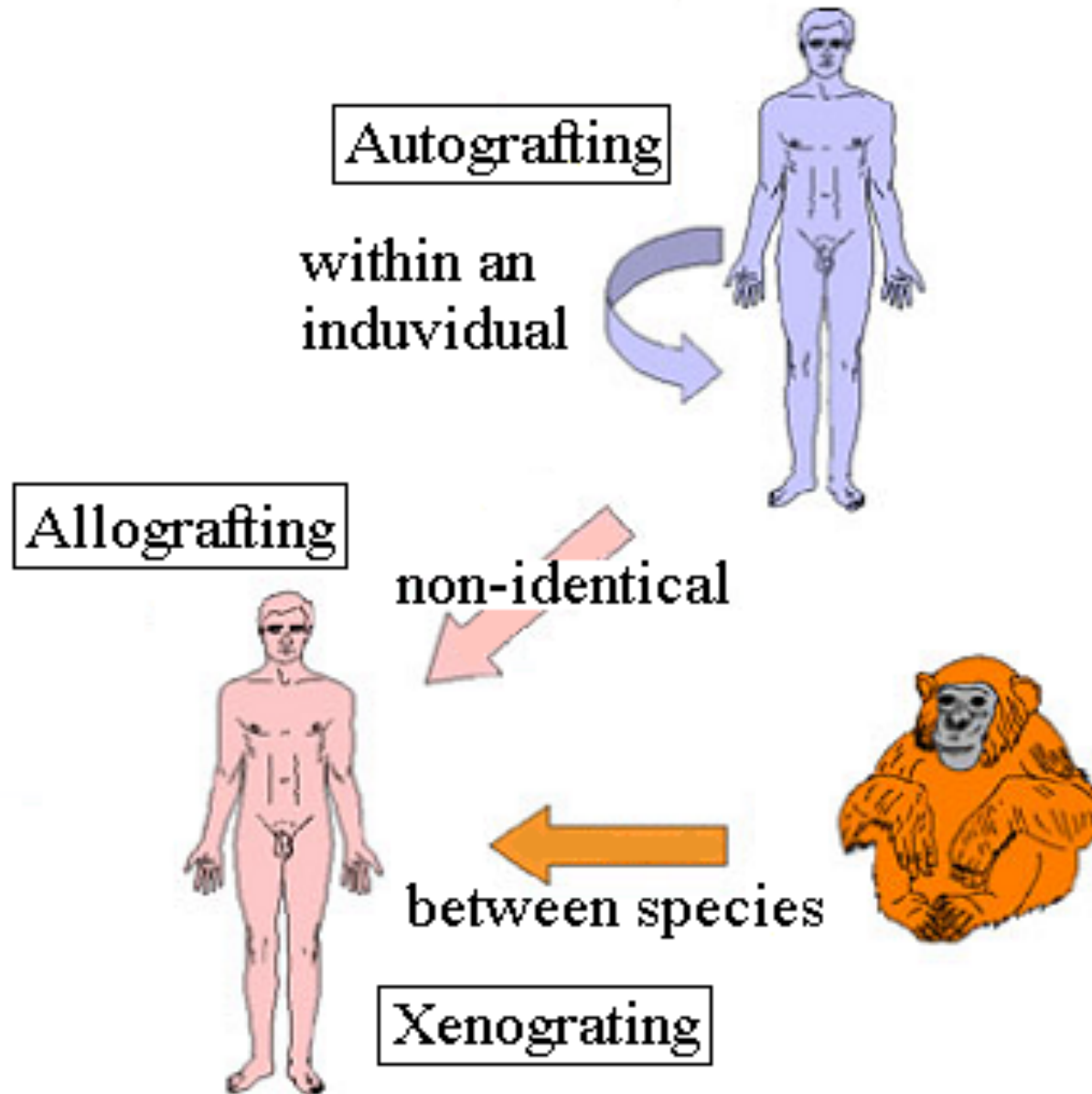


Resposta imune adaptativa



Transplante

Tipos de transplante:



Imunologia do Transplante

Rejeição ao transplante vs resposta imune:

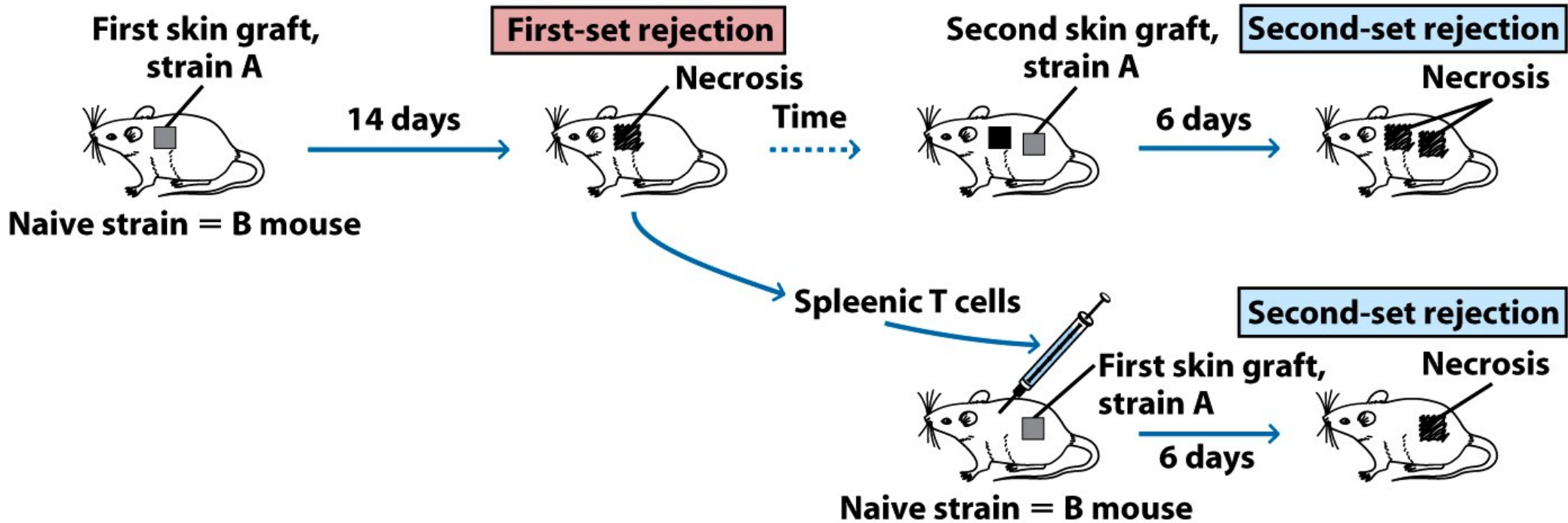
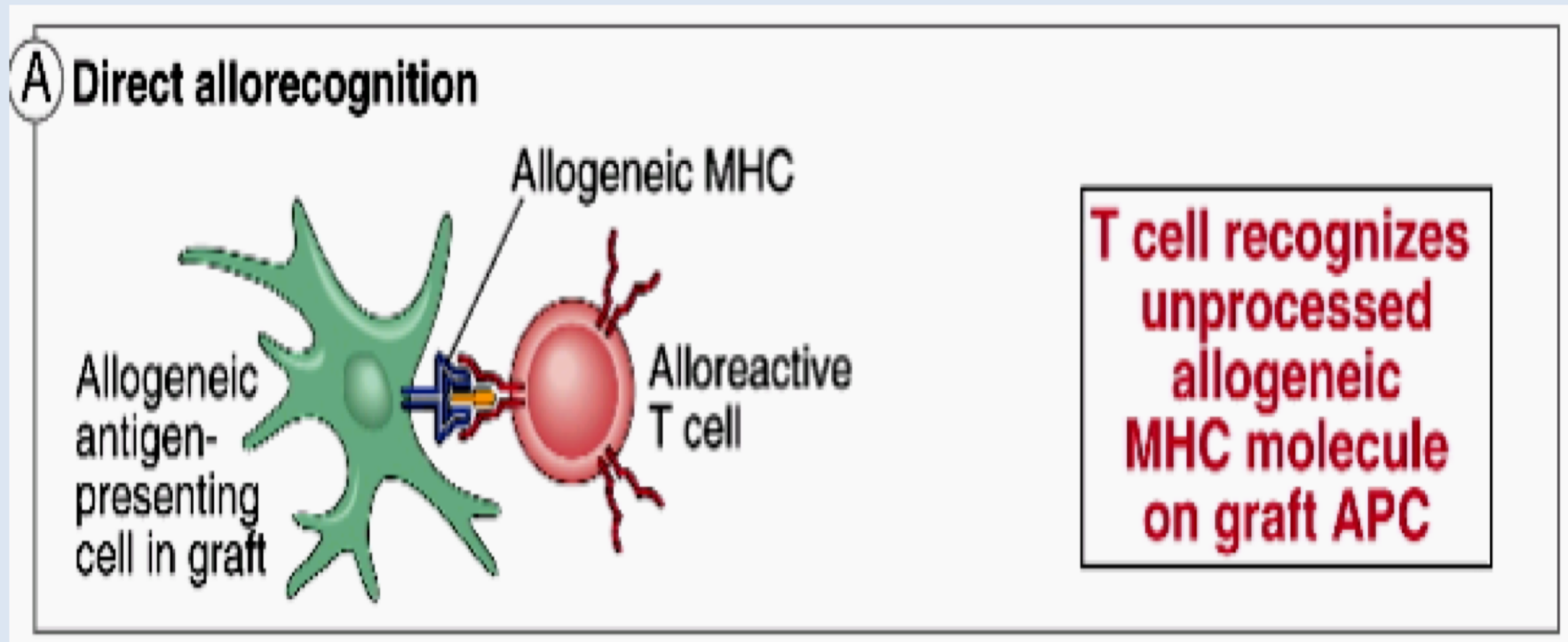


Figure 17-2
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Imunologia do Transplante

Reconhecimento Alogênico

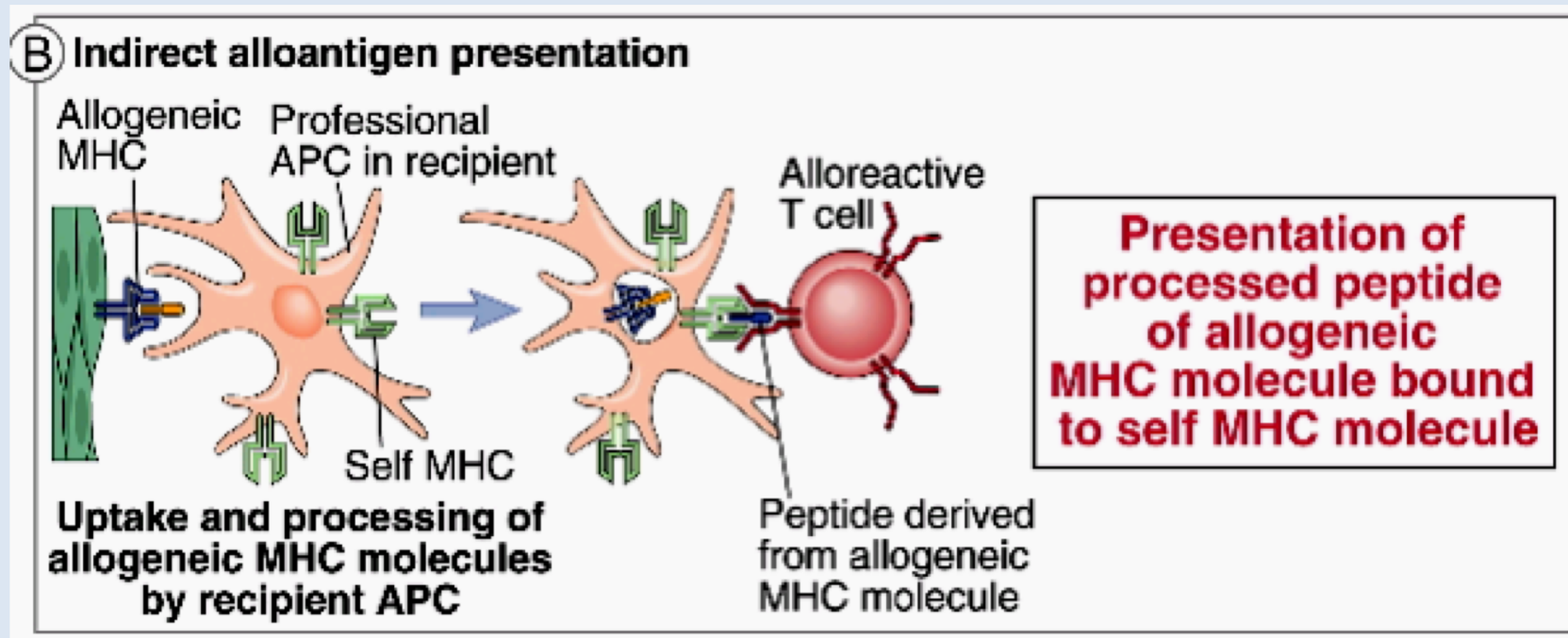
- Apresentação Direta:



Imunologia do Transplante

Reconhecimento Alogênico

- Apresentação Indireta:



Imunologia do Transplante

Importância dos linfócitos CD4 e CD8:

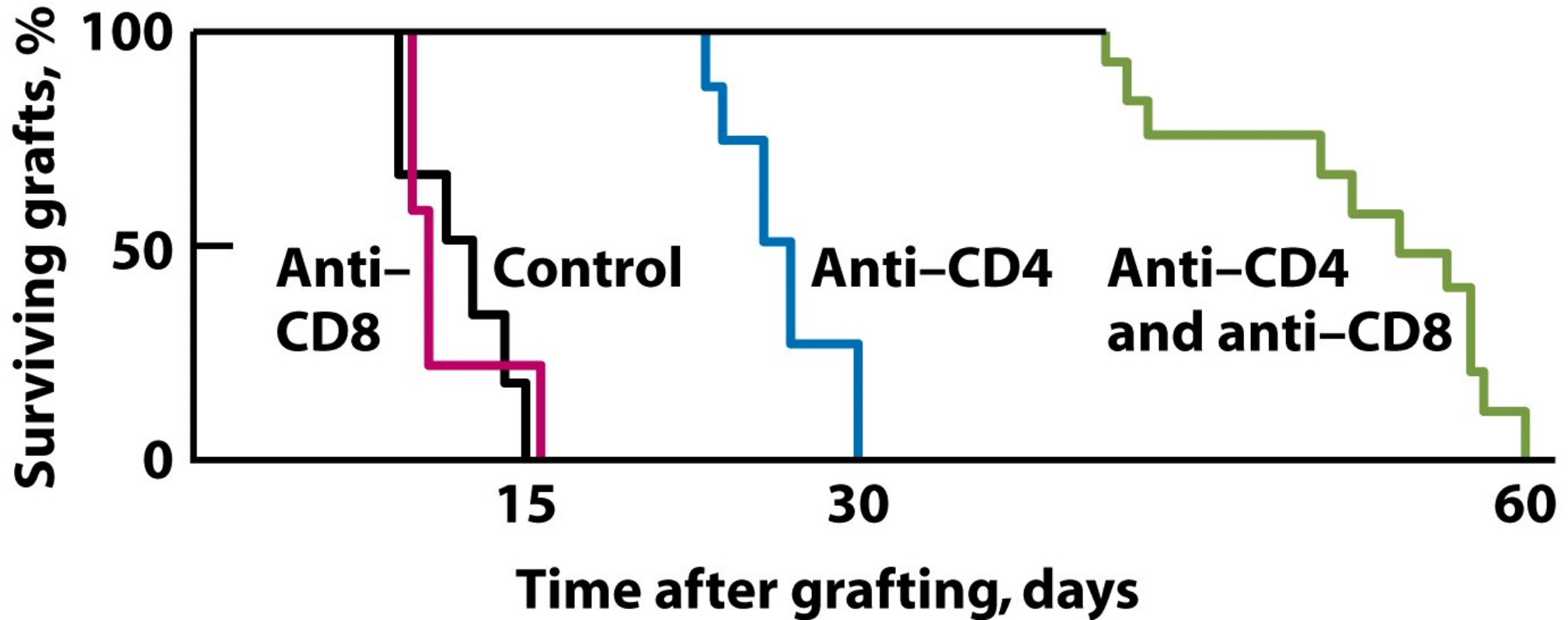
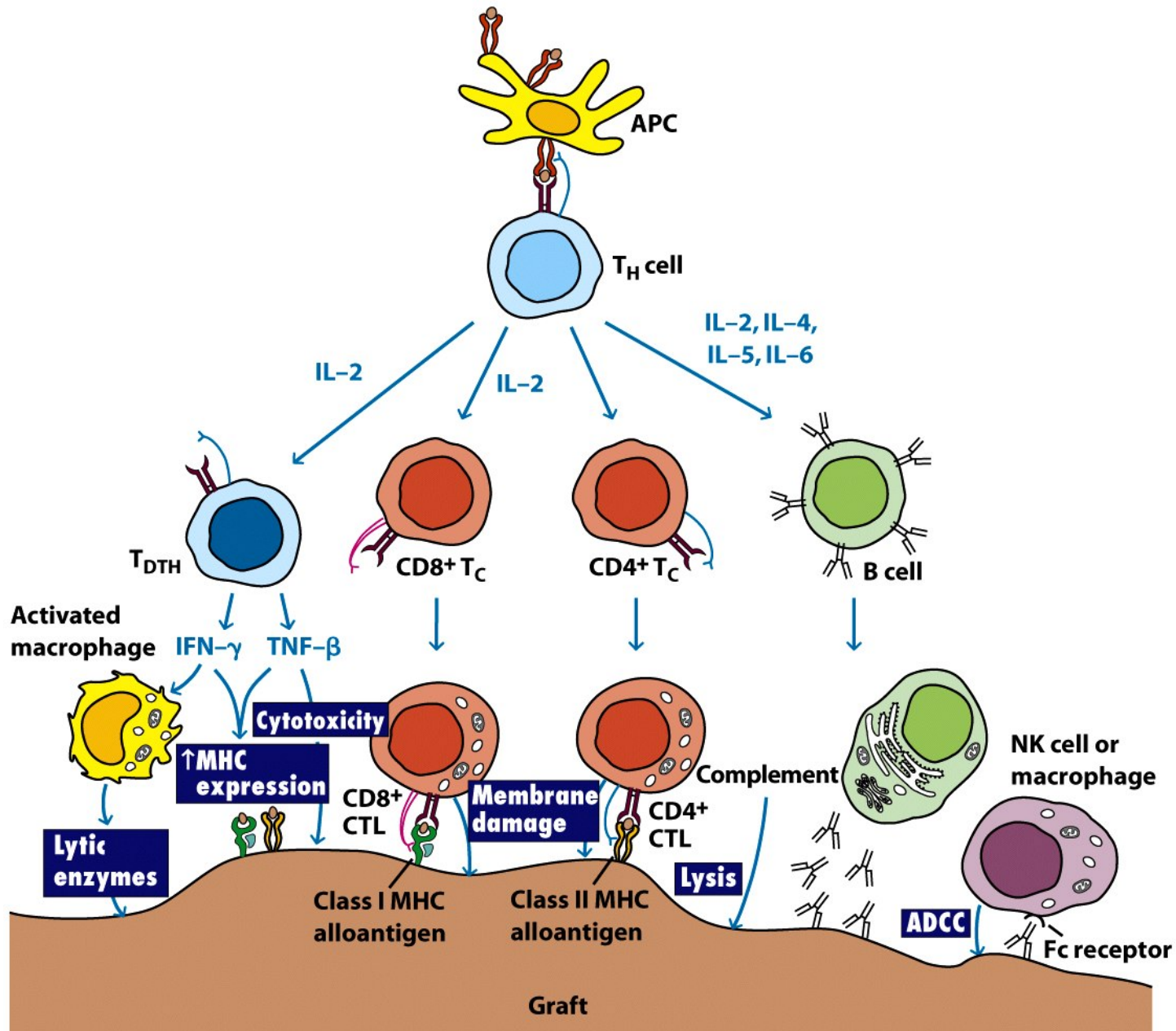


Figure 17-3
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Imunologia do Transplante

Resposta imune efetora:



Imunossupressores

Imunossupressores

São drogas que, por diversos mecanismos, **inibem a resposta imune adaptativa**, modificando o curso das doenças.



Imunossupressores

Aplicação terapêutica:

- ❖ Transplante de órgãos e tecidos

Renal, cardíaco, hepático e pancreático.

- ❖ Doenças Autoimunes

Artrite reumatóide, psoríase grave, uveíte, miastenia gravis, síndrome nefrótica e glomerulonefrite,

Imunossupressores

Classes:

- ❖ Glicocorticoides { Prednizolona
- ❖ Inibidores da calcineurina { Ciclosporina
Tacrolimus
- ❖ Anti-proliferativos { Sirolimo
- ❖ Antimetabólitos { Azatioprina
Leflunomide
Metotrexato
Ácido micofenólico
- ❖ Imunobiológicos
(biofármacos) { Muromonab-CD3
Basiliximabe e Daclizumabe

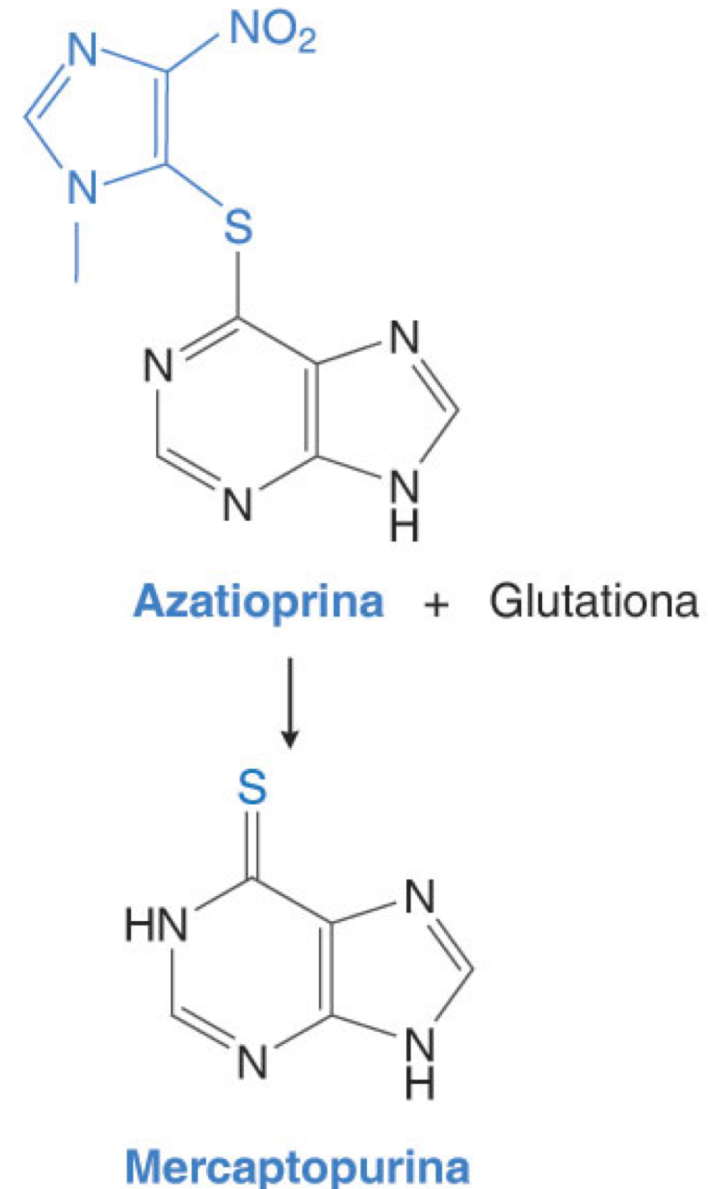
Imunossupressores

Classes:

- ❖ Glicocorticoides { Prednizolona
- ❖ Inibidores da calcineurina { Ciclosporina
Tacrolimus
- ❖ Anti-proliferativos { Sirolimo
- ❖ Antimetabólitos { Azatioprina
Leflunomide
Metotrexato
Ácido micofenólico
- ❖ Imunobiológicos
(biofármacos) { Muromonab-CD3
Basiliximabe e Daclizumabe

1. Azatioprina (AZA)

- Foi a **primeira droga imunossupressora** utilizada para transplante;
- AZA é um **pró-farmaco, análogo da purina**, que reage de forma não-enzimática com compostos sulfidrílicos, como a glutatona, formando 6-mercaptopurina,;
- Principais Usos: Transplantes, RA, LES



1. Azatioprina – cont.

Efeito da azatioprina no enxerto de pele:

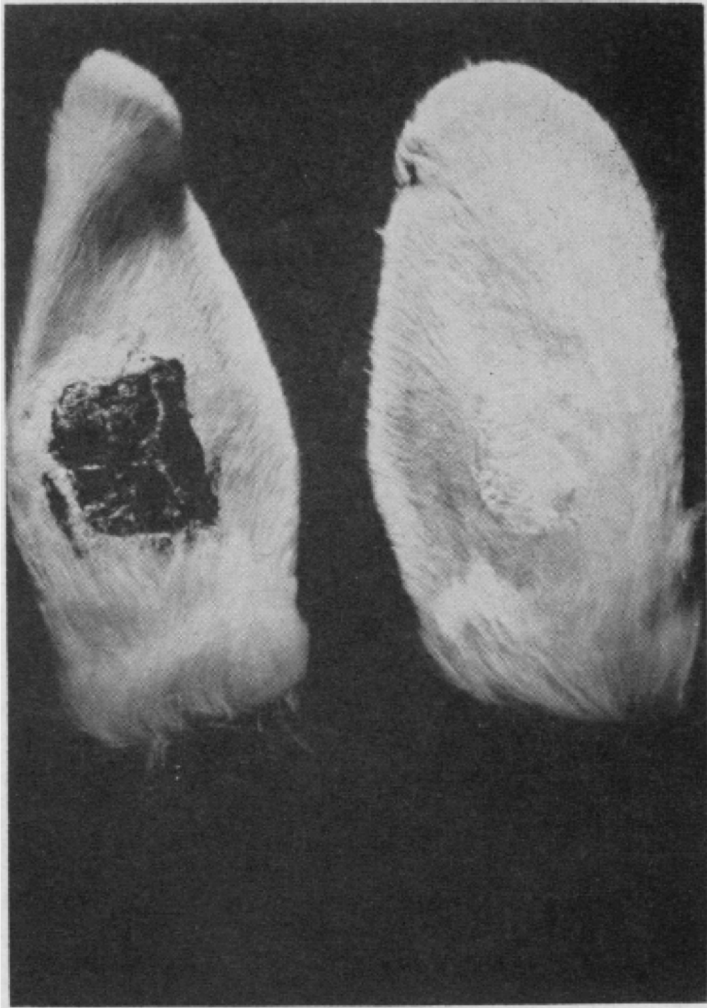


FIG. 1. TWELVE DAY OLD AUTOGRAFT (RIGHT) AND HOMOGRAFT (LEFT). The latter has been completely destroyed.

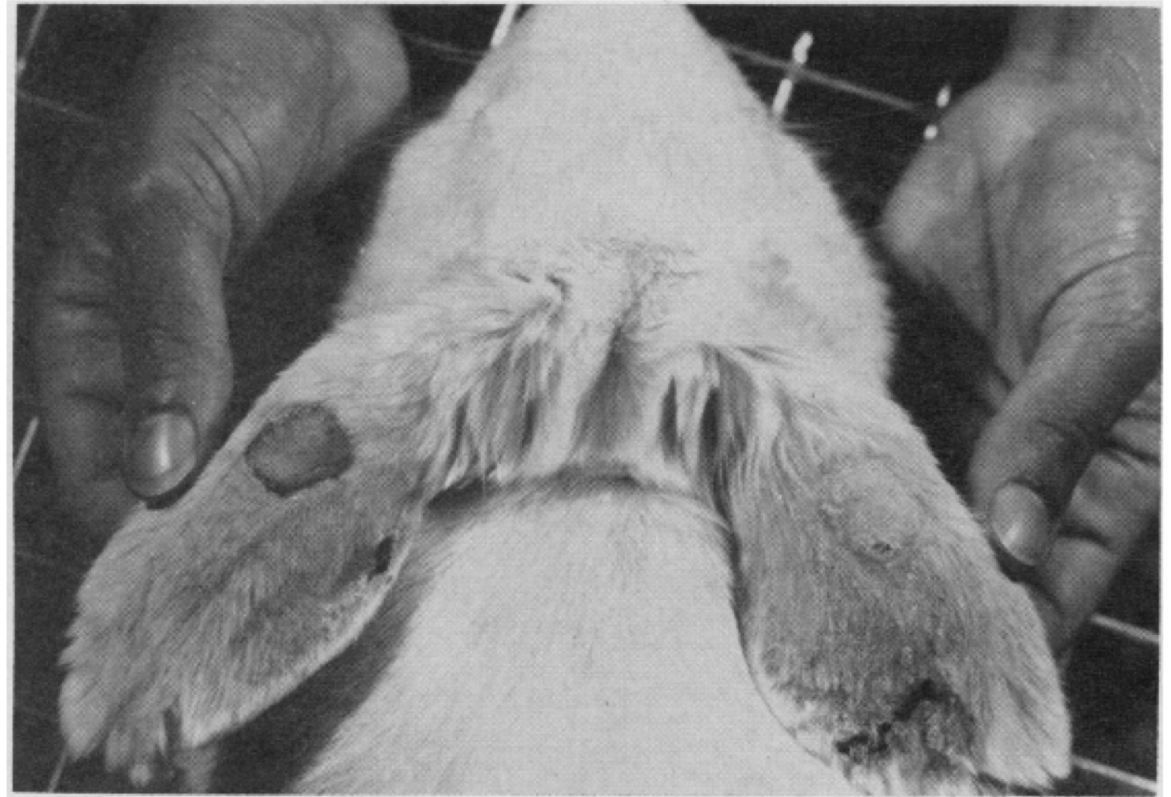


FIG. 2. THIRTY-FOUR DAY OLD AUTOGRAFT (RIGHT) AND HOMOGRAFT (LEFT) IN A 6-MP-TREATED RABBIT. Tiny black hairs can be seen on the homograft.

R. Schwartz, W. Dameshek

The effects of 6-mercaptopurine on homograft reactions

J. Clin. Invest., 39 (1960), pp. 952–958

1. Azatioprina – cont.

Efeito da azatioprina no enxerto de pele:

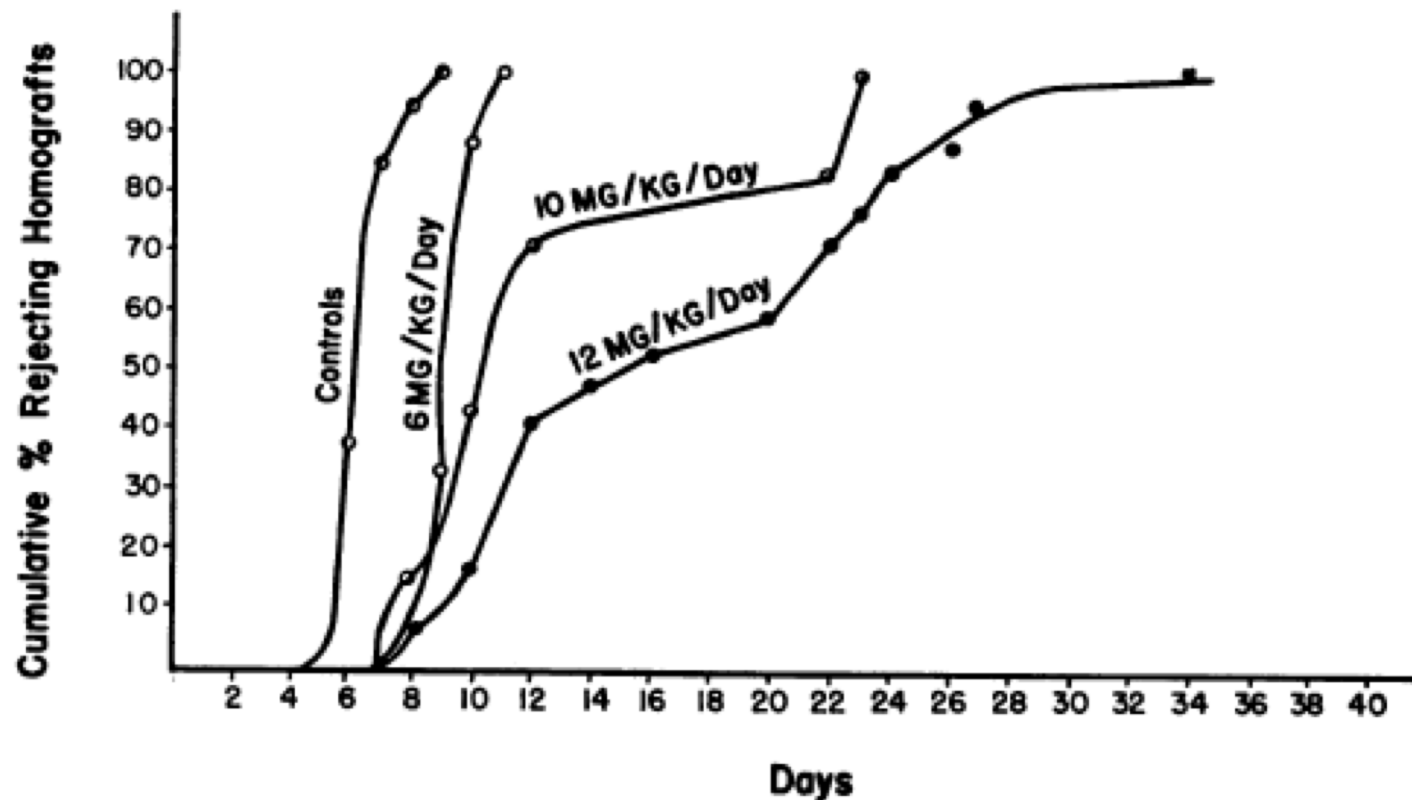
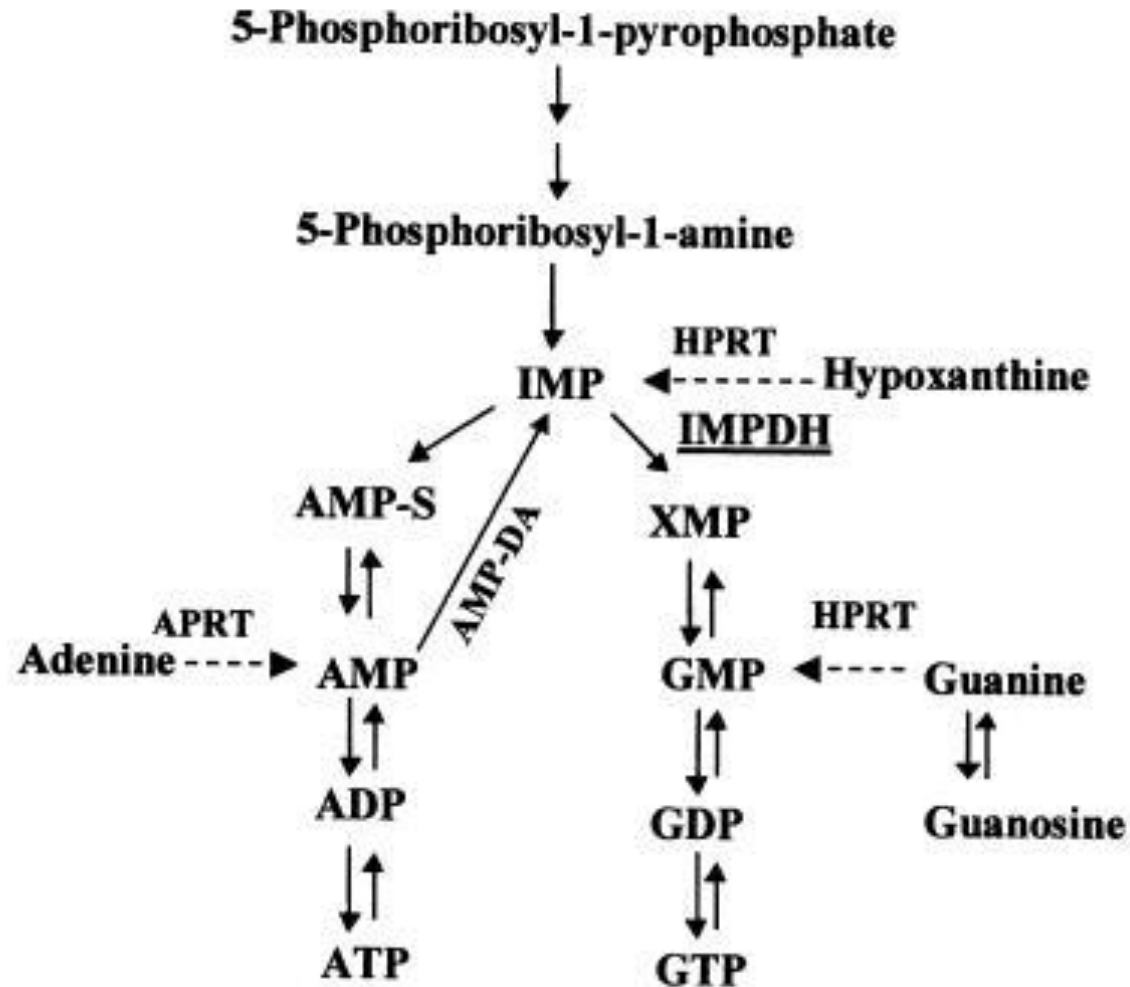


FIG. 3. EFFECT OF 6-MP ON REJECTION OF SKIN HOMOGRAFTS.

1. Azatioprina – cont.

Mecanismo de Ação: Inibição da produção de purinas

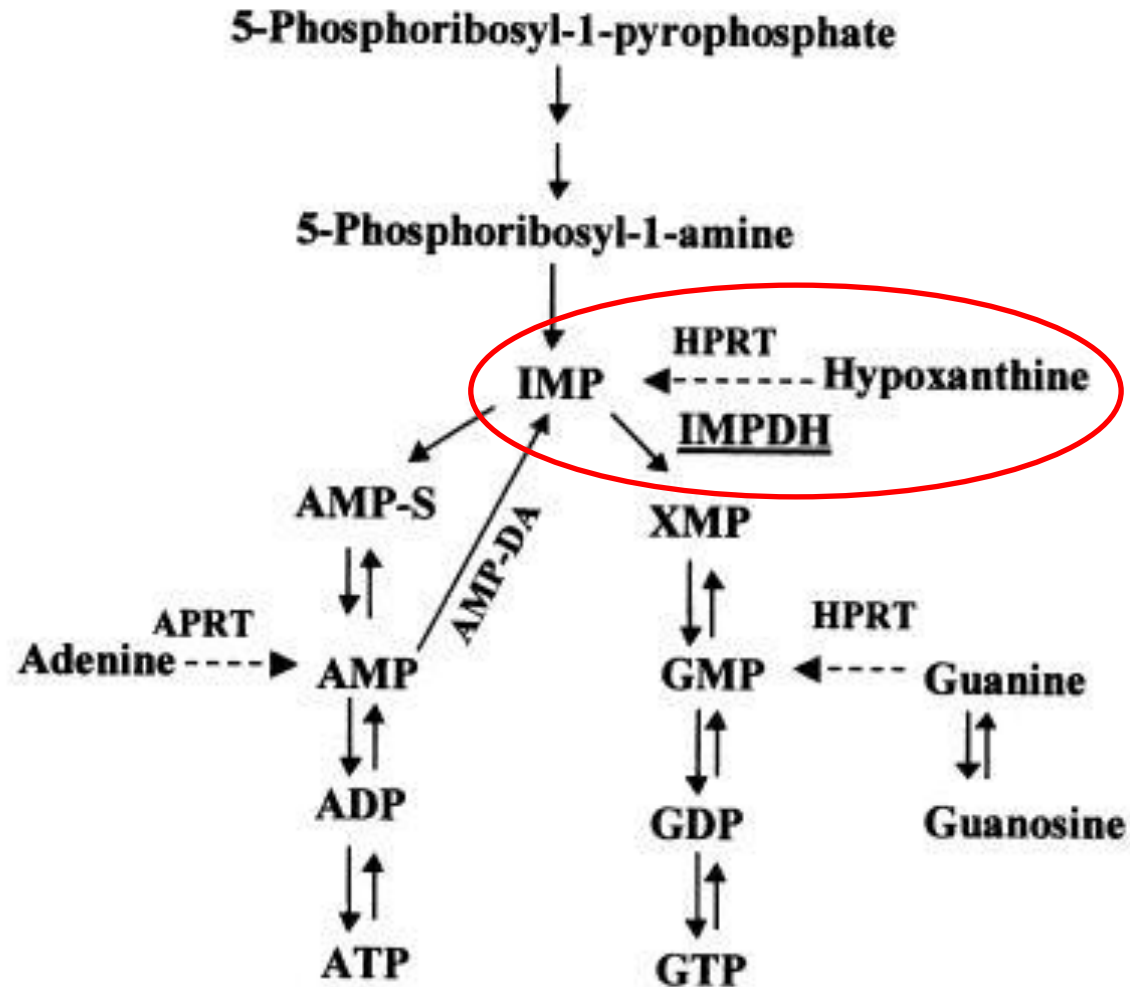
HPRT: hipoxantina-guanina fosforibosil transferase



1. Azatioprina – cont.

Mecanismo de Ação: Inibição da produção de purinas

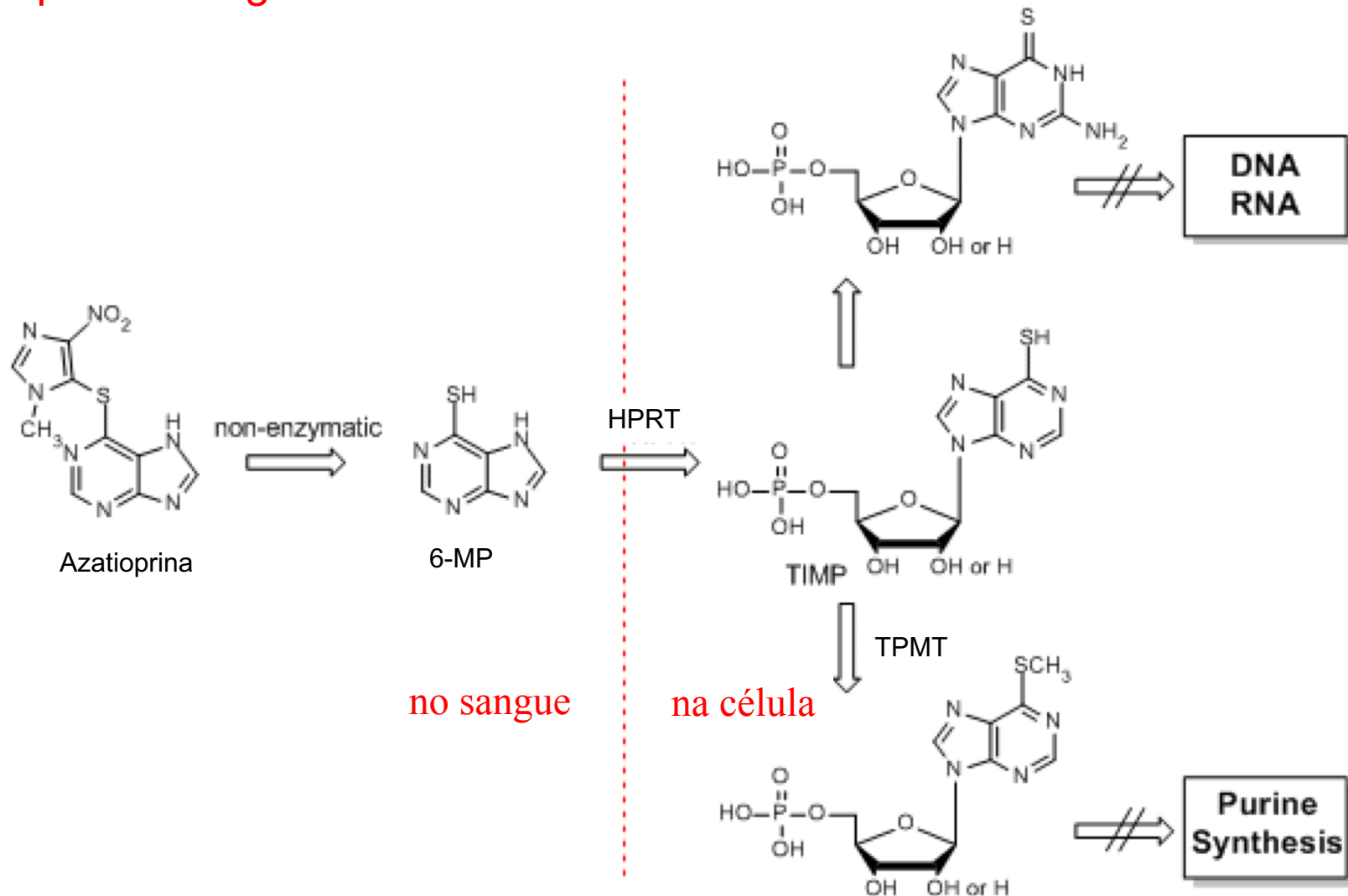
HPRT: hipoxantina-guanina fosforibosil transferase



1. Azatioprina – cont.

Mecanismo de Ação: Inibição da produção de purinas

HPRT: hipoxantina-guanina fosforibosil transferase



1. Azatioprina – cont.

Farmacocinética:

- Absorção: bem absorvida por via oral e atinge Cmax em 1-2h.
- Metabolismo: metabolização hepática pela xantina oxidase (XO), resultando no ácido tiúrico (6-TU).
- Interação medicamentosa com alopurinol, inibidor da XO, aumentando a toxicidade hepática.
- Excreção: principalmente por via renal;

1. Azatioprina – cont.

Efeitos Adversos:

- Supressão da medula óssea;
- Hepatotoxicidade;

2. Inibidores da calcineurina (ICN)

Histórico e Definições:

- O uso combinado de **azatioprina** (antimetabólito) e **prednisona** (corticóides) foi a base de esquema imunossupressor entre 1960 e 1983.
- A **imunossupressão inadequada** e sem monitorização sanguínea, sendo responsáveis por um **grande número de rejeições agudas**.
- **Ciclosporina** foi descoberta na década de 70, mas foi **aprovada** pelo **FDA** somente em **1983**;
- Ciclosporina é um **polipeptídio cíclico** produzido por um fungo de solo encontrado na Noruega (*Beauveria nivea*)



2. Inibidores da calcineurina (ICN)

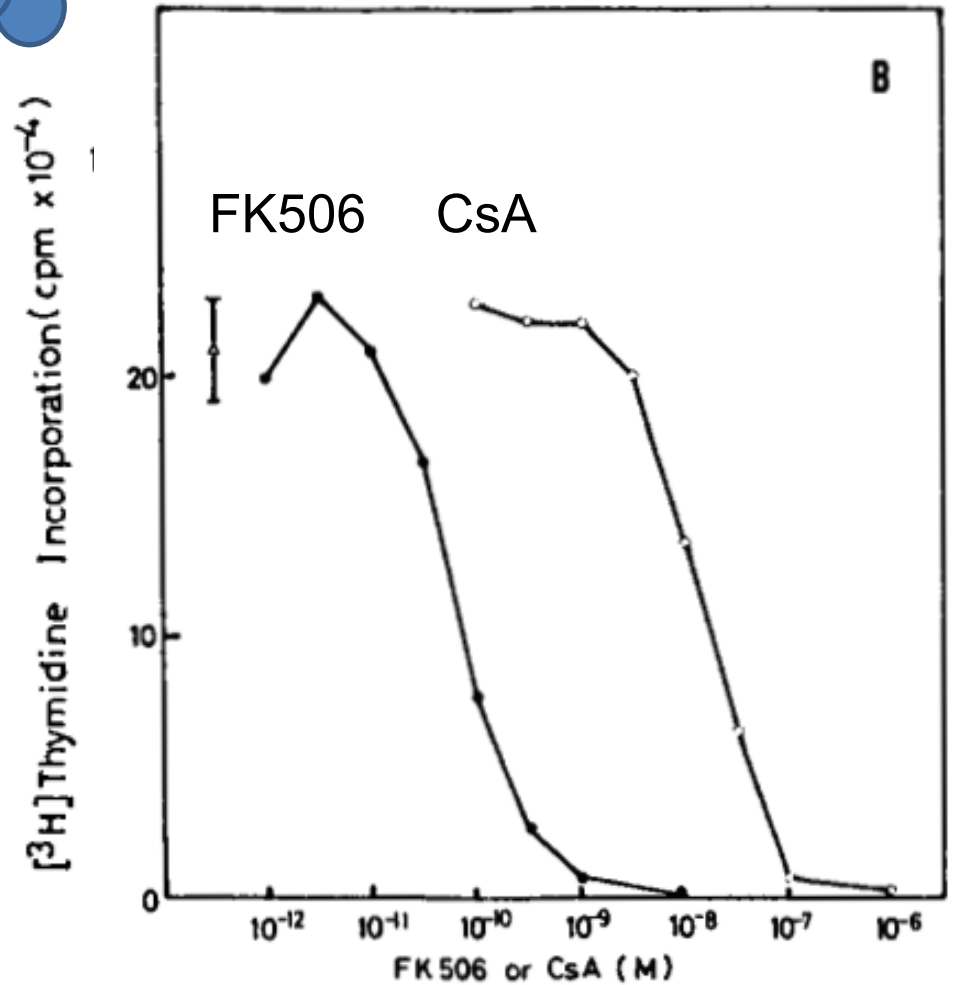
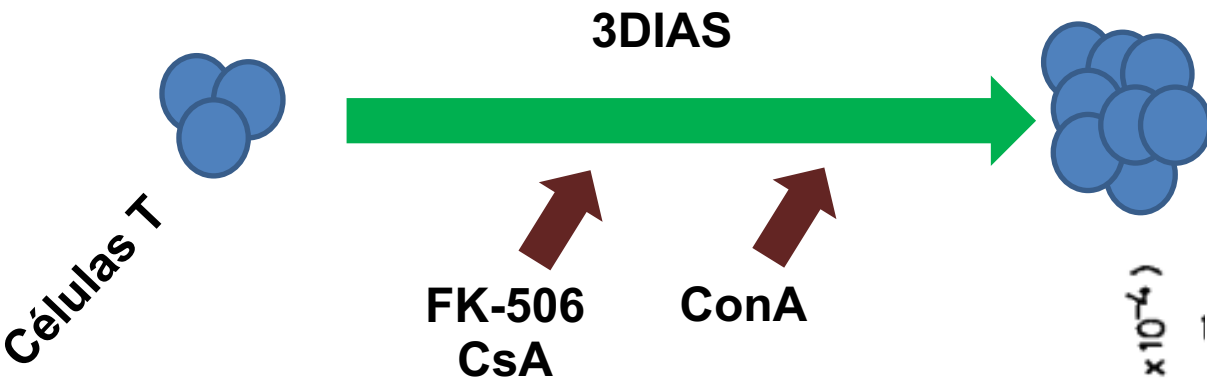
Histórico:

- Tacrolimus (FK506) é um macrolídeo derivado do fungo *Streptomyces tsukubaensis*;



- Tacrolimus foi aprovado pelo FDA em 1994;
- Tacrolimus é 100 vezes mais potente que a ciclosporina, porém também apresenta maior toxicidade;

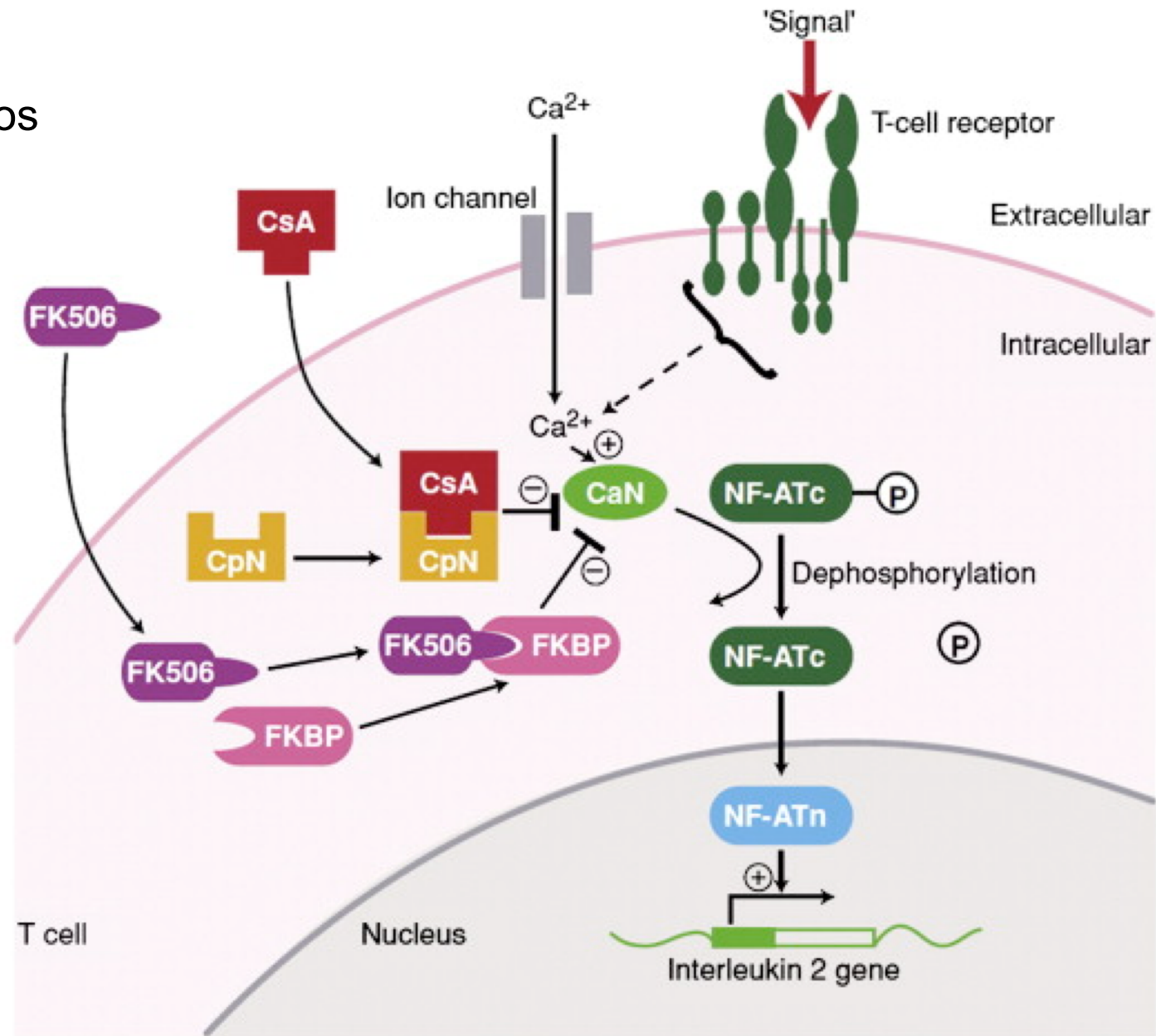
Ciclosporina e tacrolimus inibem a proliferação celular



2. Inibidores da calcineurina (ICN)

Mecanismo de ação:

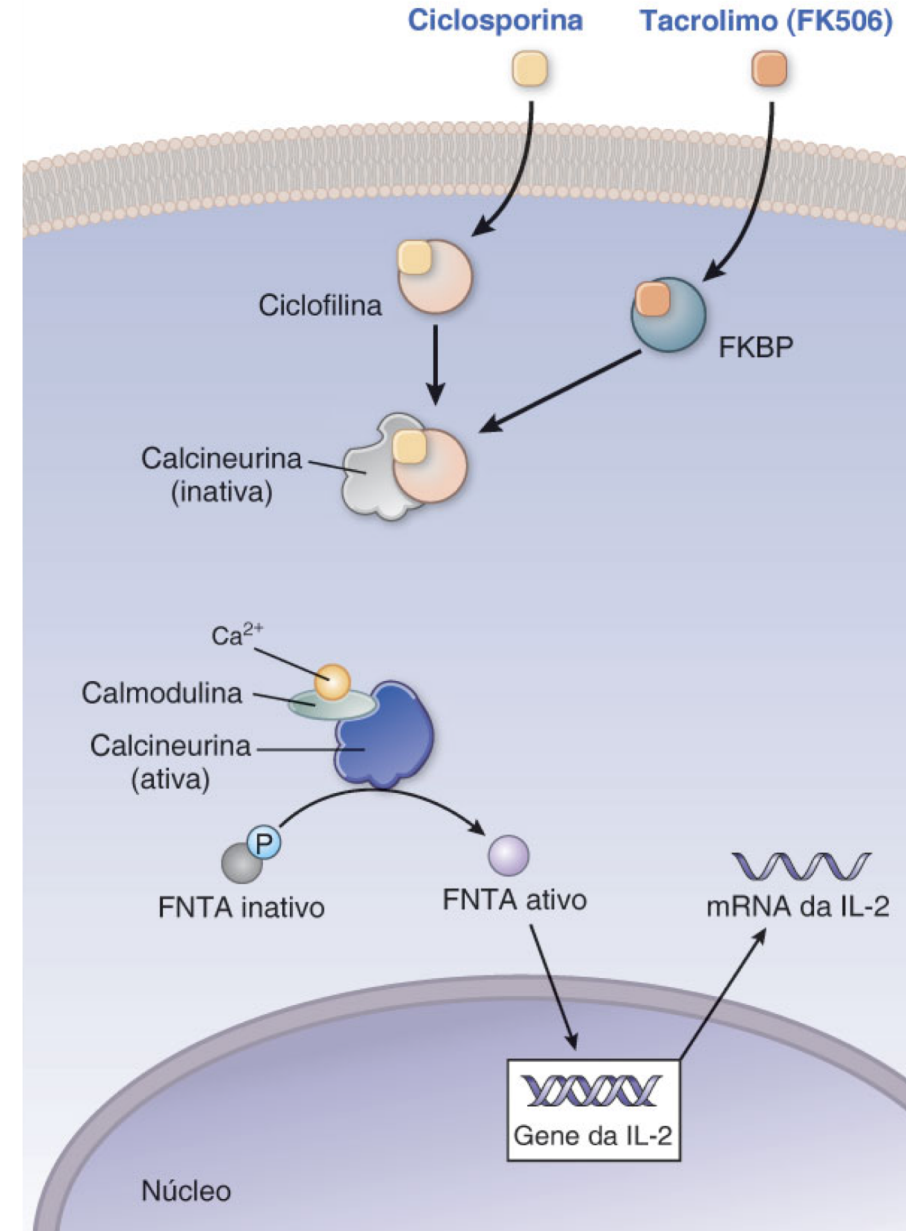
- Ligam-se a **imunofilinas** específicas presentes nos linfócitos T;
- CsA: ciclofilina
- Tacrolimus: proteína FK



2. Inibidores da calcineurina (ICN)

Mecanismo de ação:

- Ligam-se a **imunofilinas** específicas presentes nos linfócitos T;
- CsA: ciclofilina
- Tacrolimus: proteína FK



2. Inibidores da calcineurina (ICN)

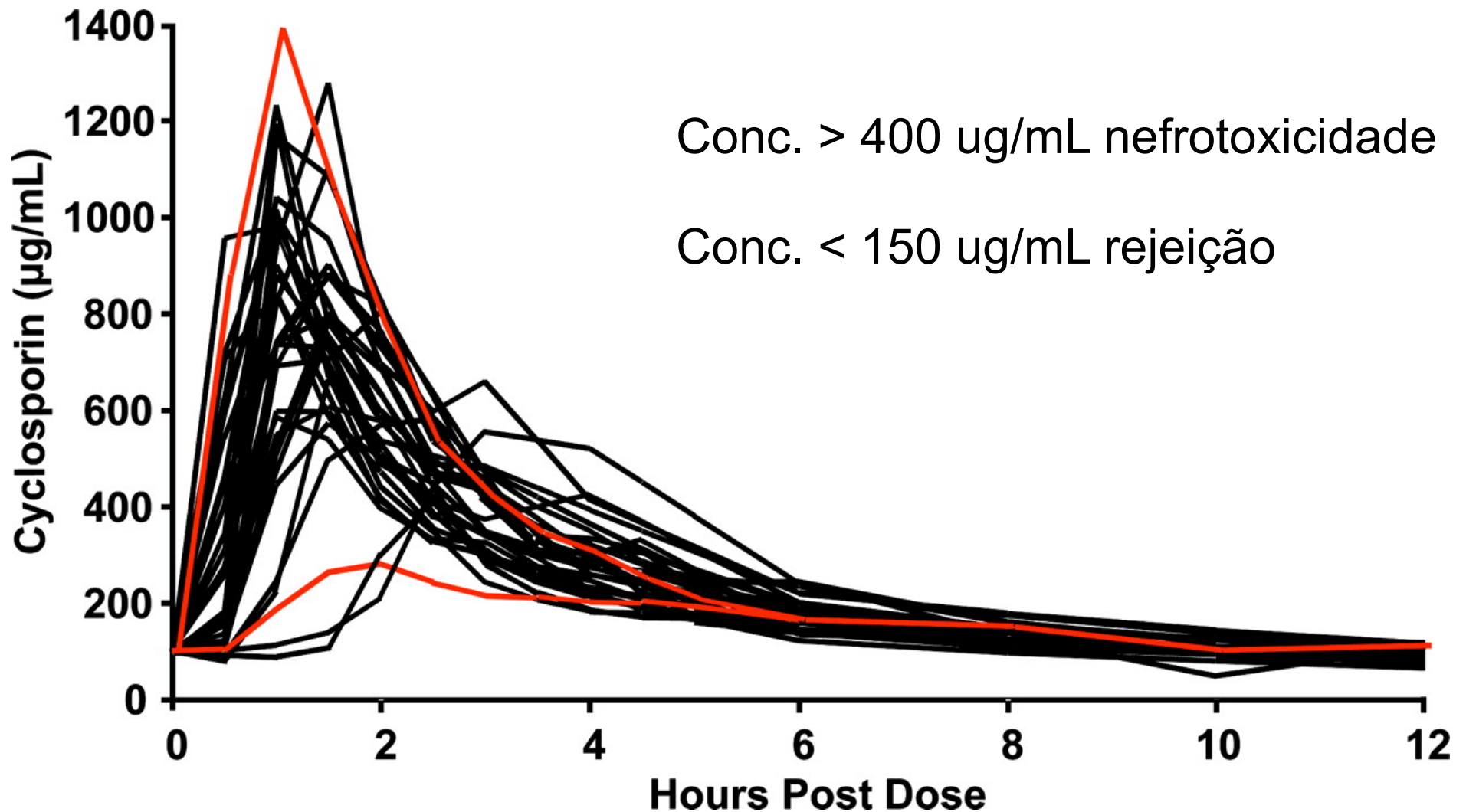
Farmacocinética:

- **Absorção** da CsA e do tacrolimus é **variável e incompleta**, com biodisponibilidade que varia entre 4% e 89%, sendo em média de 20% a 25%;
- Cmax de CsA e tacrolimus é alcançada em 1-4h e circula ligada a proteínas plasmáticas, linfócitos e hemácias;
- CsA e tacrolimus sofrem **metabolização hepática (CYP3A)**, resultando em mais de 15 metabólitos;
- **Excreção hepática** (biliar pelas fezes), somente cerca de 6% é excretado por via renal;

2. Inibidores da calcineurina (ICN)

Monitoramento farmacocinético na imunossupressão:

Variabilidade das concentrações séricas de CsA entre os pacientes



2. Inibidores da calcineurina (ICN)

Interação de Drogas:

- O *clearance* da CsA e tacrolimus é **aumentado** pela coadministração com **indutores** do CYP p450: *Fenobarbitúricos, fenitoína ou rifampicina.*
- O *clearance* da CsA e tacrolimus é **diminuído** ele é administração com **inibidores** do CYP p450: *eritromicina ou cetoconazol.*

2. Inibidores da calcineurina (ICN)

Interação de Drogas:

- O *clearance* da CsA e tacrolimus é **aumentado** pela coadministração com **indutores** do CYP p450: *Fenobarbitúricos, fenitoína ou rifampicina.*
 - **se não monitorado pode levar a rejeição**
- O *clearance* da CsA e tacrolimus é **diminuído** ele é administração com **inibidores** do CYP p450: *eritromicina ou cetoconazol.*
 - **pode levar a toxicidade**

2. Inibidores da calcineurina (ICN)

Monitoramento farmacocinético na imunossupressão:

- Concentrações elevadas de CsA e tacrolimus durante os primeiros 30 dias reduz marcadamente a incidência de rejeição aguda;
- Para o ciclosporina:
 - Conc. < 150ng/mL rejeição
 - Conc. > 400ng/mL toxicidade
- Para o tacrolimus:
 - Conc. < 5ng/mL rejeição
 - Conc. > 15ng/mL toxicidade

2. Inibidores da calcineurina (ICN)

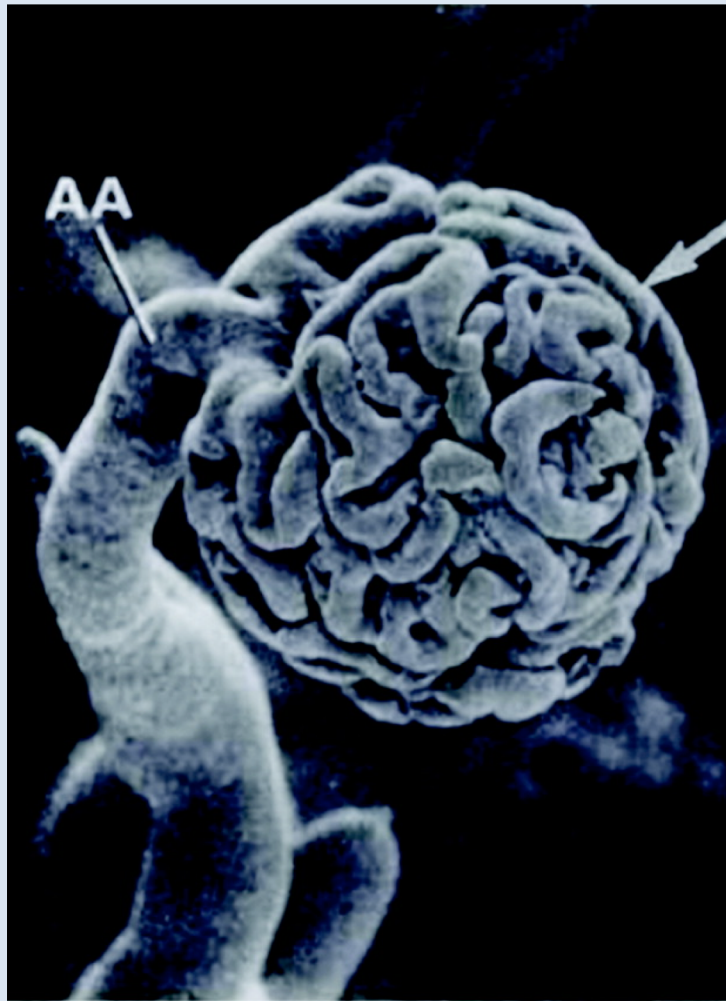
Efeitos Adversos:

- Nefrotoxicidade (tacrolimus > CsA);
- Neurotoxicidade (tacrolimus > CsA);
- Hipertensão;
- Susceptibilidade a infecções;

Efeitos do Adversos da Ciclosporina

Nefrotoxicidade

Animal controle

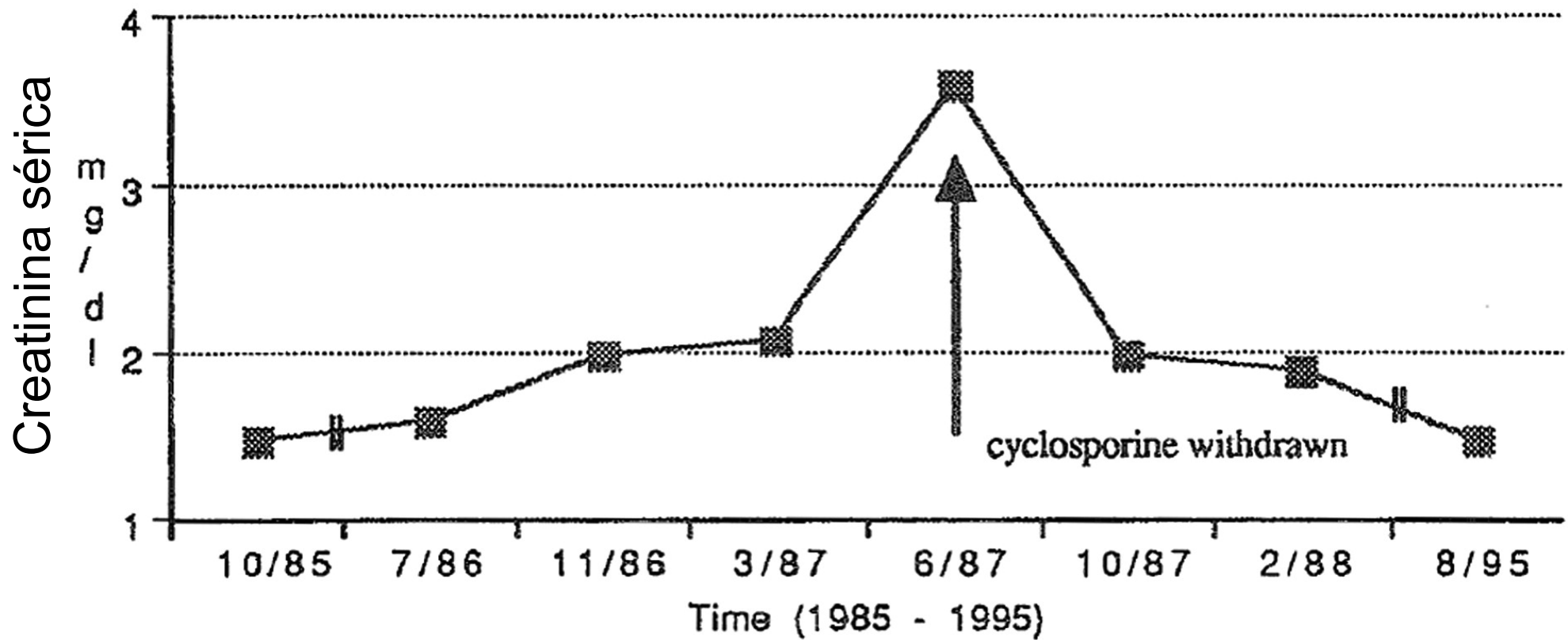


Após 14 dias com ciclosporina



Efeitos do Adversos da Ciclosporina

Nefrototoxicidade reversível



2. Inibidores da calcineurina (ICN)

Uso Terapêutico:

- Rejeição aguda a transplantes sólidos:

renal, cardíacos, hepático, pancreático e pulmonar;

- Doenças Auto-imunes:

psoríase grave, uveíte, síndrome nefrótica, artrite reumatóide, glomerulonefrite, diabetes tipo 1;

Uso terapêutico da Ciclosporina

Psoríase

Antes



Após



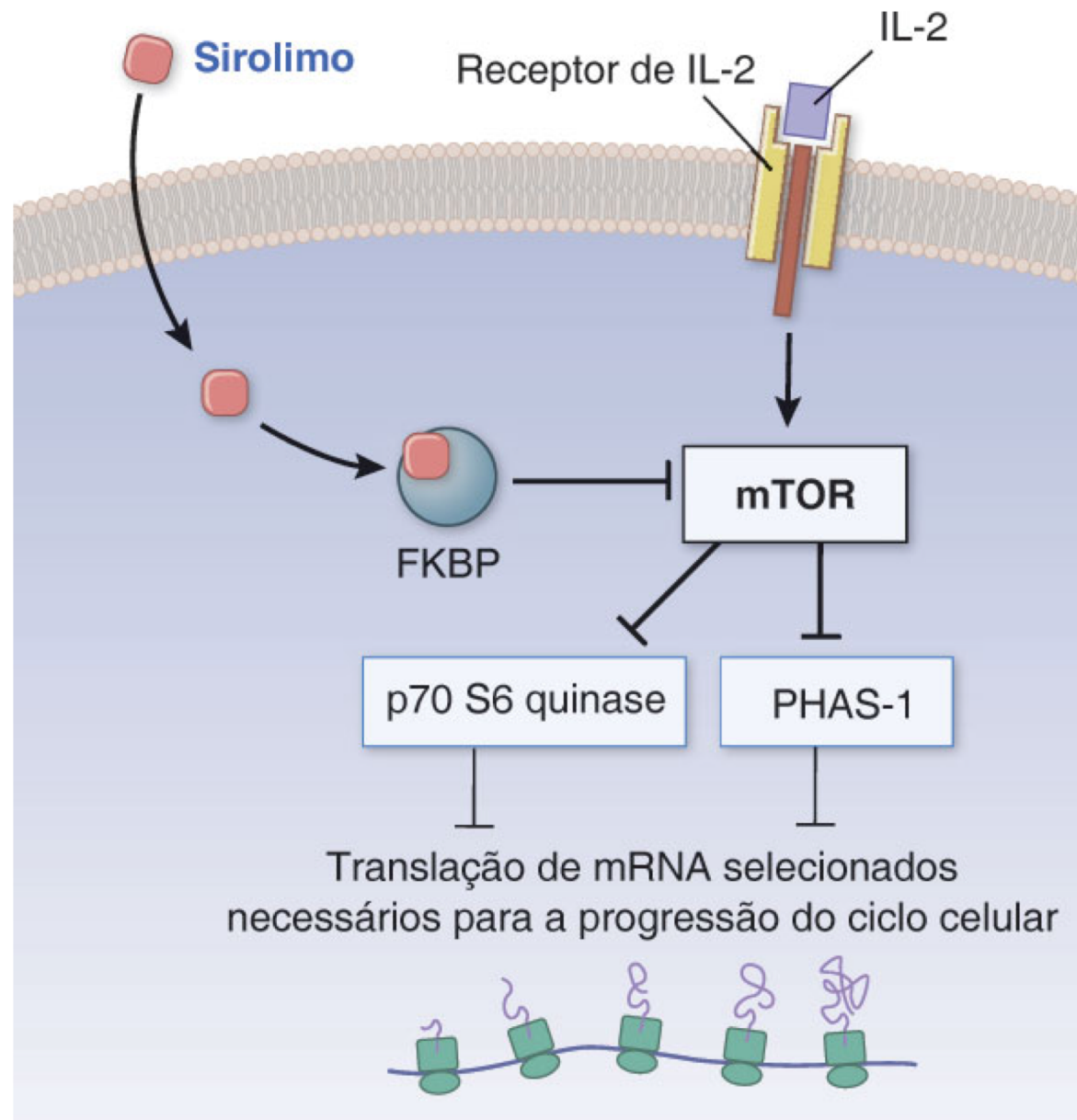
3. Sirolimo (Rapamicina)

Aspectos gerais:

- Macrolídio derivado do *Streptomyces hygroscopicus* com estrutura similar ao tacrolimus ;
- Liga-se a uma imunofilina da família FK, mas não inibe a calcineurina;
- Inibe a enzima mTOR, uma serina-treonina quinase, que é crítica para a transdução da sinalização da IL-2;
- Inibe a proliferação e diferenciação dos linfócitos T;
- Apresenta um sinergismo potente quando associado a outros imunossupressores;

3. Sirolimo

Mecanismo de ação:



3. Sirolimo

Uso Terapéutico:

- Rejeição aguda a transplantes sólidos:
renal e cardíacos;



3. Sirolimo

Farmacocinética:

- Baixa absorção oral;
- Metabolismo hepático pelo CYP450 3A4 (interação com drogas similar aos inibidores da calcineurina)
- Meia vida longa (60 horas)

Uso Terapêutico:

- Rejeição aguda a transplantes sólidos (renal e cardíaco);
- Ação sinérgica com ciclosporina;

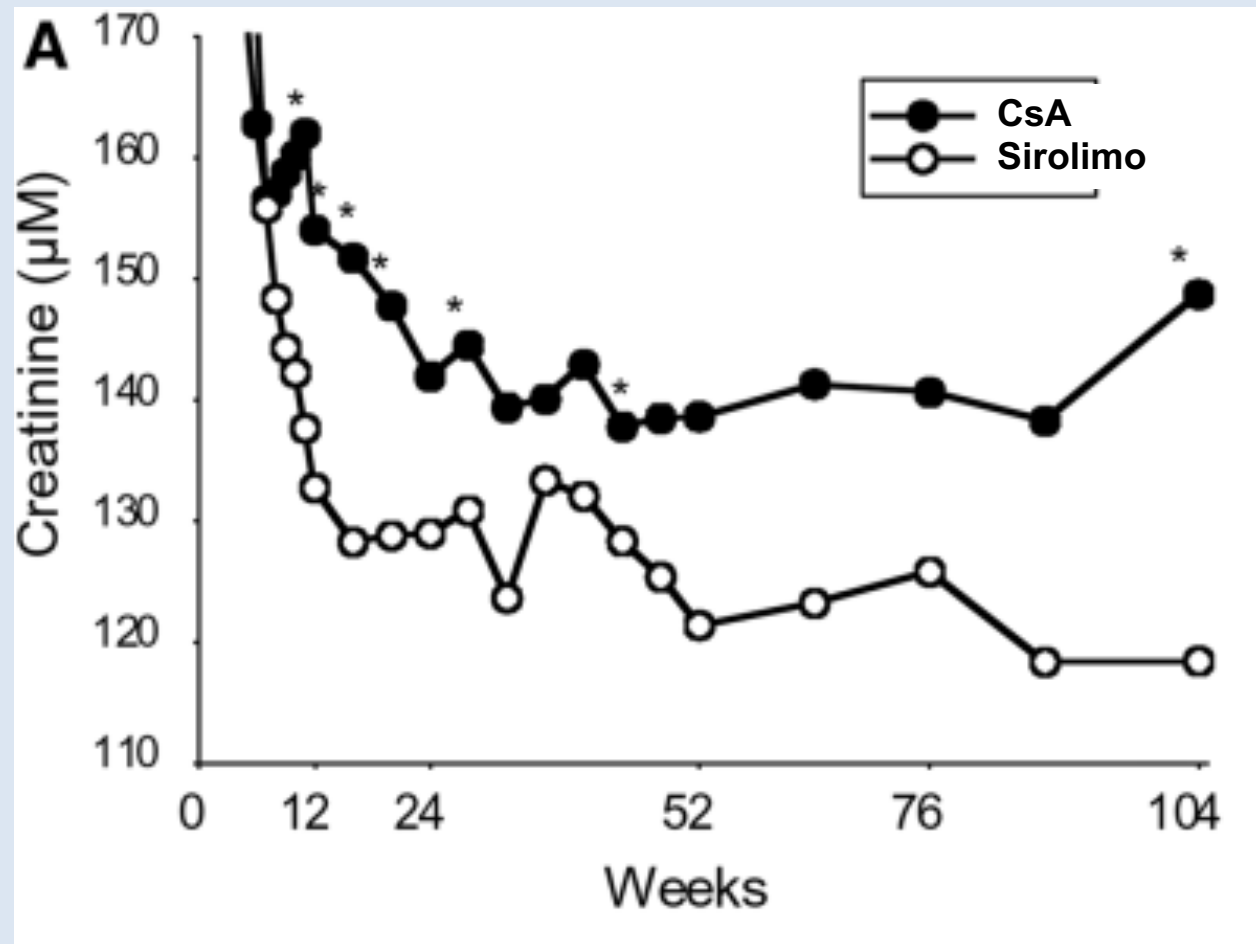
3. Sirolimo

Efeitos adversos:

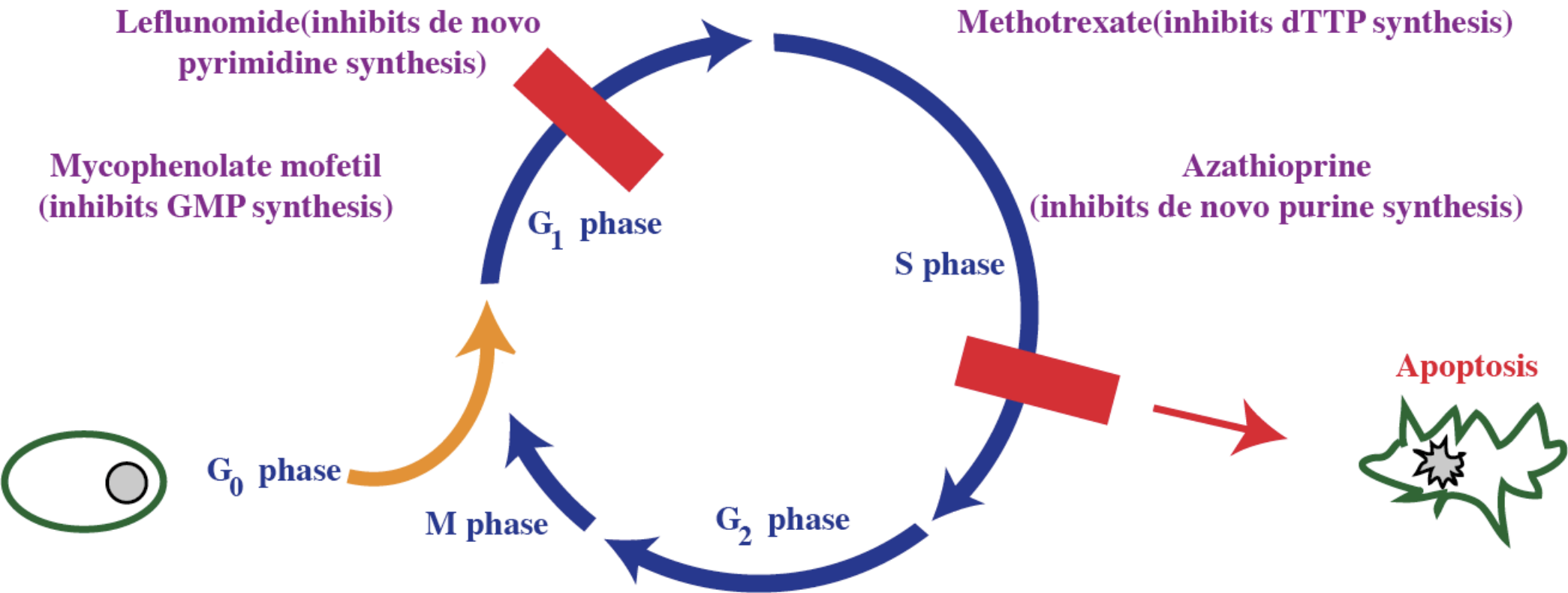
- Trombocitopenia;
- Leucopenia;
- Hiperlipidemia (aumento de colesterol e triglicerídeos);
- Disfunção gastrointestinal;
- Hepatotoxicidade;
- Apresenta baixa toxicidade renal;

3. Sirolimo

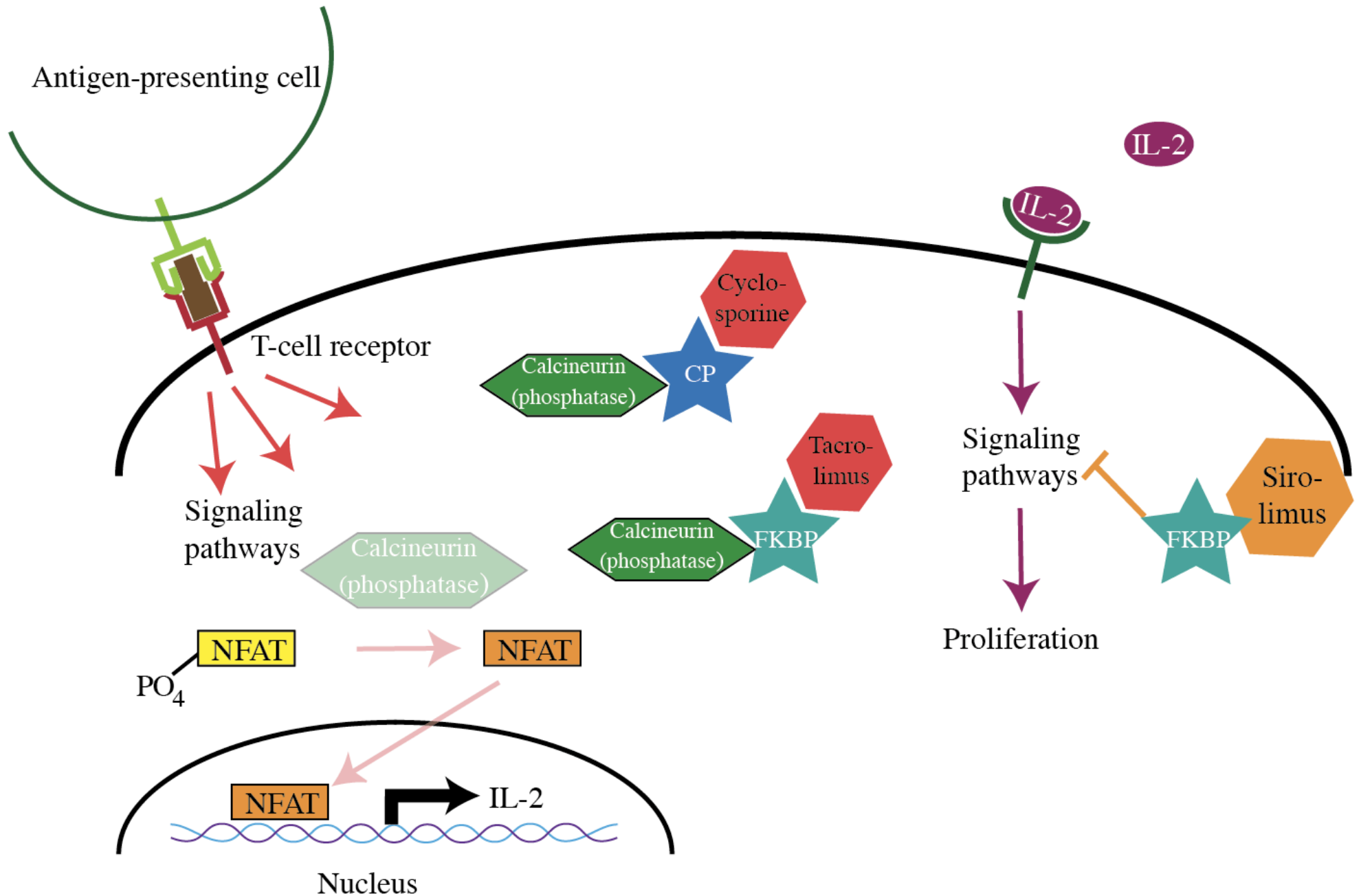
Nefrotoxicidade do sirolimo vs ciclosporina em pacientes com transplante renal



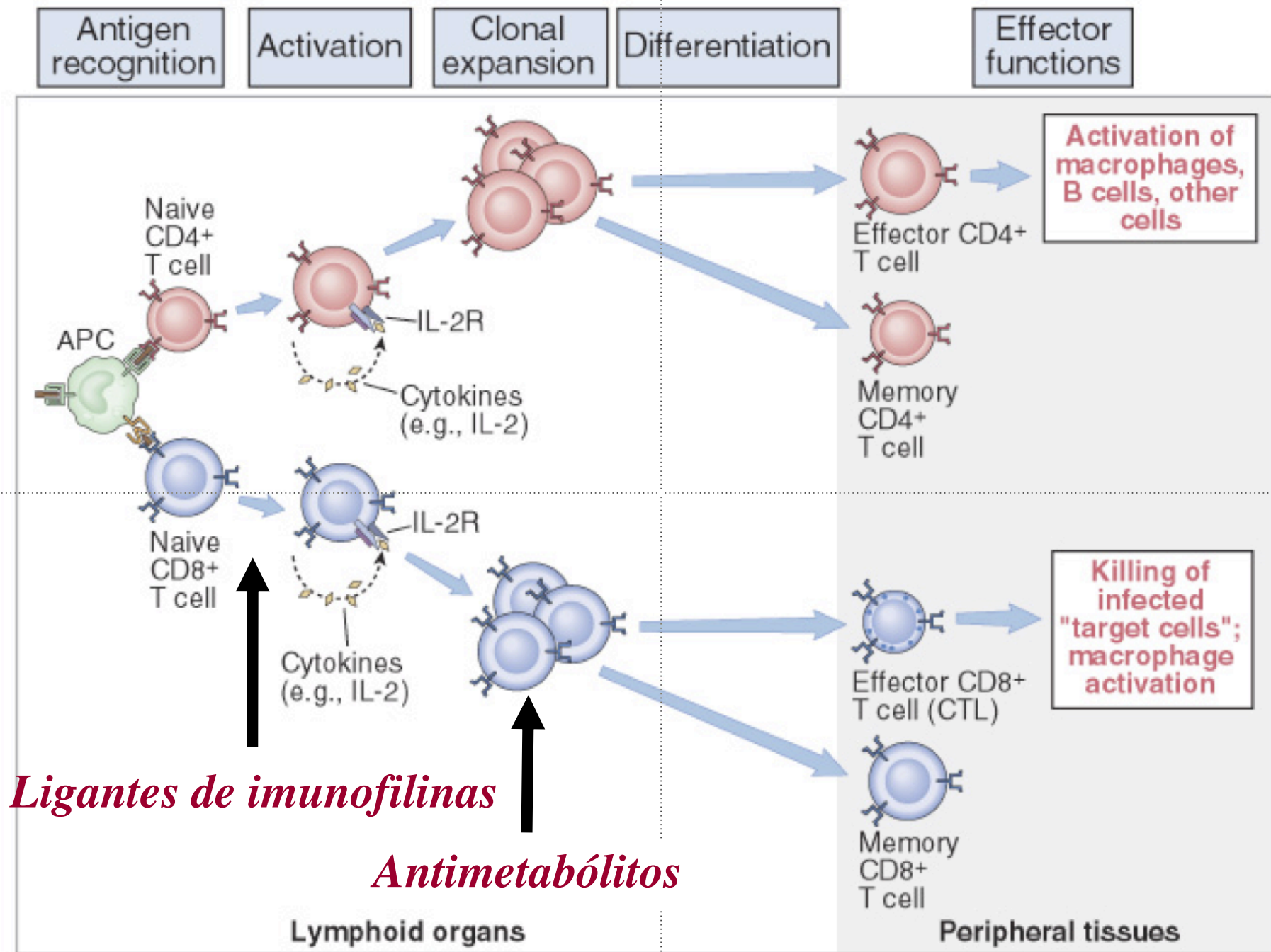
Antimetabólitos inibem a proliferação celular



Ligantes de imunofilinas inibem a ativação e proliferação dos linfócitos T

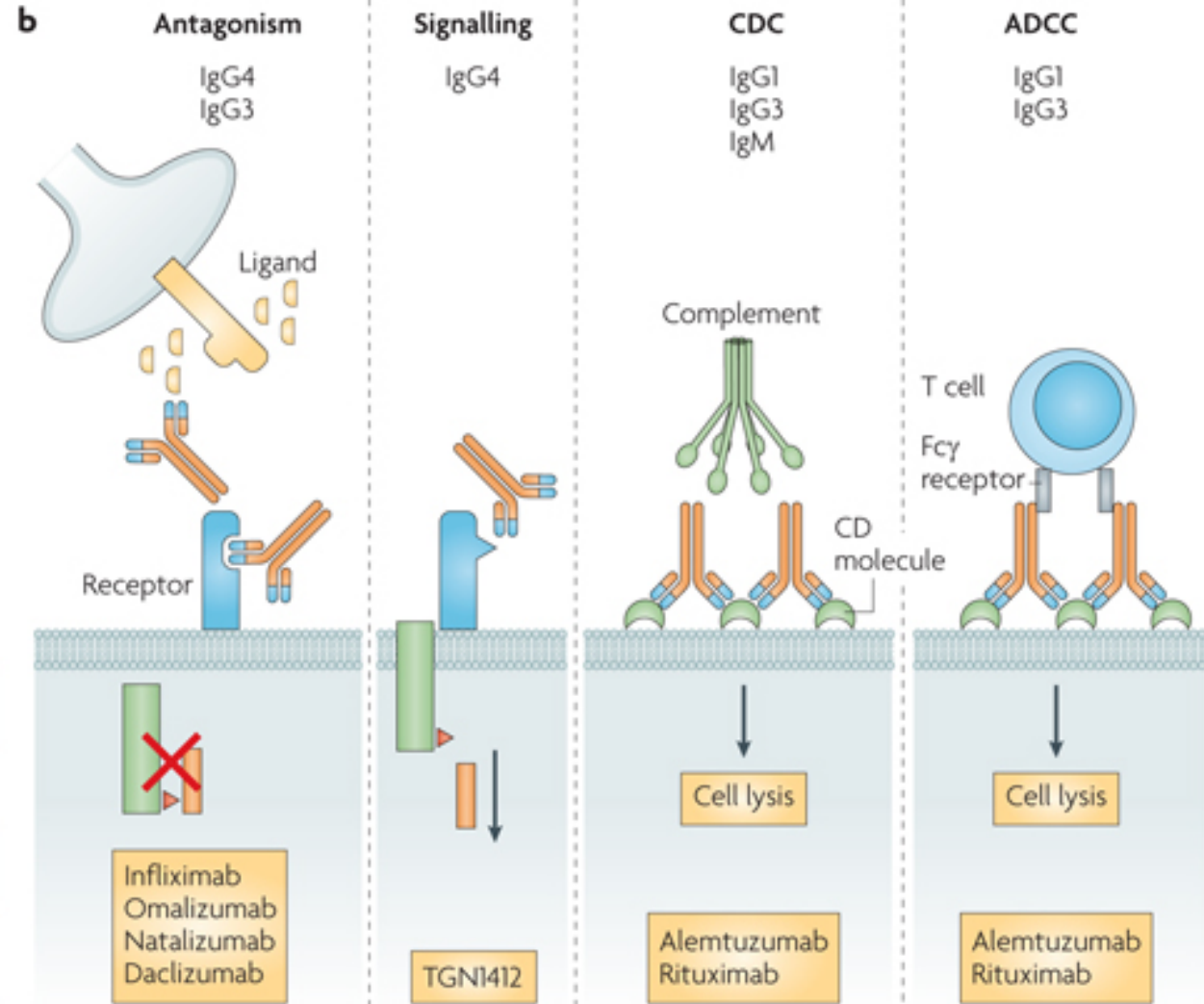
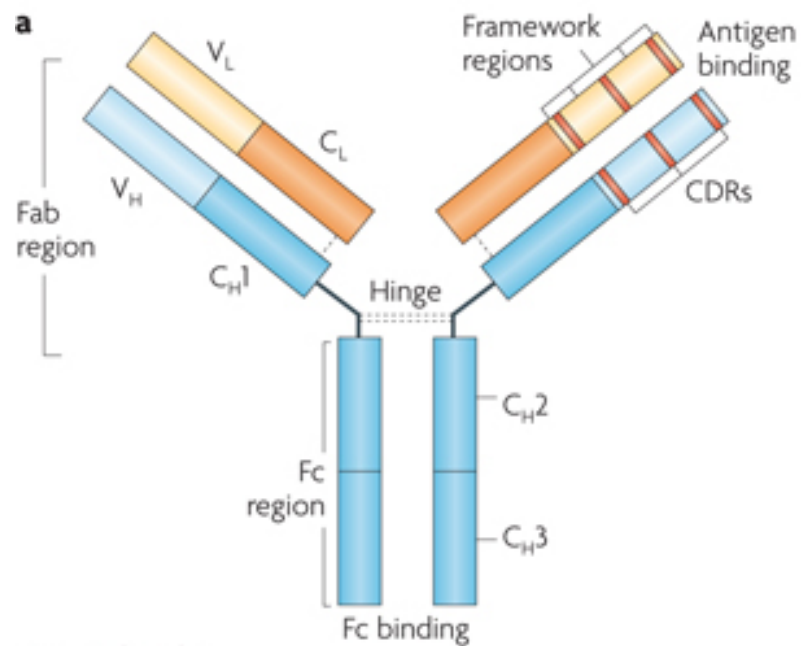


Imunossupressores



Imunobiológicos (biofármacos)

Imunobiológicos



Types of mAbs

Murine	Entirely murine amino acids	'o' = mouse e.g. muromonab
Chimeric	Human constant (C) + murine variable (V) regions	'xi' = chimeric e.g. rituximab
Humanized	Murine complementarity determining regions (CDRs)	'zu' = humanized e.g. alemtuzumab
Human	Entirely human amino acids	'u' = human e.g. adalimumab

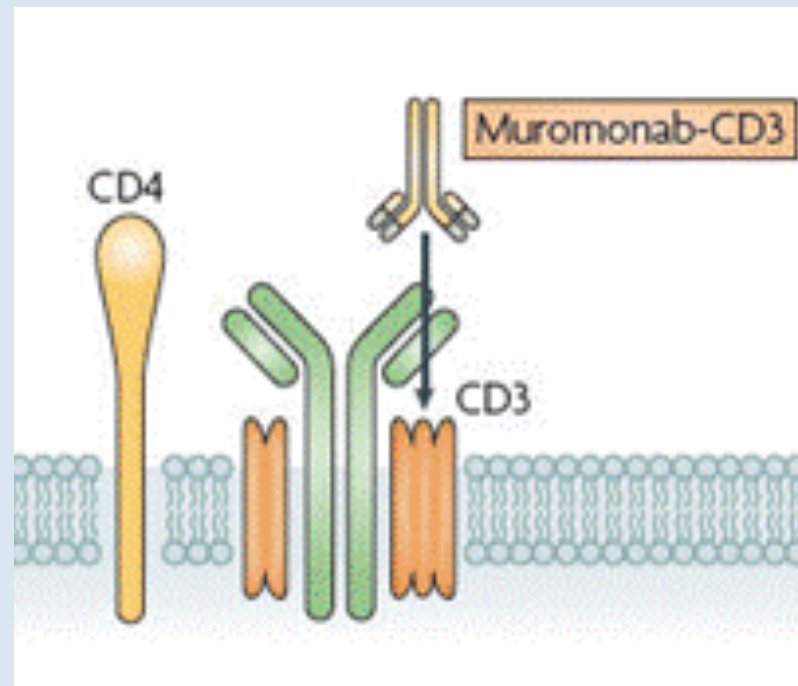
Imunossupressores

Classes:

- ❖ Glicocorticóides { Prednizolona
- ❖ Inibidores da calcineurina { Ciclosporina
Tacrolimus
- ❖ Anti-proliferativos { Sirolimo
- ❖ Antimetabólitos { Azatioprina
Leflunomide
Metotrexato
Ácido micofenólico
- ❖ Imunobiológicos
(biofármacos) { **Muromonab-CD3**
Basiliximabe e Daclizumabe

1. Muromonab-CD3 (OKT-3)

- O **Muromonab-CD3** (OKT-3) é um **anticorpo monoclonal murino** dirigido contra o **antígeno CD3** de células T humanas;
- Liga-se especificamente ao complexo CD3 na superfície dos linfócitos, levando a uma **rápida remoção destas células da circulação**;



- Utilizado principalmente para o tratamento da rejeição aguda a transplantes (renal, cardíaco e hepático). **Efetivo na rejeição aguda resistente a glicocorticoides.**

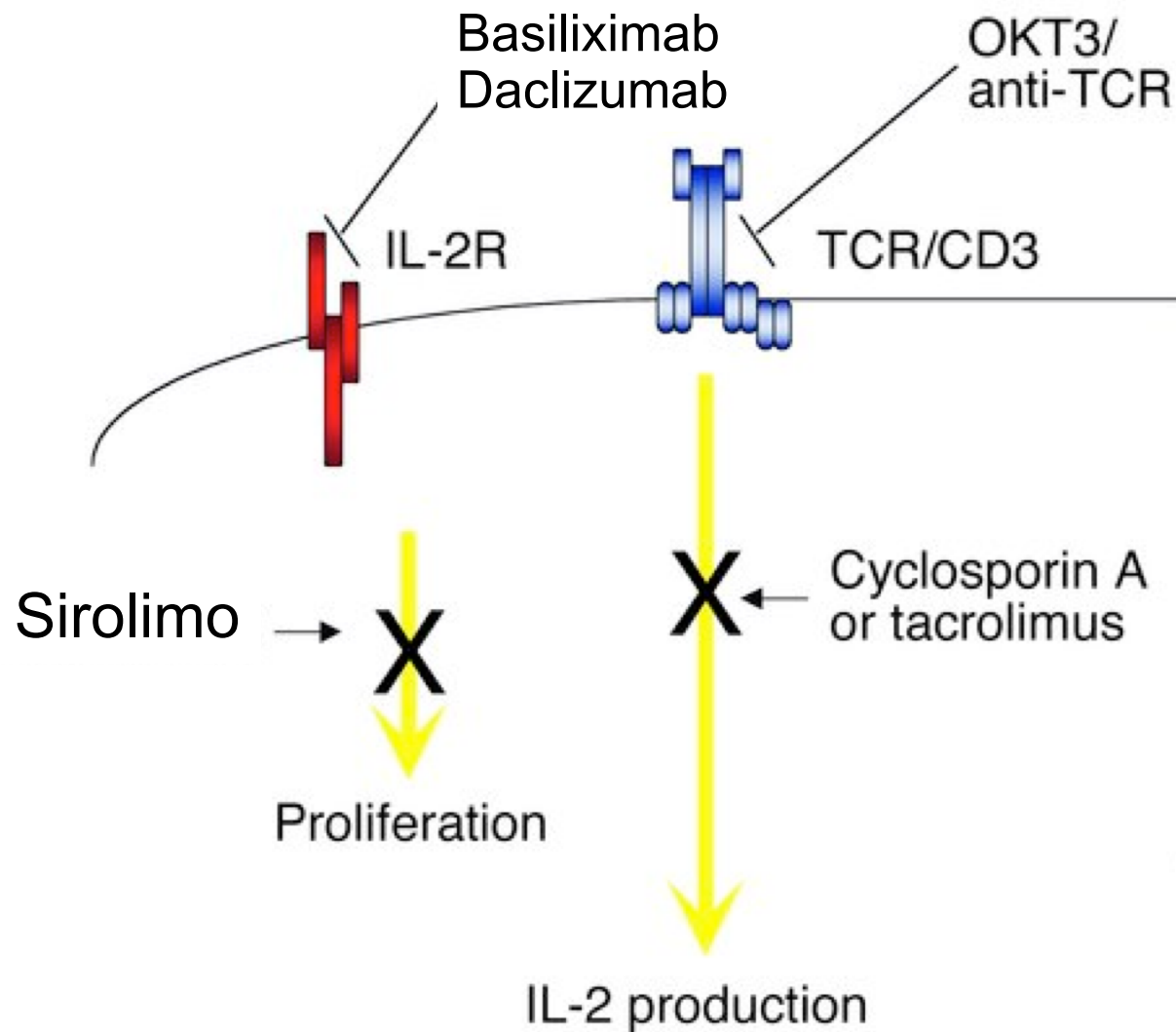
1. Muromonab-CD3 (OKT-3)

- ◆ O **metabolismo** do OKT-3 não está claro. Provavelmente é **removido pelos macrófagos por ativação da fagocitose** quando ligado aos linfócitos (opsonização);
- ◆ Aprox. **85%** dos pacientes tratados com OKT-3 desenvolvem **anticorpos humanos reativos anti-murino** que, com o tempo, pode levar a **taquifilaxia e neutralização do OKT-3**;
- ◆ Os efeitos adversos mais comuns do OKT-3 incluem uma síndrome aguda clínica conhecida como **Síndrome da Liberação de Citocinas (SLC)**. SLC, **atribuída à liberação de citocinas pelos linfócitos T ativados**, é caracterizada por sintomas semelhantes aos da gripe, incluindo febre, tremores, dor de cabeça, náusea, vômitos, artralgia, fraqueza muscular e mialgia.

2. Basiliximab e Daclizumab

- São **anticorpos monoclonais** dirigido contra o **receptor da IL-2 (CD25)** de células T humanas;
- Basiliximab é um anticorpo quimérico com constituição proteica 25% murina e 75% humana;
- Daclizumab é um anticorpo humanizado com constituição proteica de 90% humana;
- **Ligam-se** especificamente a porção **alfa do complexo CD25**, na superfície dos linfócitos ativados, **bloqueando a sinalização da IL-2**;
- ◆ Administração por via intravenosa,
- ◆ Meia Vida longa:
 - ◆ Basiliximab 7 dias
 - ◆ Daclizumab 20 dias

Imunossupressores



Uso terapêutico dos Imunossupressores em Transplantes

Calcineurin Inhibitors

Tacrolimus or cyclosporine

Induction

Maintenance

Acute Rejection

Antimetabolite/Cytotoxic

Mycophenolate mofetil or azathioprine

Induction

Maintenance

Acute Rejection

Corticosteroids

Prednisone or methylprednisolone

Induction

Maintenance

Acute Rejection

Antibody-Based

Thymoglobulin or anti-IL-2 agents (daclizumab, basiliximab)

Induction

Acute Rejection

FIM