

# Disciplina de Farmacologia

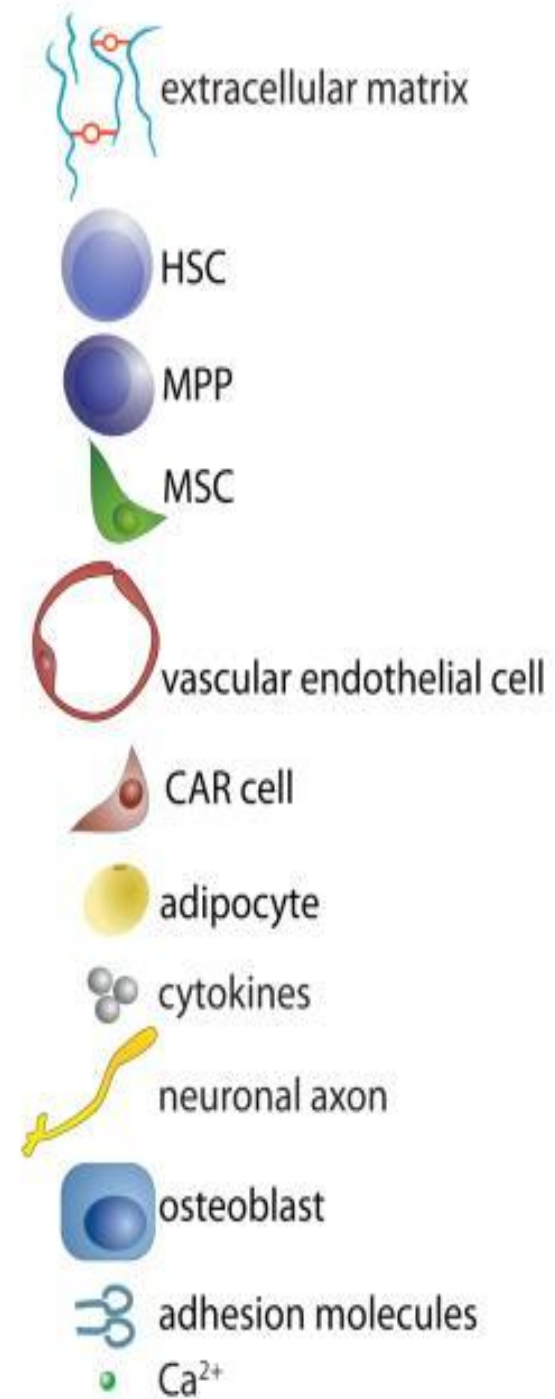
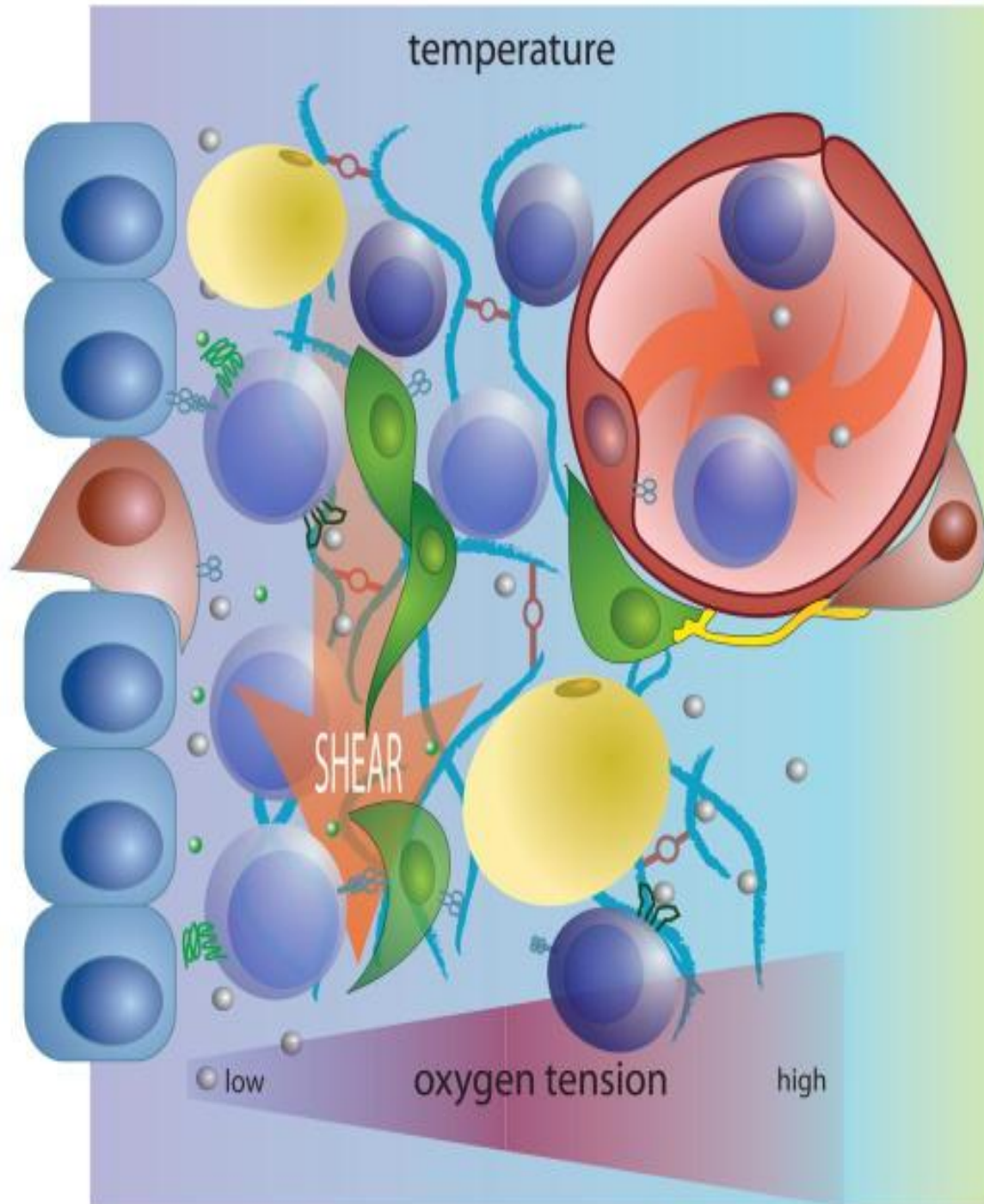
## UFAC – 2021

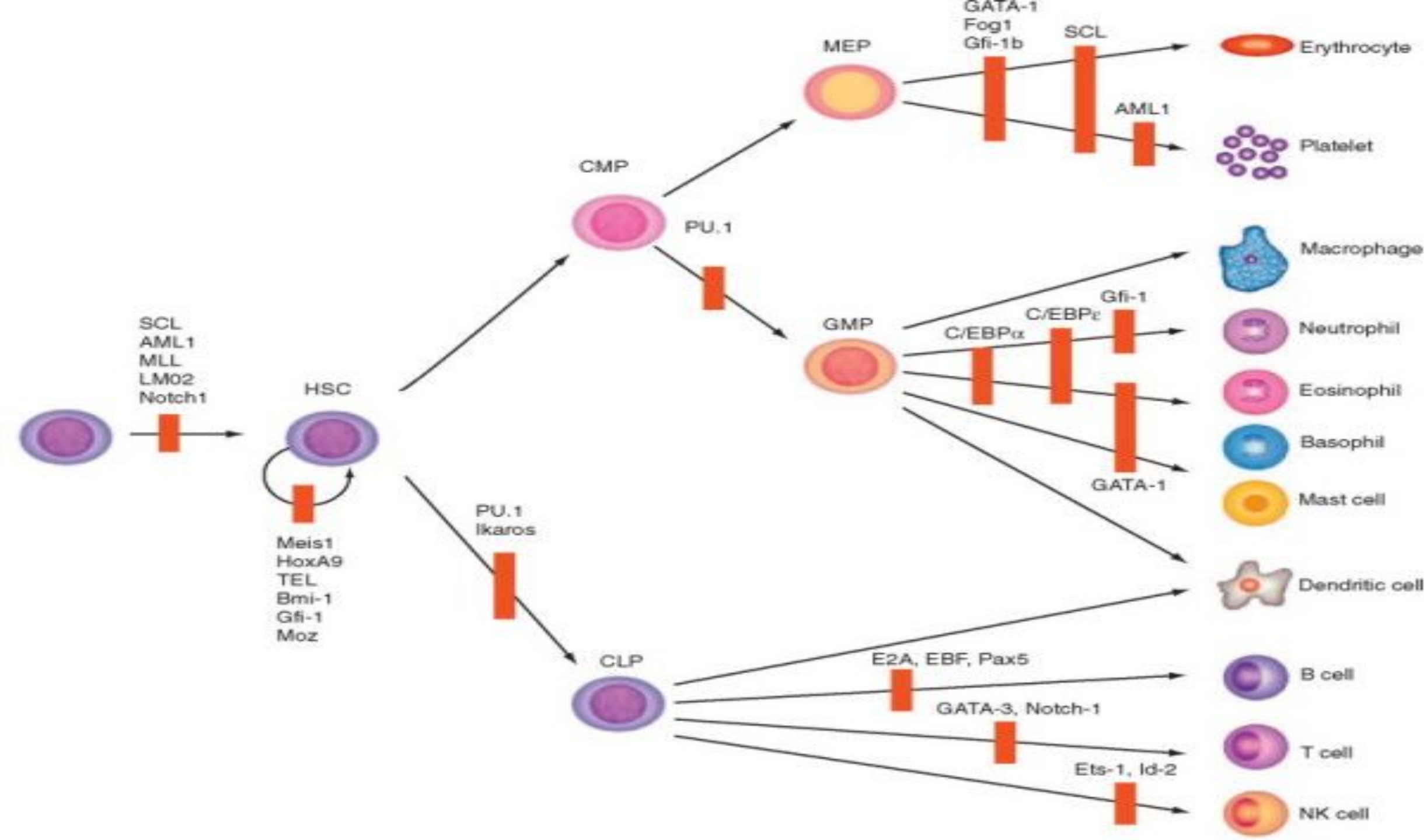
# Agentes Imunossupressores

Professor: Leonardo Assad Lomonaco

# Agentes Imunossupressores

- Resposta Imune – Sistema Imunológico
  - Sistema Imunológico é o sistema composto por diferentes tipos celulares que interagem por meios diversos, atuando para a manutenção das funções dos tecidos e discriminando o que é próprio ( “self”) ou não próprio ( “not self”).
- Resposta Inata e Adaptativa



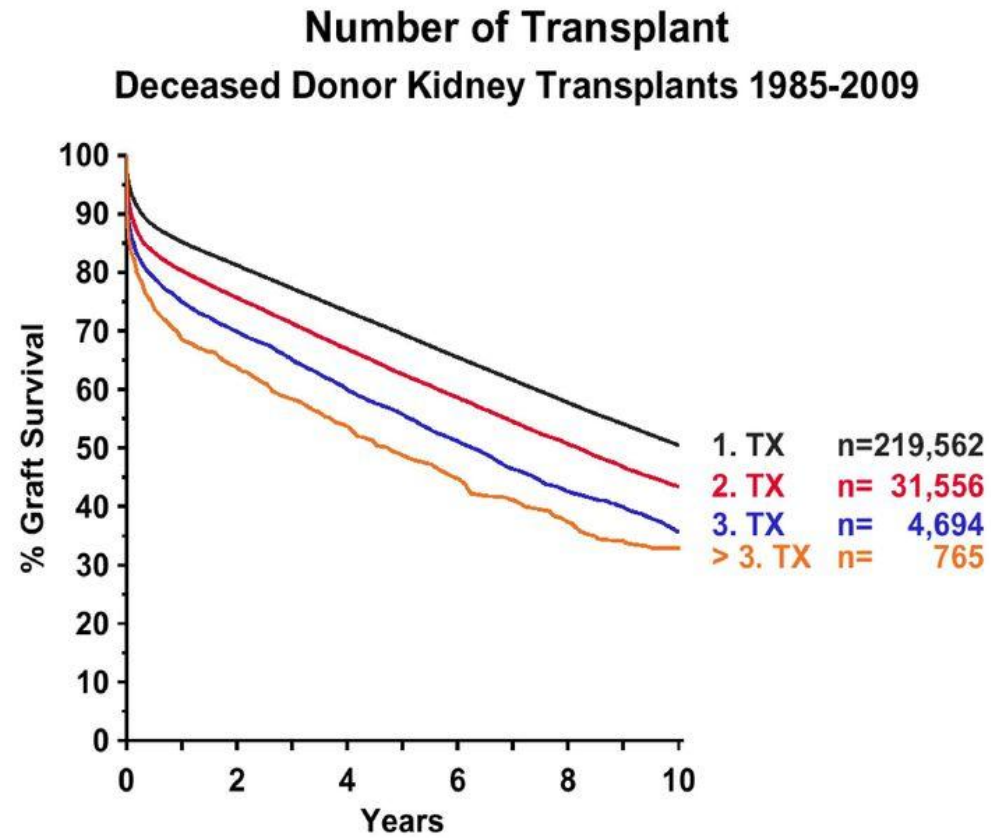


# Agentes Imunossupressores

- Imunossupressão:
- Necessidade de se controlar a resposta imunológica para diminuir o dano ao organismo
  - Transplantes
  - Doenças Autoimunes
  - SIRS
  - Neoplasias Hematológicas



# Agentes Imunossupressores



## Primeira fase

### Transplante renal sem imunossupressão:

- sem sucesso
- sucesso temporário

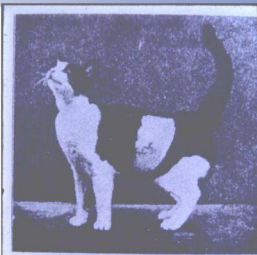
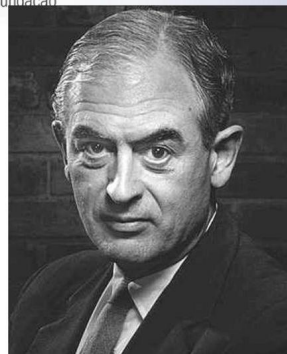


Fig. 2. One of Dr. Carrel's kidney-transplanted cats, 21 days after Carrel had carried out a bilateral kidney transplantation. The animal is apparently healthy enough to view a piece of meat with some interest, as was indicated in the original legend. Many of Carrel's publications contain wistful and humorous comments on the fine state of health and activity of his animals.

Carrel em 1905 [www.prorim.org.br](http://www.prorim.org.br)

**1953 - Londres**

## A DESCOBERTA DA TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA



**Sir Peter Medawar**  
1915 (Petrópolis) - 1987



Prêmio Nobel em 1960  
pelos trabalhos que deram  
base a imunologia dos  
transplantes

Na 2ª Guerra: "...enxertos de pele só davam certo se fossem provenientes do próprio receptor. De alguma forma o organismo reconhece o que não é seu".

[http://en.wikipedia.org/wiki/Peter\\_Medawar](http://en.wikipedia.org/wiki/Peter_Medawar)

## Fase Clínica Inicial:

- Harward School  
**1º Transplante renal  
com sucesso  
sem imunossupressão  
entre gêmeos univitelinos**



Merrin, Murray e Hume, 1954

[www.prorim.org.br](http://www.prorim.org.br)

## Diminuir a resposta imune: Início da Imunossupressão



Calne, 1959

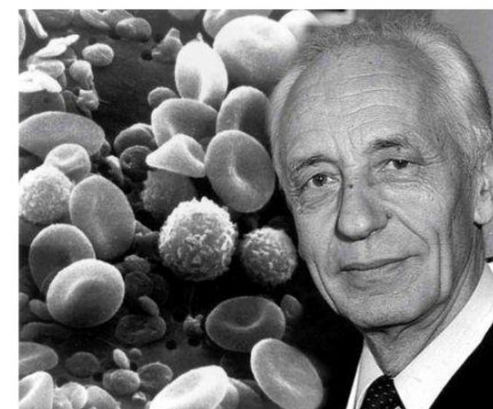
**Transplante renal bem sucedido  
imunossupressão com azatioprina**

[www.prorim.org.br](http://www.prorim.org.br)

**1964 - Paris**

## A DESCOBERTA DO SISTEMA HLA

**Jean Dausset**



(Jean Baptiste Gabriel Joachim Dausset 1916 - )

Premio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1980.

Antonio L. Turnes. TRASPLANTES Y TRASPLANTADORES. 19.11.2008 - Versión 9  
<http://www.smu.org.uy/dpmc/hmed/historia/articulos/transplantes.pdf>

- O primeiro transplante do mundo foi realizado em 1933 por cirurgião ucraniano em um homem para tratar uma insuficiência renal aguda;
- Em 1963 foi realizado o primeiro transplante de fígado e em 1967 o primeiro cardíaco.

## Moments in History

In December, 1967, a young woman, Dertis Darvall, was walking across a street in Woodstock to buy a cake when a car struck her. She died in Gracie Mount Hospital and is doing so achieved immortality by becoming the world's first heart donor when Christian Neuharth transferred her heart into the chest of Louis Washkansky.

Cape Town has been witness to many historic moments since the day Van Riebeeck anchored in Table Bay. Few, if any, brought more limelight to the city than the heart transplant. For the surgeon, Dr. Barnard, soon to be a household name throughout the world, "the heart is merely a pump". But for those who equated the heart with love and death, the transplant seemed close to a miracle.

"Dr. Louis Washkansky, the 57-year-old Cape Town man whose life is being sustained today by the heart of a dead 30-year-old woman after the world's first successful heart transplant yesterday, is convalescing in Gracie Mount Hospital and in a satisfactory condition." Thursday, 14 December 1967



Dr. Robert Barnard, who performed the first heart transplant, is seen here with the donor heart.

- No Brasil o primeiro transplante realizado foi em 1968.
- Em 1978, a introdução da **ciclosporina** (droga imunossupressora) revolucionou os transplantes clínicos em todo o mundo.

**Um coração transplantado começa a bater**

Uma equipe médica do Hospital das Clínicas, em São Paulo, dirigida pelo doutor Euclides de Jesus Zerbini, preparou-se durante mais de 5

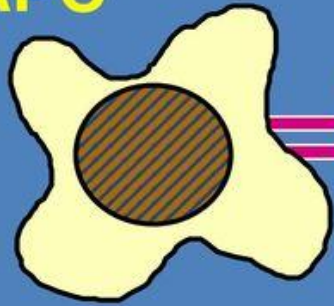
anos para realizar um transplante de coração. No dia 26 de maio de 1968, exatamente às 22 horas, o doutor Zerbini, auxiliado por 21 pessoas, entre médicos, enfermeiros e anestesistas, realizou o primeiro transplante da América Latina, o 17º do mundo, e usando uma técnica inédita: o coração foi transferido diretamente do doador para o receptor, ao contrário da técnica utilizada no exterior de manter o órgão, por alguns minutos, em um aparelho, à temperatura de 4 graus.

O doador do primeiro transplante de coração no Brasil foi Lúcio Ferreira de Castro, que morreu pouco antes, e o receptor, João Ferreira Cunha, o João "Bonsucesso". A operação foi perfeita, inicialmente, mas o organismo de João acabou rejeitando o coração dentro de dez meses 27 dias depois.

No mesmo dia do transplante de coração, também no Hospital das Clínicas, a equipe do doutor Campos Figueiredo realizou o primeiro transplante de rim no Brasil.



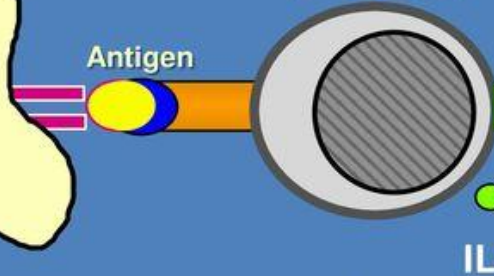
APC



Macrófago

T Cell

Antigen



IL-2

IL-2R



Clonal  
Proliferation

IL-2  
IL-4  
IL-5  
IL-10  
IL15  
IFN- $\gamma$

TNF  
TGF  
GM-CSF  
NO

granzyme  
perforin

IL-3  
IL-4  
IL-5  
IL-6  
IL10

E F F E C T O R



C E L L



Effector T cells NK cells B cell differentiation

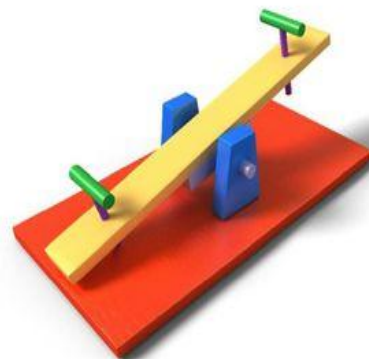
**GRAFT REJECTION**

# Agentes Imunossupressores

- Como utilizar os agentes imunossupressores?
- Transplantes:
  - Indução biológica
  - Manutenção
  - Tratamento da Rejeição estabelecida
- Doenças Auto Imunes:
  - Indução biológica
  - Manutenção

## Immunossupressão: Equilíbrio risco de infecção e prevenção de rejeição

Infecção / tumores



Rejeição

O excesso tem um preço a pagar!

# Agentes Imunossupressores

## Locais de ação de agentes imunossupressores selecionados na ativação de Linfócitos T

Fármaco	Local de Ação
<b>Glicocorticóides</b>	Elementos de resposta aos glicocorticoides no DNA (regulam a transcrição dos genes)
<b>Muromonabe-CD3</b>	Complexo Receptor das células T (bloqueia o reconhecimento dos antígenos)
<b>Ciclosporina</b>	Calcineurina (inibe a atividade da fosfatase)
<b>Tacrolimo</b>	Calcineurina (inibe a atividade da fosfatase)
<b>Azatioprina</b>	DNA (incorporação de nucleotídeos falsos)
<b>Micofenolato Mofetila</b>	Inibe a atividade da Monofosfato de Inosina Desidrogenase
<b>Daclizumabe, basiliximabe</b>	Receptor da IL-2 (bloqueio da ativação do Linfócitos – T)
<b>Sirolimo</b>	Inibe a mTOR – proteinoquinase envolvida na progressão do ciclo celular



# Agentes Imunossupressores

- Glicocorticóides
- Produzem efeitos antiinflamatórios em múltiplos componentes do sistema imunológico principalmente em linfócitos.
- Linfopenia (porinas)
- Diminuição: IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$

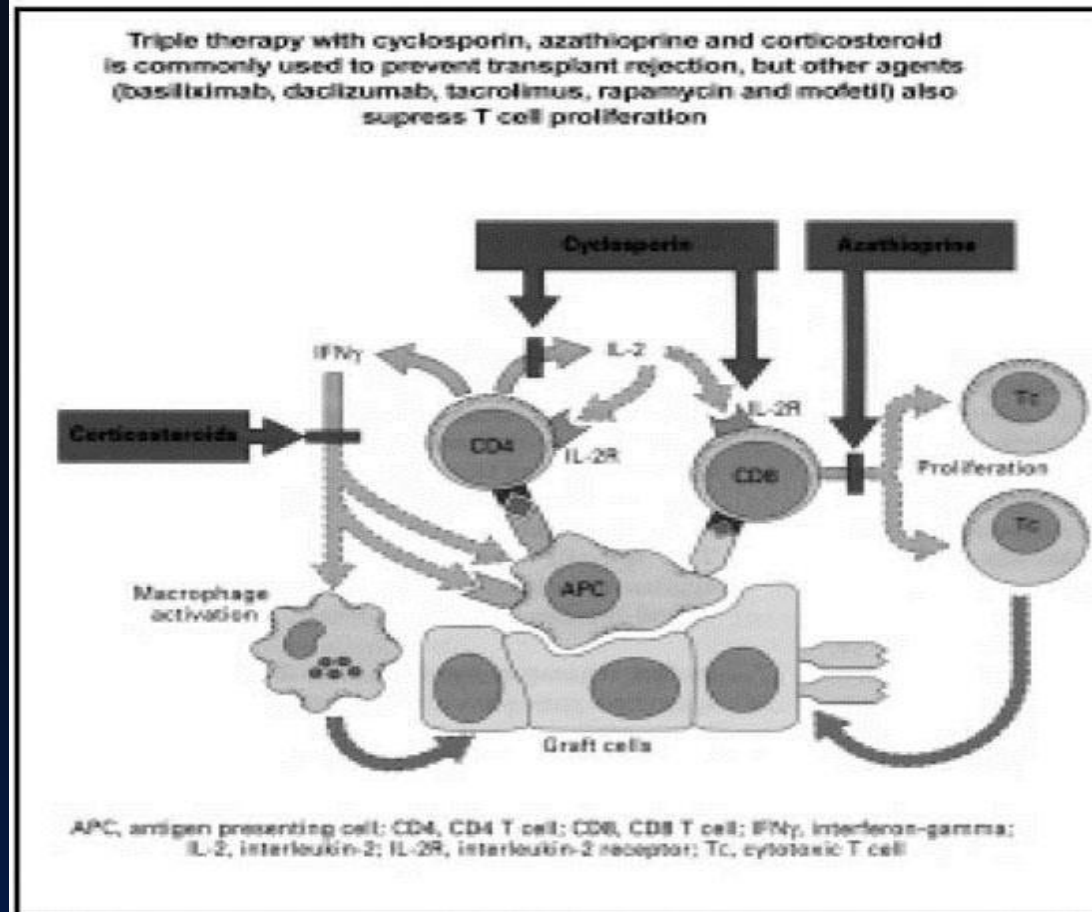
# Pós-operatório do transplante cardíaco e tratamento imunossupressor

Ellen Barroso, Marcelo Iório Garcia,  
João Carlos Pinho e Marcos Vinícius Guedes

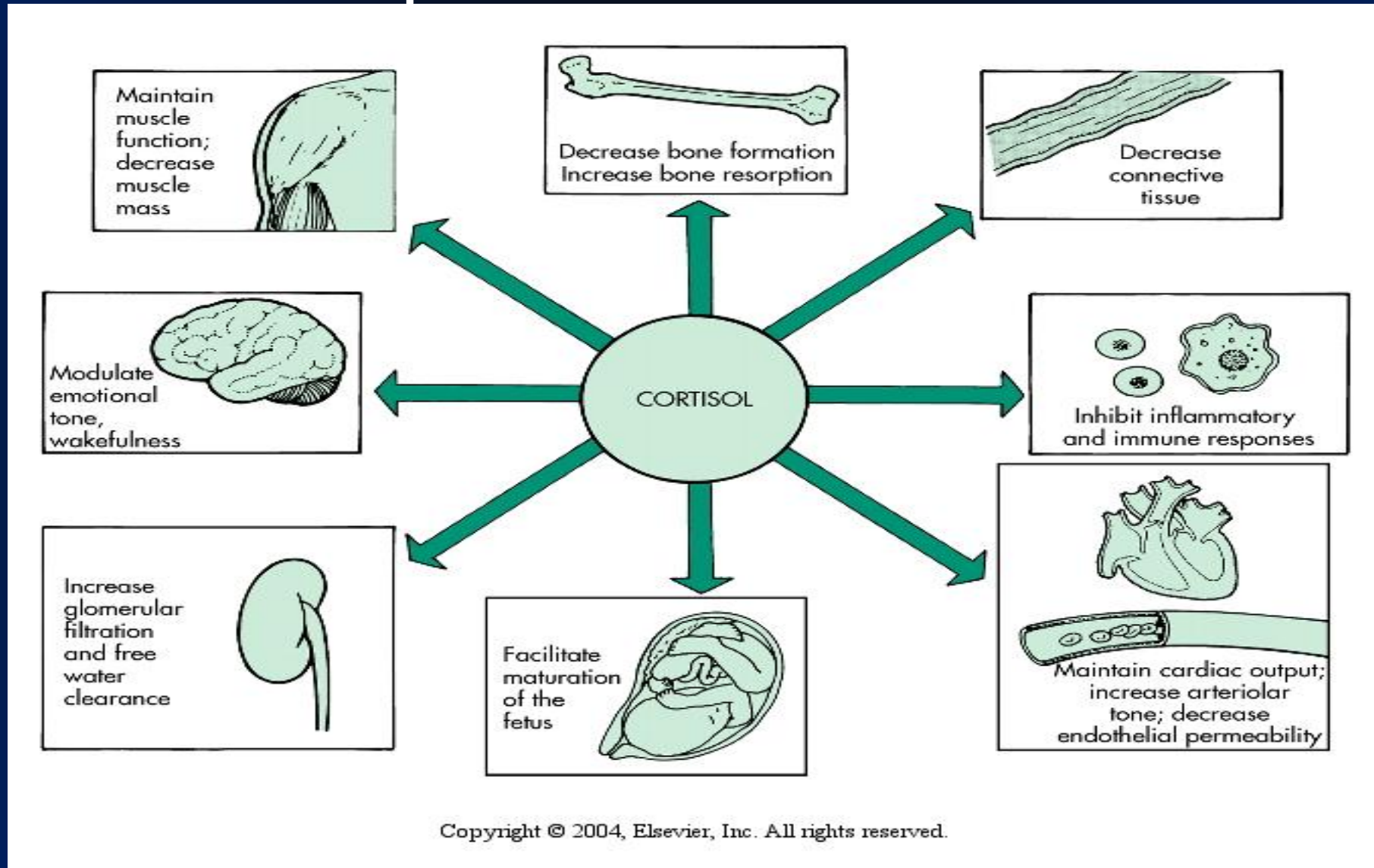
Cardiologistas do Serviço de Cirurgia Cardíaca  
do HUCFF/UFRJ e HUPE/UERJ

## Figura 3

Os corticóides tem um mecanismo de ação imunodepressor não específico, com efeito sobre quase todos os órgãos e tecidos.



# Agentes Imunossupressores



# Agentes Imunossupressores

- Drogas:

- Prednisona ( 1mg – 2mg/kg/dia – 14 a 28 dias)
- Metil-Prednisolona ( 1,0 grama/dia durante 3 dias ; 30mg/kg/dia durante 3 dias)
- Hidrocortisona ( Ataque: 5-7 mg/kg/dia, manutenção 5mg/kg/dia)
- Dexametasona ( 20mg/m<sup>2</sup> – 5 dias; 40mg / dia durante 4 dias)

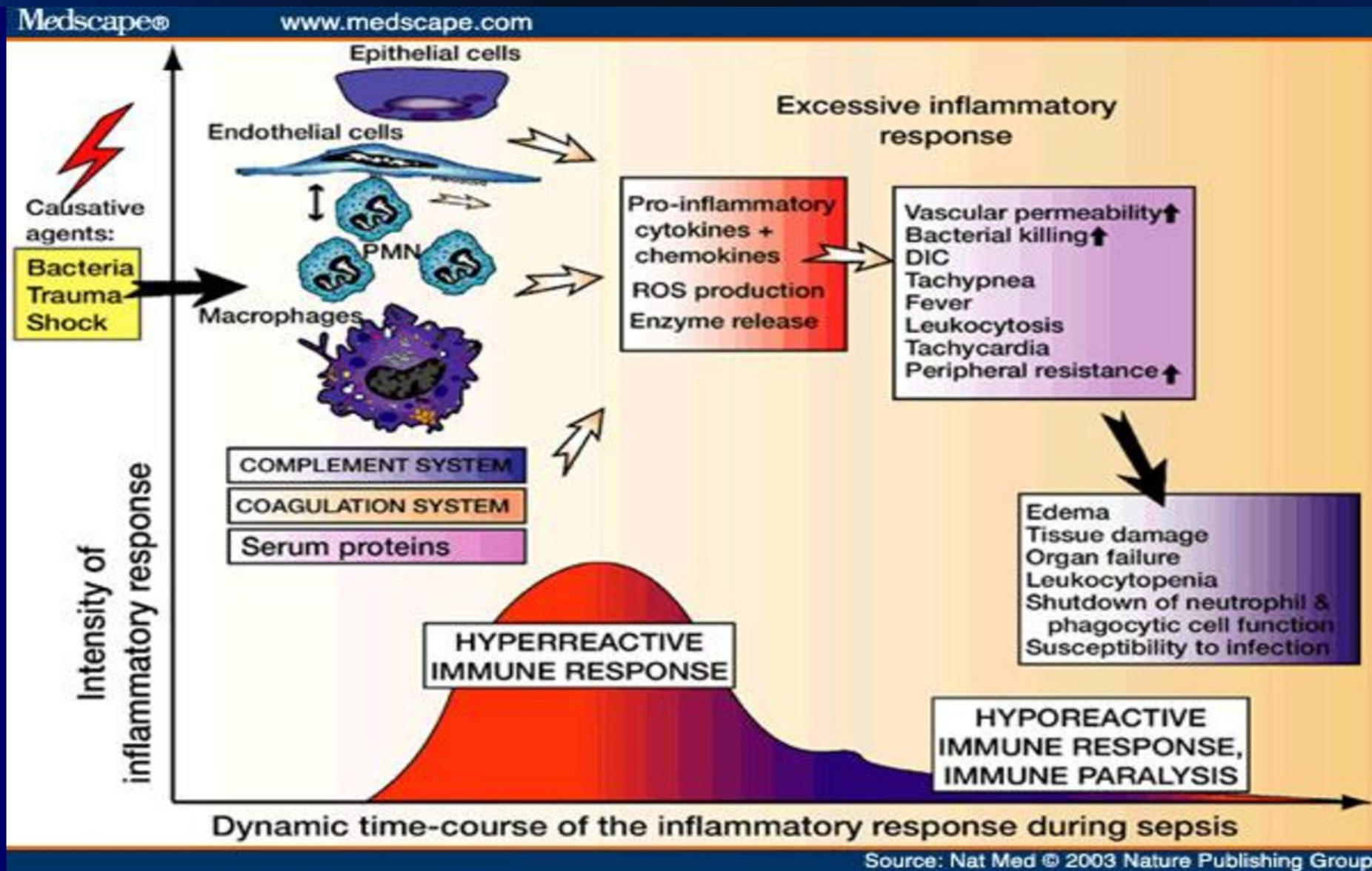


# Agentes Imunossupressores

**Tabela 1 - Potência relativa dos principais esteróides**

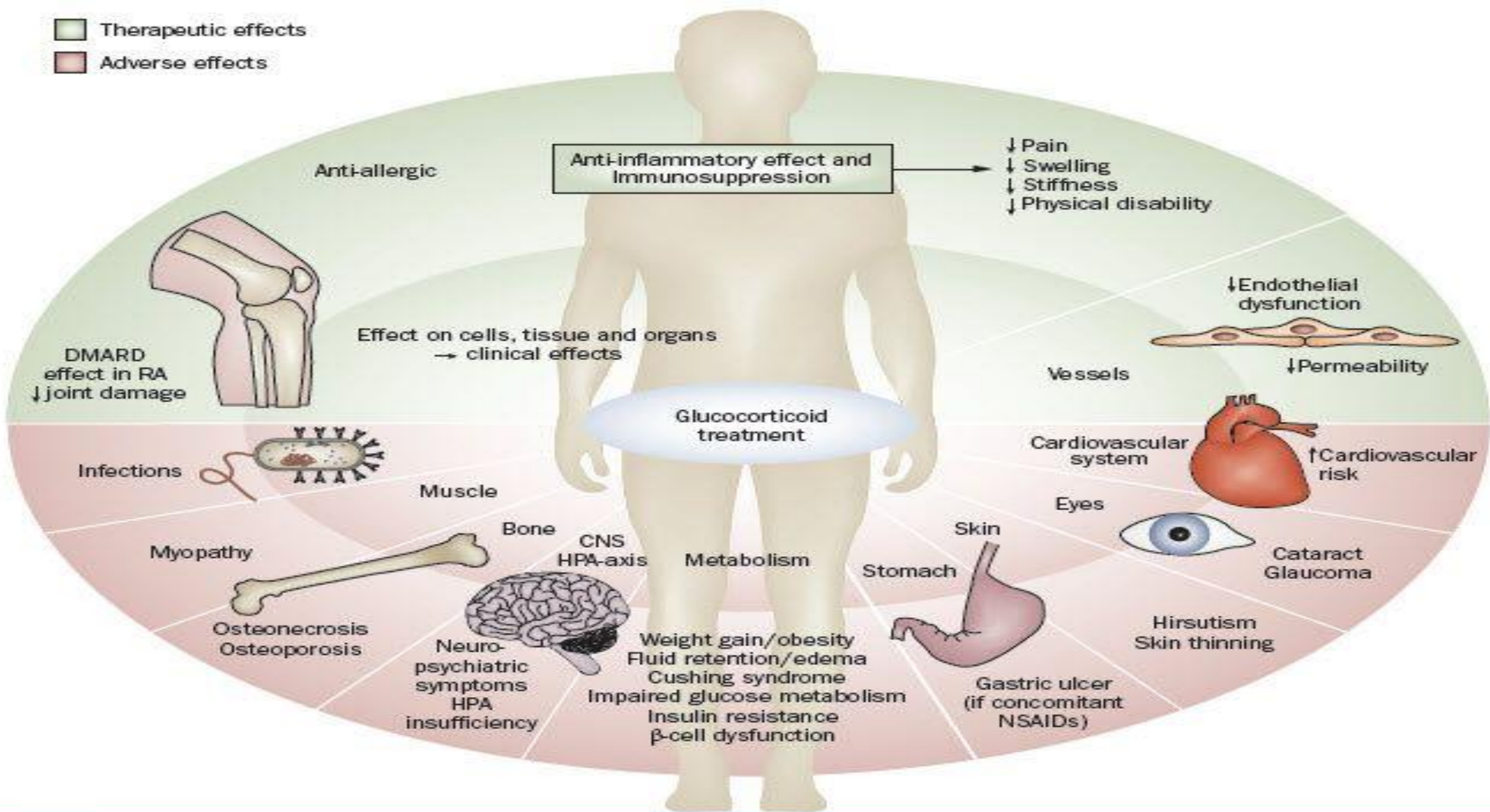
•	<i>Atividade glicocor- ticóide</i>	<i>Atividade mineralocor- ticóide</i>	<i>Equivalência mg %</i>
Hidrocortisona	1	1	20
Prednisona	4	0,7	5
Dexametasona	30	2	0,75
Metilprednisona	5	0,5	4

# Agentes Imunossupressores





- Therapeutic effects  
Adverse effects



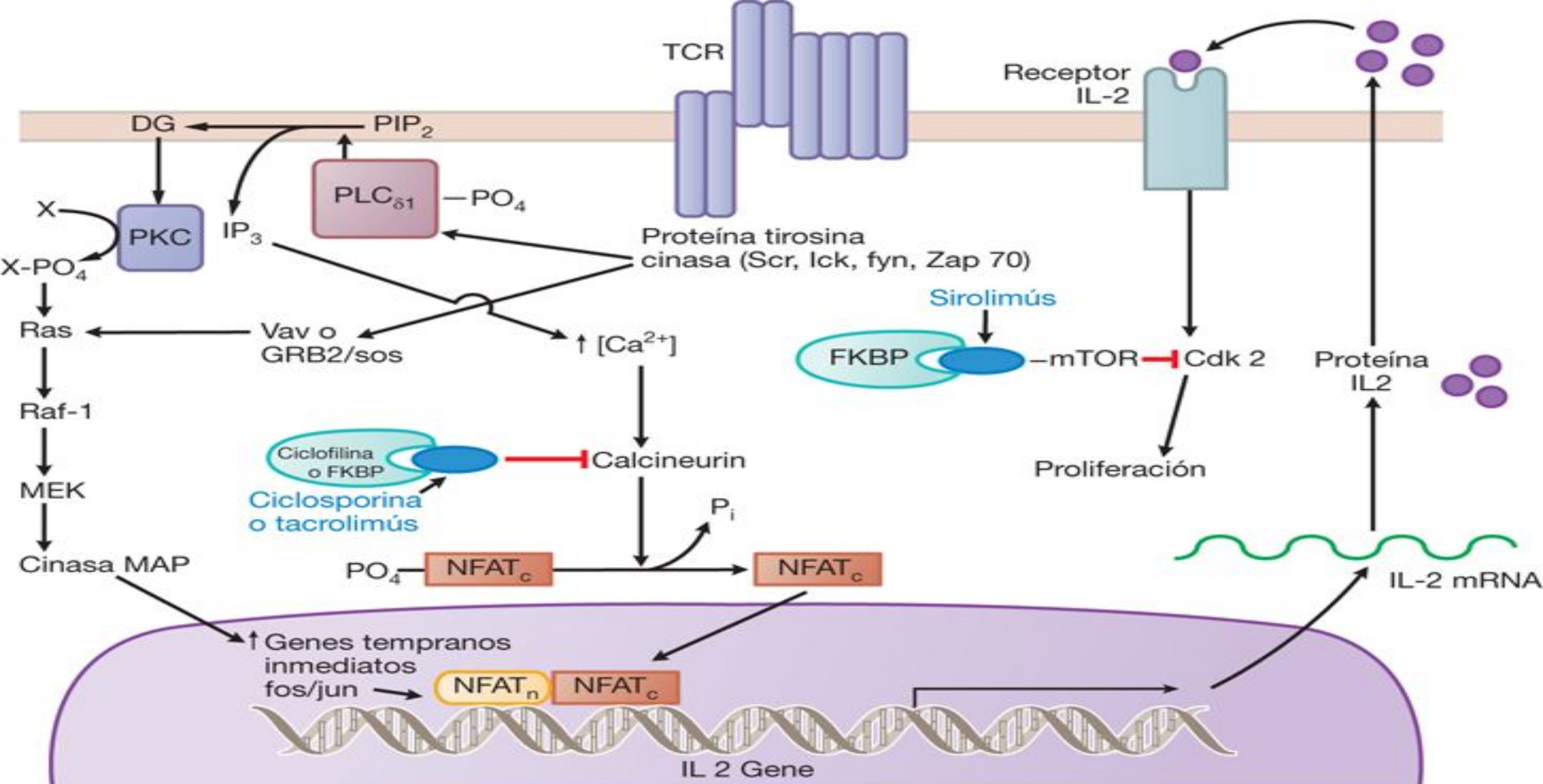
# Agentes Imunossupressores

- Indicação :
  - Indução biológica
  - Manutenção
  - Tratamento da Rejeição estabelecida
- Droga de ampla utilidade sendo 1ª opção em tratamento imunossupressor



# Agentes Imunossupressores

- Inibidores da Calcineurina
  - Ciclosporina
  - Tacrolimo
- Interação com a Calcineurina e inibição da desfosforilação do NFAT, impedindo sua entrada no Núcleo



# Agentes Imunossupressores

- Ciclosporina e Tacrolimus
- Supressão da atividade Humoral
- Inibindo a Transdução de Sinais desencadeado pelo antígeno Linfócito T

# Agentes Imunossupressores

- Farmacocinética:
- IV ou VO
- Meia – Vida:
  - CSa: 5-18 horas
  - Tacrolimus: 12 horas
- Metabolização hepática: CYP3A



# Agentes Imunossupressores

- Indicação:

- Transplante
- AAS
- Artrite Reumatóide/Psoríase
- Doença Inflamatória Intestinal

# Agentes Imunossupressores

- Interações Medicamentosas:
  - Antibióticos: nafcilina, rifampicina
  - Fenobarbital, fenitóina
  - Bloqueadores de canal de Cálcio
  - Antifúngicos
  - Corticóides
  - Inibidores de protease para tratamento de HIV+

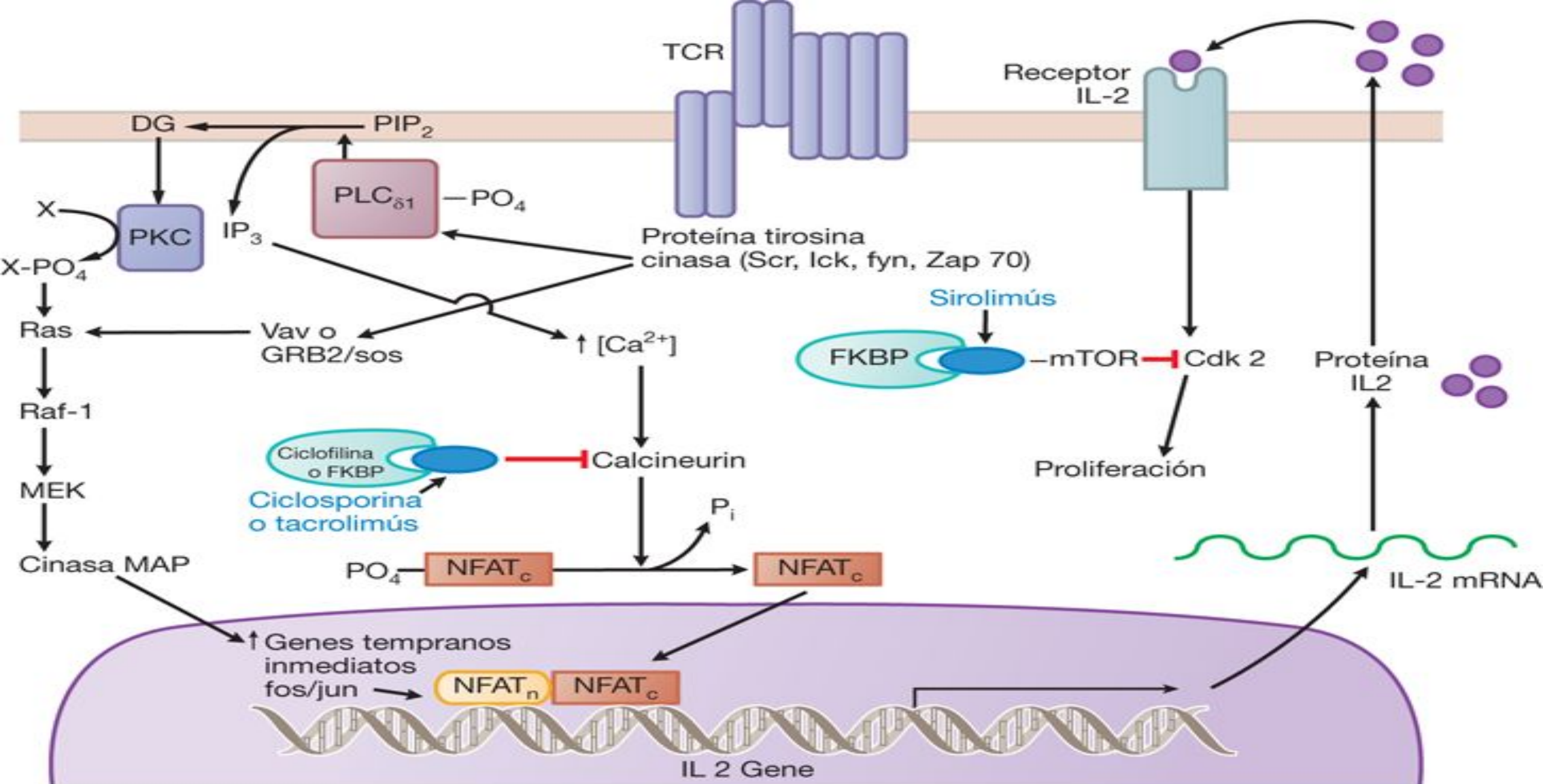
# Agentes Imunossupressores

- Em tempo
- Nefrotoxicidade
  - Avaliar rejeição nesses casos

# Agentes Imunossupressores

- Fármacos antiproliferativos e Antimetabólicos
- Sirolimo/everolimo
- Inibição da proteinoquinase mTOR: proliferação decorrente da IL 2





# Agentes Imunossupressores

- Sirolimo – profilaxia da rejeição do transplante
  - VO
  - Metabolização hepática: CYP3A4
  - Pode ser usado em stents
  - Everolimo: meia vida mais curta
- Dose:
  - 3mg/m<sup>2</sup> a 12mg/m<sup>2</sup>
  - 1mg/m<sup>2</sup>/dia ( acima de 13 anos e menores que 40Kg)

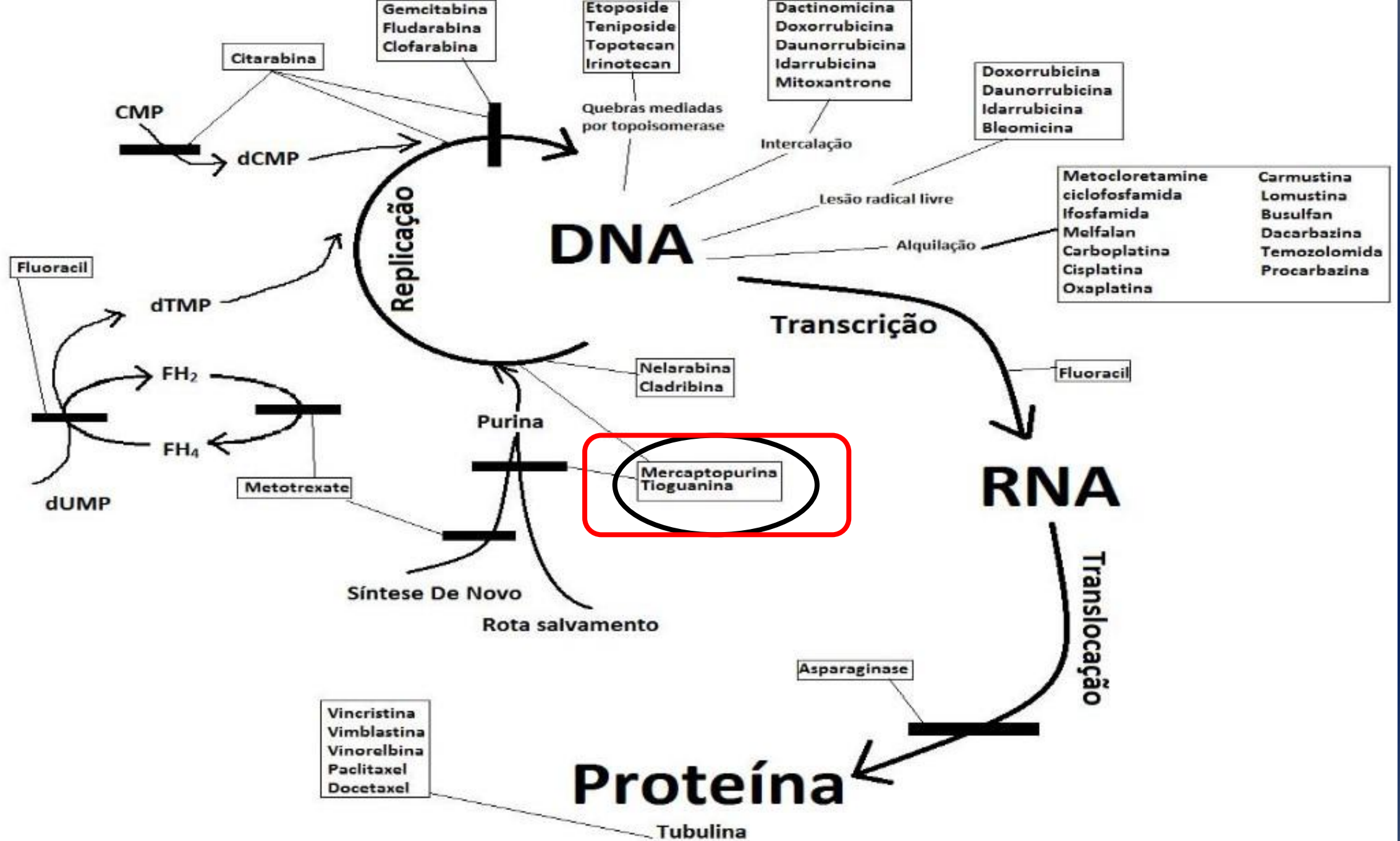
# Agentes Imunossupressores

- Toxicidade:
  - Mielotoxicidade: anemia, leucopenia, trombocitopenia
  - Linfocele
  - Cicatrização de feridas
  - Associação a Csa: nefrotoxicidade acentuada
  - Aumento de colesterol e triglicerídeos

# Agentes Imunossupressores

- Fármacos antiproliferativos e Antimetabólicos
- Azatioprina
- Derivado da 6-mercaptopurina
- Inibe a síntese de purinas – troca do S pelo O<sub>2</sub> no C6 (importante para os linfócitos)





# Agentes Imunossupressores

- Disposição:
  - VO
  - Meia – vida: 10 minutos
  - Dose: 3 – 5mg/kg/dia
- Toxicidade: mielotoxicidade, hepatotoxicidade (VOD)
- Alopurinol

# Agentes Imunossupressores

- Micofenolato de Mofetil
- Inibidor da Monofosfato Inosina Desidrogenase (IMDPH): síntese de Guanina
- Linfócitos: dependentes dessa via

# Agentes Imunossupressores

- Dose: 1g 2x/dia
  - Meia vida de 16 horas
  - Micofenolato – MPA – MPAG
- Toxicidade: diarreia, leucopenia,
- Nefrite por polimavírus
- Interações:
  - Aciclovir/ganciclovir: aumentam os níveis da medicação
  - Tacrolimo: retarda a eliminação do micofenolato - diarreia



# Agentes Imunossupressores

- Anticorpos
- Atuam contra os antígenos de superfície linfocitárias, promovendo a sua destruição ou bloqueio de funções inflamatórias e proliferativas.
- Podem ser Monoclonais ou Policlonais

# Agentes Imunossupressores

- Globulina Antitimócito
  - CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45
  - Moléculas das classes I, II, HLA
- Ação direta citotóxica ou mediada por células e complemento

# Agentes Imunossupressores

- Indicação:
  - Transplantes com intuito de se evitar a rejeição.
  - Aplasia de Medula Idiopática
- Dose:
  - 1,5mg/Kg/dia 7 a 14 dias
  - 2,5mg/kg/dia por 5 dias

# Agentes Imunossupressores

- Toxicidade:
- Mielotoxicidade
- “Doença do Soro”
- Glomerulonefrite



# Agentes Imunosupresores

- En médula ósea:
- <25% de tejido hematopoyético en la celularidad medular total (adipocitos, fibroblastos)
- Criterios hemoperiféricos: al menos 2 de los 3 siguientes.
- Neutrófilos  $<0.5 \times 10^9/l$
- Plaquetas  $<20 \times 10^9/l$
- Reticulocitos corregidos  $<1\%$
- Muy grave: Neutrófilos  $<0,2 \times 10^9/l$

**Criterios de aplasia  
medular grave**

---

# Tratamento atual da anemia aplástica adquirida grave

## Current management of severe acquired aplastic anemia

Phillip Scheinberg<sup>1</sup>

**Table 1.** Immunosuppression studies based on horse antitoxic globulin/ciclosporin in severe aplastic anemia

Estudos	Anos	n	Mediana de idade (anos)	Resposta (%)	Recaída (%)	Evolução clonal (%)	Sobrevida
Alemanha <sup>(28)</sup>	1986-1989	84	32	65	19	8	58% at 11 years
NIH <sup>(5)</sup>	1991-1998	122	35	61	35	11	55% at 7 years
EGBMT <sup>(42)</sup>	1991-1998	100	16	77	12	11	87% at 5 years
Japão <sup>(8)</sup>	1992-1997	119	9	68	22	6	88% at 3 years
Alemanha/Austria <sup>(43)</sup>	1993-1997	114	9	77	12	6	87% at 4 years
Japão <sup>(30)</sup>	1996-2000	101	54	74	42	8	88% at 4 years
NIH <sup>(6)</sup>	1999-2003	104	30	62	37	9	80% at 4 years
EGBMT <sup>(9)</sup>	2002-2008	192	46	70	33	4	76% at 6 years
NIH <sup>(7)</sup>	2003-2005	77	26	57	26	10	93% at 3 years
NIH <sup>(11)</sup>	2005-2010	120	28	68	28	21	96% at 3 years

# Agentes Imunossupressores

- Anticorpos Monoclonais
- Anti-CD3 (muromunabe – CD3)
- Liga-se ao receptor CD3:
  - Destruição celular, diminuição de citocinas/IL-2.
  - Migração celular para outros órgãos não linfóides ( pulmão)

# Agentes Imunossupressores

- Toxicidade:
- Síndrome de Liberação das Citocinas:
  - Destruição maciça de linfócitos e liberação de citocinas : IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-6....
- Quadro clínico:
  - febre, diarreia, dor abdominal, SARA, edema pulmonar não cardiogênico
  - Corticoterapia



# Agentes Imunossupressores

- Anticorpo Anti-IL2:
- Daclizumabe
- Basiliximabe
- Bloqueio da atividade do receptor anti-IL2

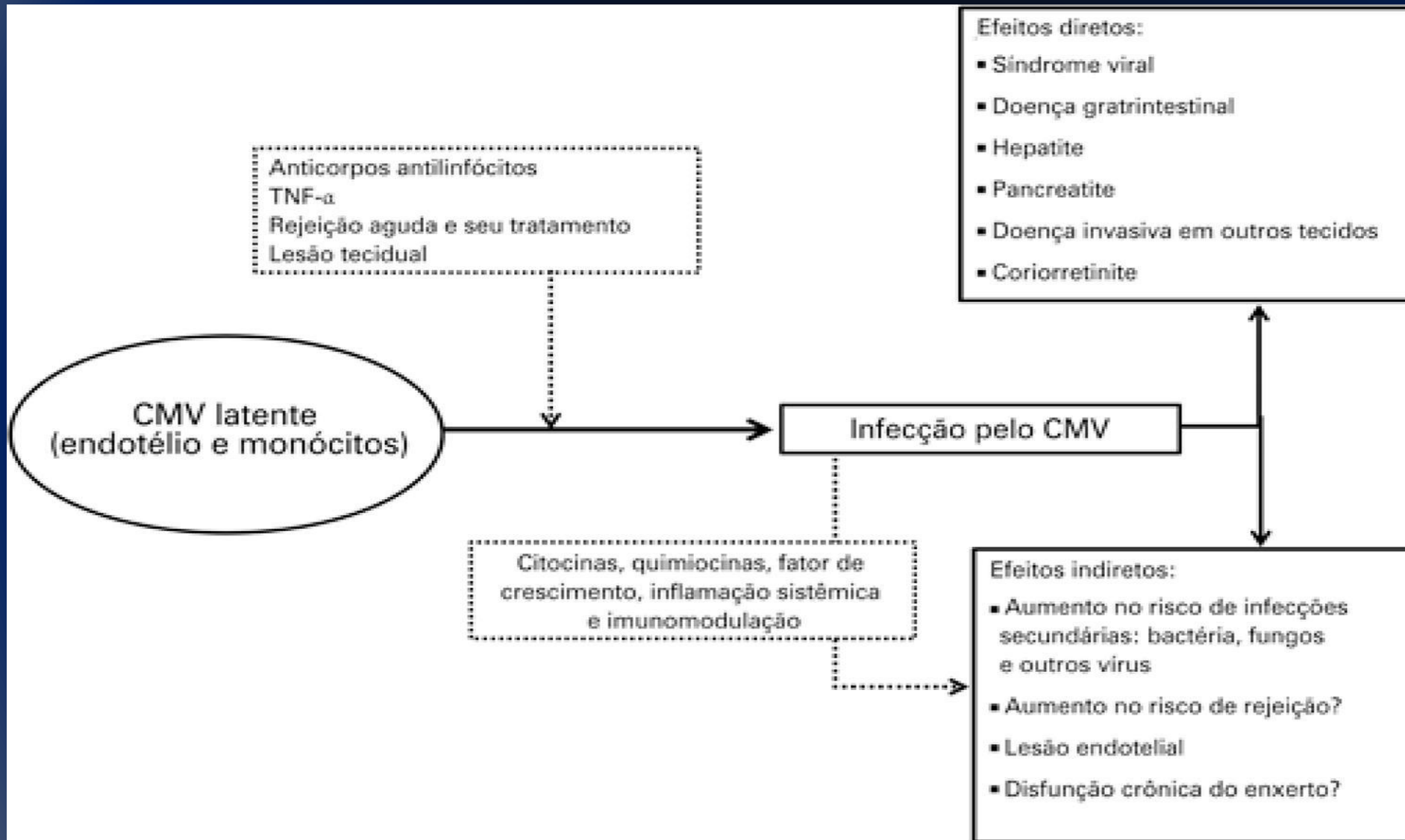
# Agentes Imunossupressores

- Dose:
- Daclizimabe: 1mg/kg – Total 5 doses a cada 2 semanas
- Basiliximabe: 20mg – dose fixa ( antes da cirurgia, D0 e D4)
- Toxicidade:
- Anafilaxia, Síndromes lifoproliferativas

# Agentes Imunossupressores

- Campath – 1H ( Alemtuzumabe)
- AC anti-CD52: Leucemia Linfocítica Crônica
- Depressão grande de Linfócitos B e T
- Atenção: infecção por CMV

# Agentes Imunossupressores



TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; CMV: citomegalovírus.

# Agentes Imunossupressores

- Reagentes Anti – TNF
- Liga-se ao TNF e inativa-o. TNF está relacionado com na patogênese de varias doenças auto-imunes.
- Artrite reumatoide, Dça de Crohn



# Agentes Imunossupressores

- Toxicidade:
- Reação a infusão: febre, urticária, hipotensão, dispneia.
- Uso da medicação associado.

Tabela 4  
Critérios classificatórios para AR 2010 ACR/EULAR

População-alvo (quem deve ser testado?)	
Paciente com pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (edema).*	
Sinovite que não seja mais bem explicada por outra doença.	
*Os diagnósticos diferenciais podem incluir condições tais como lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriática e gota. Se houver dúvidas quanto aos diagnósticos diferenciais relevantes, um reumatologista deve ser consultado.	
Acometimento articular (0-5)	
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (grandes não contadas)	2
4-10 pequenas articulações (grandes não contadas)	3
> 10 articulações (pelo menos uma pequena)	5
Sorologia (0-3)	
FR negativo E ACPA negativo	0
FR positivo OU ACPA positivo em baixos títulos	2
FR positivo OU ACPA positivo em altos títulos	3
Duração dos sintomas (0-1)	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
AProvas de atividade inflamatória (0-1)	
PCR normal E VHS normal	0
PCR anormal OU VHS anormal	1

Pontuação maior ou igual a 6 é necessária para classificação definitiva de um paciente como AR. O domínio **acometimento articular** refere-se a qualquer articulação dolorosa ou inchada (excluindo interfalangeanas distais do pé ou mão, primeira metatarsofalangeana e primeira carpometacarpiana). Evidência adicional obtida por exames de imagem pode ser utilizada para confirmação dos achados clínicos. Consideram-se, para fins de classificação, como pequenas articulações as *metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais, metatarsofalangeanas (segunda a quinta), primeira interfalangeana e punhos*, e como **grandes articulações** *ombros, cotovelos, quadril, joelhos, tornozelos. Articulações adicionais (temporomandibular, esternoclavicular, acromioclavicular, entre outras)* podem ser contadas, na avaliação de "mais de 10 articulações", desde que uma pequena articulação (ao menos) esteja acometida. No domínio **sorologia**, considera-se o resultado de fator reumatoide ou de anticorpos anti-peptídeos/proteínas citrulinadas negativo se o valor encontrado for igual ou menor ao limite superior da normalidade para o respectivo laboratório; positivo baixo se o resultado encontrado for maior que o limite superior da normalidade, mas menor ou igual a 3 vezes o limite superior da normalidade;

Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide

Infecções	Virais (p.ex., dengue, HIV, parvovírus, citomegalovírus, vírus da hepatite), bacterianas (p.ex., <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>S. aureus</i> ), microbacterianas, fúngicas e outras
Espondiloartrites	Artrites reativas ( <i>C. hlamydia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i> ), espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrites esteropáticas
Doenças reumáticas sistêmicas	Lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite/dermatomiosite, esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren, doença de Behçet, polimialgia reumática, vasculites sistêmicas e outras
Artrites microcristalinas	Gota, doenças por depósito de cristal de pirofosfato de cálcio ou outros
Doenças endócrinas	Hipotireoidismo, hipertireoidismo
Doenças neoplásicas	Doença neoplásica metastática, linfoma, síndromes paraneoplásicas e outras
Outras	Osteoartrite, hemocromatose, amiloidose, sarcoidose, doença do soro

# Agentes Imunossupressores

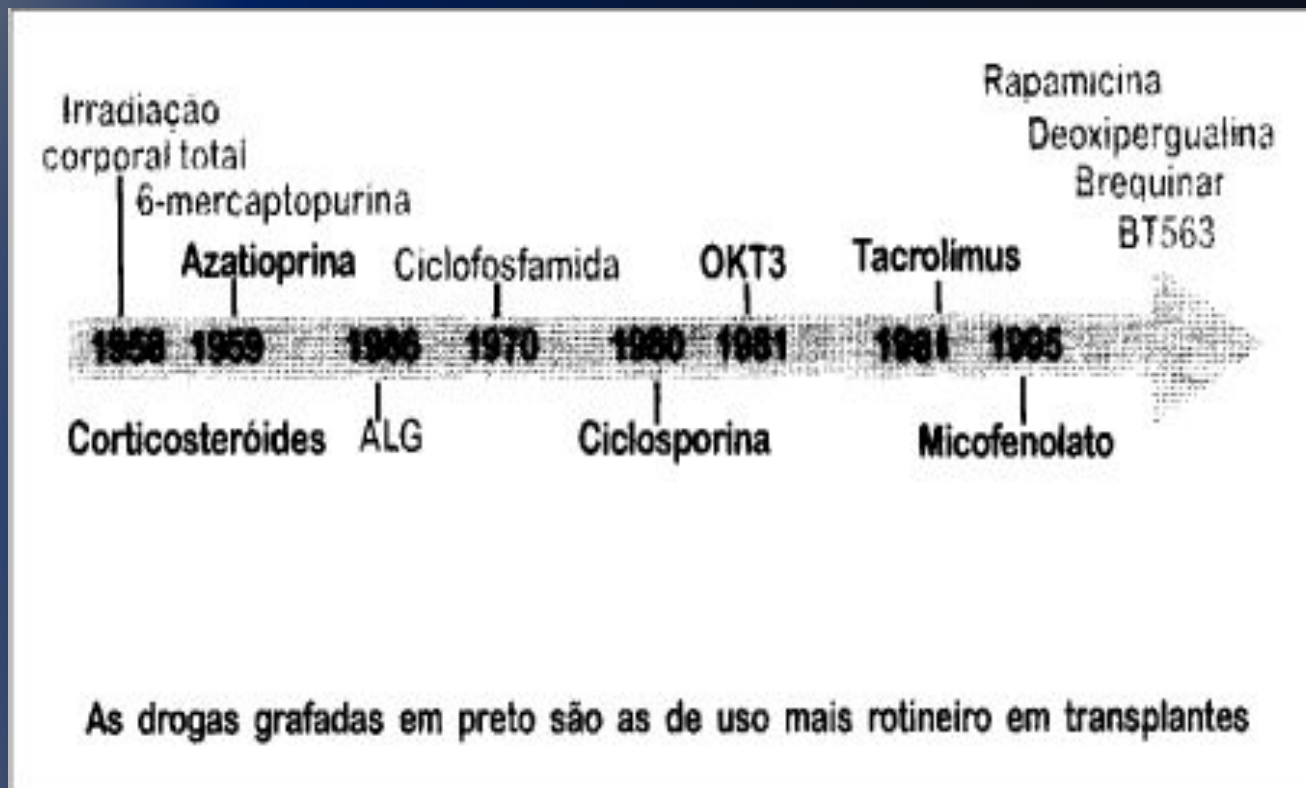
- Inibição de LFA-1 ( efalizumabe):
- Ac. Monoclonal – tipo IgG humanizado contra o CD 11<sup>a</sup> ( antígeno associado à função dos linfócitos).
- Bloqueio de Adesão Celular: circulação e ativação dos linfócitos T, para pacientes com psoríase.

# Agentes Imunossupressores

- Dose:
- Administração 1x/semana SC.
- 0,7mg/kg na dose inicial e posteriormente 1mg/kg



# Agentes Imunossupressores



**Fig. 5** - Imunossupressão em transplantes.

Rev. Assoc. Med. Bras. vol.44 n.2 São Paulo Apr./June 1998

Artigo de Revisão

Transplante de fígado  
S. Mies

**Tabela** — Esquema de imunossupressão utilizado pela Unidade de Fígado do Hospital das Clínicas

	Prednisona ou prednisolona	Ciclosporina	Azatioprina
Intra-operatório	1g EV após a revascularização		
Pós-operatório até 1 mês	reciclagem (mg/dia) A- 200-160-120 80-40-20 C- 100-80-60 40-20-10	10mg/kg VO 12/12h (nível*:300/350ng/mL)	1mg/kg VO
1º ao 3º mês	A- 20 a 15mg/d C>20kg - 7,5mg/d C<20kg - 5,0mg/d	VO 12/12h nível: 250/300ng/mL	1mg/kg VO
4º ao 6º mês	A- 10 a 15mg/d C>20kg - 5,0mg/d C<20kg - 2,5mg/d	VO 12/12h nível: 200/250ng/mL	1mg/kg VO
7º ao 12º mês	A- 10 a 15mg/d C- 2,5 a 5,0mg/d	VO 12/12h nível: 150/200ng/mL	1mg/kg VO
Após 1 ano	A- 5mg/d C- 2,5 a 5,0mg/d	VO 12/12h nível: 100/200ng/mL	1mg/kg VO

A = adultos; C = crianças; \* nível sanguíneo da droga avaliado por imunofluorescência polarizada (TDX) monoclonal.



# Agentes Imunossupressores

**Tabela 2.** Esquema inicial de Imunossupressão utilizado (ATG= globulina antitimócito; AZA=azatioprina; MMF=micofenolato de mofetil).

<b>Esquema inicial imunossupressão</b>	<b>Transplantes renais</b>
Corticoterapia + Ciclosporina + AZA	15 (10.2%)
Corticoterapia + Ciclosporina + MMF	14 (9.5%)
ATG + Corticoterapia + Ciclosporina + MMF/AZA	56 (38.1 %)
ATG + Corticoterapia + Tacrolimus + MMF	39 (26.5%)
Anti-IL2R (CD25) + Corticoterapia + Tacrolimus/ Ciclosporina + MMF/AZA	23 (15.7%)

Agentes Imunossupressores

Obrigado!