

Capítulo 35

Imunossupressores, tolerógenos e imunoestimulantes

Este capítulo revisa os componentes da resposta imune e a dos fármacos que modulam a imunidade de três maneiras: imunossupressão, tolerância e imunoestimulação. Quatro classes principais de fármacos imunossupressores são discutidos: glicocorticoides ([Capítulo 42](#)), inibidores da calcineurina, agentes antiproliferativos e antimetabólicos ([Capítulo 61](#)) e anticorpos. O capítulo termina com um breve estudo de caso de imunoterapia para EM.

A RESPOSTA IMUNE

O sistema imune evoluiu com a capacidade de discriminar entre o que lhe é próprio e o que lhe é estranho. A *imunidade inata* (imunidade natural) é primitiva, não requer exposição pregressa e tem relativamente pouca especificidade, mas reage amplamente aos estímulos. A *imunidade adaptativa* (imunidade adquirida) é específica para cada antígeno, depende da exposição ou estimulação por um antígeno e pode ter afinidade muito alta. Os dois componentes da imunidade atuam simultaneamente, sendo que o sistema imune inato é mais ativo na fase inicial da resposta imunológica, enquanto a imunidade adaptativa torna-se progressivamente predominante com o transcorrer do tempo.

Os efetores principais da *imunidade inata* são granulócitos, complemento, monócitos/macrófagos, células destruidoras naturais (*natural killer*), mastócitos e basófilos. Os efetores principais da *imunidade adaptativa* são os linfócitos B e T. Os linfócitos B produzem anticorpos, enquanto os linfócitos T funcionam como células auxiliares, citolíticas e reguladoras (supressoras). Essas células são importantes na resposta imune normal à infecção e aos tumores, mas também participam da rejeição dos transplantes e da autoimunidade.

As imunoglobulinas (anticorpos) presentes na superfície dos *linfócitos B* são receptores para a grande variedade de conformações estruturais específicas. Por outro lado, os *linfócitos T* reconhecem antígenos como fragmentos peptídicos em presença dos antígenos do complexo de histocompatibilidade principal (MHC)

(chamados de antígenos leucocitários humanos [HLA] nos seres humanos), que estão presentes na superfície das células apresentadoras de antígenos, como as células dendríticas, os macrófagos e outros tipos celulares que expressam os antígenos MHC das classes I e II. Quando ativados pelo reconhecimento de antígenos específicos, os linfócitos B e T são estimulados a se diferenciarem e a se dividirem, resultando na liberação de mediadores solúveis (citocinas, linfocinas) que atuam como efetores e reguladores da resposta imune.

IMUNOSSUPRESSÃO

Os fármacos imunossupressores são utilizados para atenuar a resposta imune nos pacientes que receberam transplantes de órgãos e nos pacientes com doenças autoimunes. No transplante, os grupos principais de fármacos imunossupressores utilizados hoje são:

- Glicocorticoides;
- Inibidores da calcineurina;
- Agentes antiproliferativos/antimetabólicos;
- Biológicos (anticorpos).

O Quadro 35-1 resume os locais de ação de imunossupressores representativos na ativação da célula T.

QUADRO 35-1

Locais de ação de agentes imunossupressores selecionados na ativação dos linfócitos T

FÁRMACO	LOCAL DE AÇÃO
Glicocorticoides	Elementos de resposta aos glicocorticoides no DNA (regulam a transcrição dos genes)
Muromonabe-CD3	Complexo receptor das células T (bloqueia o reconhecimento dos antígenos)
Ciclosporina	Calcineurina (inibe a atividade da fosfatase)
Tacrolimo	Calcineurina (inibe a atividade da fosfatase)
Azatioprina	DNA (incorpora um nucleotídeo falso)
Micofenolato mofetila	Monofosfato de inosina desidrogenase (inibe sua atividade)
Daclizumabe, basiliximabe	Receptor da IL-2 (bloqueia a ativação das células T mediada pela IL-2)

Sirolimo	Proteinocinase envolvida na progressão do ciclo celular (mTOR) (inibe sua atividade)
----------	--

IL, interleucina; mTOR, alvo da rapamicina nos mamíferos

Esses fármacos são usados no tratamento dos distúrbios como rejeição imune aguda dos órgãos transplantados e doenças autoimunes. Entretanto, esses tratamentos devem ser utilizados por toda a vida e suprimem inespecificamente todo o sistema imune, expondo os pacientes a riscos significativamente maiores de infecção e câncer. Os inibidores da calcineurina e os glicocorticoides são particularmente nefrotóxicos e diabetogênicos, respectivamente, o que limita sua utilização em várias situações clínicas. As preparações de anticorpos monoclonais e policlonais dirigidos contra as células T reativas são coadjuvantes terapêuticos importantes e oferecem uma oportunidade ímpar de atuar especificamente nas células imunes reativas. Por fim, moléculas pequenas e anticorpos mais novos ampliaram o arsenal dos imunossupressores disponíveis. Em especial, os inibidores do alvo da rapamicina nos mamíferos ou *mammalian target of rapamycin* (mTOR) como o sirolimo e o everolimo e os anticorpos *anti-CD25* (receptor da interleucina-2 [IL-2]), como o basiliximabe e o daclizumabe, têm como alvo as vias do fator de crescimento, o que limita significativamente a expansão clonal e, desse modo, pode promover a tolerância. Os fármacos imunossupressores utilizados mais comumente hoje serão descritos no restante desta seção. Alguns agentes terapêuticos mais seletivos em desenvolvimento poderão revolucionar a imunoterapia na próxima década.

ABORDAGEM GERAL AO TRATAMENTO PARA TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. O tratamento para transplante de órgãos baseia-se em cinco princípios gerais.

- Preparação cuidadosa dos pacientes e seleção do melhor doador disponível com compatibilidade de grupo sanguíneo ABO e antígenos HLA para a doação do órgão;
- Emprego de uma abordagem multicamadas no tratamento imunossupressor; utilização simultânea de vários agentes, cada qual voltado para um alvo molecular diferente da resposta ao aloenxerto. Os efeitos sinérgicos possibilitam a utilização dos diversos agentes em doses relativamente pequenas, limitando assim os efeitos tóxicos específicos e ampliando o efeito imunossupressor;
- Indução intensiva e manutenção com doses mais baixas dos fármacos; maior grau de imunossupressão é necessário para assegurar a adaptação inicial do enxerto e/ou tratar a rejeição estabelecida do que manter imunossupressor de longo prazo;

- Investigação de cada episódio de disfunção do transplante, incluindo-se a avaliação das possibilidades de rejeição, toxicidade dos fármacos e infecção;
- Redução da dosagem ou retirada de um fármaco se seus efeitos tóxicos suplantarem seus benefícios.

TERAPIA DE INDUÇÃO BIOLÓGICA. A terapia de indução com anticorpos policlonais e monoclonais (mAb) tornou-se um componente importante da imunossupressão a partir da década de 1960, quando Starzl e colaboradores demonstraram o efeito benéfico da globulina antilinfocitária (GAL) na profilaxia da rejeição. Duas preparações estão aprovadas pelo FDA para uso em transplantes: *imunoglobulina linfocitária* e *globulina antitimócitos* (GAT). O GAT é o agente de depleção mais frequentemente utilizado. O alentuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD52 que produz depleção linfocitária prolongada, está aprovado para uso na leucemia linfocítica crônica, mas é cada vez mais utilizado extrabula (*off-label*) como terapia de indução no transplante.

Em muitos centros de transplante, o tratamento de indução com agentes biológicos é utilizado para postergar o uso dos inibidores da calcineurina nefrotóxicos, ou intensificar o tratamento imunossupressor inicial dos pacientes sob risco elevado de rejeição (i.e., transplantes repetidos, pacientes amplamente pré-sensibilizados, negros ou crianças). A maioria das limitações dos mAb de origem murina em geral foi superada pela introdução dos mAb quiméricos ou humanizados, que não possuem antigenicidade e têm meias-vidas séricas prolongadas. Os anticorpos derivados de camundongos transgênicos portadores de genes de anticorpo humano são rotulados como “humanizados” (90-95% humanos) ou “completamente humanos” (100% humanos); os anticorpos derivados de células humanas são chamados de “humanos”. No entanto, todos os três tipos de anticorpos provavelmente apresentam eficácia e segurança iguais. Os anticorpos quiméricos geralmente contêm aproximadamente 33% de proteína murina e 67% de proteína humana e podem ainda produzir uma resposta ao anticorpo, resultando em eficácia e meia-vida reduzidas se comparados a anticorpos humanizados.

Os agentes biológicos indicados hoje para a terapia de indução como profilaxia da rejeição são utilizados por cerca de 70% dos pacientes que recebem seu primeiro transplante. Os agentes biológicos utilizados na indução podem ser divididos em dois grupos: os *agentes defletores* e os *imunomoduladores*. Os agentes depletadores são a imunoglobulina linfocitária, a GAT e o mAb muromonabe-CD3; a eficácia desses fármacos origina-se de sua capacidade de exaurir as células CD3-positivas do receptor, por ocasião do transplante e da exposição aos antígenos. O segundo grupo de agentes biológicos — os mAb anti-

IL-2R — não esgotam os linfócitos T, com a possível exceção das células T reguladoras, mas bloqueiam a ativação das células T mediada pela IL-2, por meio da sua ligação à cadeia α do IL-2R. Para pacientes com níveis altos de anticorpos anti-HLA e rejeição humoral, abordagens mais agressivas incluem plasmaférese, imunoglobulinas intravenosas e rituximabe, um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20.

IMUNOTERAPIA DE MANUTENÇÃO. A terapia imunossupressora básica inclui vários fármacos administrados simultaneamente, tipicamente um inibidor da calcineurina, glicocorticoides e micofenolato (um inibidor do metabolismo das purinas), cada qual dirigido para uma etapa diferente da ativação dos linfócitos T. Os fármacos aprovados para utilização em pacientes transplantados são glicocorticoides, azatioprina, ciclosporina, tacrolimo, micofenolato, sirolimo e vários anticorpos monoclonais e policlonais.

TRATAMENTO DA REJEIÇÃO ESTABELECID. Doses baixas de prednisona, inibidores da calcineurina, inibidores do metabolismo das purinas ou sirolimo são eficazes para evitar rejeição celular aguda; eles são menos eficazes no bloqueio dos linfócitos T ativados e, por essa razão, não são muito eficientes na rejeição aguda estabelecida, ou como profilaxia absoluta da rejeição crônica. Desse modo, o tratamento da rejeição estabelecida requer a utilização de fármacos dirigidos contra os linfócitos T ativados. Isso inclui glicocorticoides em doses altas (pulsoterapia), anticorpos antilinfocitários policlonais ou muromonabe-CD3.

GLICOCORTICOIDES

Os glicocorticoides são descritos no [Capítulo 42](#). A prednisona, a prednisolona e outros glicocorticoides são utilizados isoladamente e em combinação com outros agentes imunossupressores no tratamento da rejeição dos transplantes e dos distúrbios autoimunes.

Mecanismo de ação. Os glicocorticoides têm efeitos anti-inflamatórios amplos em múltiplos componentes de imunidade celular, mas relativamente pouco efeito na imunidade humoral. Os glicocorticoides ligam-se aos receptores existentes dentro das células e regulam a transcrição de muitos outros genes ([Capítulo 42](#)). Além disso, os glicocorticoides impedem a ativação do NF- κ B, suprimem a formação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 e IL-6, inibem as células T na produção de IL-2 e proliferação e inibem a ativação dos linfócitos T citotóxicos. Além disso, os neutrófilos e os monócitos apresentam quimiotaxia menos eficaz e liberam menos enzimas lisossômicas.

Usos terapêuticos. Os glicocorticoides comumente são combinados com outros agentes imunossupressores para evitar e tratar a rejeição dos transplantes. Os glicocorticoides também são eficazes no tratamento da doença enxerto *versus* hospedeiro no transplante de medula óssea. Os glicocorticoides são utilizados rotineiramente para tratar doenças autoimunes como artrite reumatoide e outras artrites, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite sistêmica, psoríase e outras doenças dermatológicas, asma e outros distúrbios alérgicos, doença inflamatória intestinal, doenças oftálmicas inflamatórias, distúrbios hematológicos autoimunes e exacerbações agudas da EM (ver “Esclerose Múltipla”, adiante). Além disso, os glicocorticoides limitam as reações alérgicas que ocorrem com outros agentes imunossupressores e são utilizados pelos receptores de transplante para bloquear a “tempestade” de citocinas da primeira dose causada pelo tratamento com muromonabe-CD3 e, em menor grau, pela GAT (ver “Globulina Antitimócito”).

Toxicidade. A utilização ampla dos esteroides causa, com frequência, efeitos adversos incapacitantes e potencialmente fatais descritos no [Capítulo 42](#). O desenvolvimento dos esquemas combinados de glicocorticoides e inibidor da calcineurina possibilitou a redução das doses ou a suspensão rápida dos esteroides, resultando em menos morbidades induzidas por esteroides.

INIBIDORES DA CALCINEURINA

Os fármacos imunossupressores mais eficazes em uso rotineiro são os inibidores da calcineurina, ciclosporina e tacrolimo, que têm como alvos as vias sinalizadoras induzidas em consequência da ativação dos receptores dos linfócitos T (Figura 35-1). A ciclosporina e o tacrolimo ligam-se a uma imunofilina (ciclofilina no caso da ciclosporina ou FKBP-12 para o tacrolimo), resultando na interação subsequente com a calcineurina para bloquear a atividade da fosfatase. A desfosforilação catalisada pela calcineurina é necessária ao movimento de um componente do fator nuclear dos linfócitos T ativados (NFAT) para dentro do núcleo. Por sua vez, o NFAT é necessário à indução de alguns genes das citocinas, incluindo-se o da interleucina-2 (IL-2), um protótipo do fator de crescimento e diferenciação dos linfócitos T.

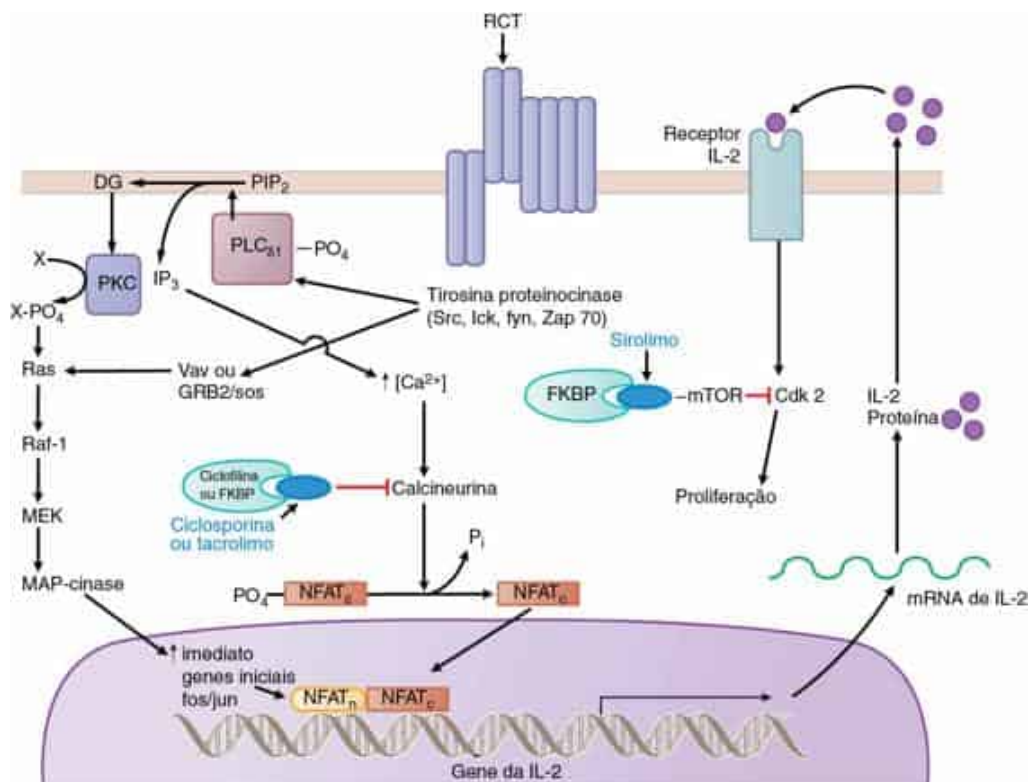


Figura 35-1 Mecanismos de ação da ciclosporina, do tacrolimo e sirolimo nos linfócitos T. A ciclosporina e o tacrolimo ligam-se às imunofilinas (ciclofilina e FK506 proteína de ligação do FKBP, respectivamente) e formam um complexo que inibe a calcineurina fosfatase e a desfosforilação catalisada pela calcineurina, que permite a translocação do fator nuclear das células T ativadas (NFAT) para dentro do núcleo. O NFAT é necessário à transcrição da interleucina-2 (IL-2) e outras citocinas (linfocinas) associadas ao crescimento e à diferenciação celular. O sirolimo (rapamicina) atua a jusante depois do receptor da IL-2, ligando-se ao FKBP; o complexo FKBP-sirolimo liga-se ao alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR) (e inibe) uma cinase envolvida na progressão do ciclo celular (proliferação). RCT, receptor das células T que reconhece antígenos ligados ao complexo principal de histocompatibilidade. (Reproduzida com permissão de Clayberger C, Krensky AM. Mechanisms of allograft rejection. In Neilson EG, Couser WG, eds, *Immunologic Renal Diseases*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 321–346. <http://lww.com>.)

TACROLIMO. O tacrolimo é um antibiótico macrolídeo produzido pelo *Streptomyces tsusubaensis*. Devido à eficácia percebida ligeiramente maior e à facilidade de monitoramento dos níveis sanguíneos, o tacrolimo tornou-se o inibidor da calcineurina preferido na maioria dos centros de transplantes.

Mecanismo de ação. Assim como a ciclosporina, o tacrolimo inibe a ativação de células T inibindo a calcineurina. O tacrolimo liga-se a uma proteína intracelular, a proteína de ligação ao FK506 (FKBP-12), uma imunofilina estruturalmente relacionada com a ciclofilina. Em seguida, forma-se um complexo de tacrolimo-FKBP-12, Ca^{2+} , calmodulina e calcineurina e a atividade da fosfatase calcineurina é inibida (Figura 35-1). A inibição da atividade de fosfatase impede a desfosforilação e a translocação nuclear de NFAT e inibe a ativação de células T. Assim, embora os receptores intracelulares sejam diferentes, a ciclosporina e o tacrolimo almejam a mesma via para a imunossupressão.

ADME. O tacrolimo está disponível para administração oral na forma de cápsulas (0,5, 1 e 5 mg) e como solução injetável (5 mg/mL). Devido à variabilidade interindivíduos na farmacocinética, são necessárias dosagens individualizadas para uma terapia ideal. Para o tacrolimo, o sangue total parece ser o melhor compartimento para amostragem; o nível mínimo do fármaco no sangue total parece correlacionar-se melhor com eventos clínicos para tacrolimo do que para a ciclosporina. As concentrações-alvo são de 10 a 15 ng/mL no pré-operatório precoce e 100 a 200 ng/mL três meses após o transplante. A absorção gastrointestinal é incompleta e variável. Os alimentos diminuem a taxa e a extensão da absorção. A ligação à proteína plasmática do tacrolimo é 75 a 99%, envolvendo principalmente a albumina e a glicoproteína ácida α_1 . A meia-vida do tacrolimo é de aproximadamente 12 horas. O tacrolimo é amplamente metabolizado no fígado pela CYP3A; alguns dos seus metabolitos são ativos. A maior parte da excreção do fármaco precursor e dos metabólitos é nas fezes.

Usos terapêuticos. O tacrolimo é indicado para a profilaxia de rejeição do aloenxerto de órgão sólido de maneira semelhante à ciclosporina (ver “Ciclosporina”) e é utilizado extrabula (*off label*) como terapia de resgate em pacientes com episódios de rejeição, apesar dos níveis “terapêuticos” de ciclosporina. As doses iniciais orais recomendadas são de 0,2 mg/kg/dia para pacientes adultos submetidos a transplante de rim, 0,1 a 0,15 mg/kg/dia para pacientes adultos submetidos a transplante de fígado, 0,075 mg/kg/dia para adultos submetidos a transplante cardíaco, e 0,15 a 0,2 mg/kg/dia para pacientes pediátricos submetidos a transplante de fígado dividido em duas doses com intervalo de 12 horas. Estas dosagens destinam-se a atingir níveis mínimos típicos no sangue em uma faixa de 5 a 20 ng/mL.

Toxicidade. Nefrotoxicidade, neurotoxicidade (p. ex., tremores, cefaleia, distúrbios motores, convulsões), queixas GI, hipertensão, hiperpotassemia, hiperglicemia e diabetes estão associados ao uso de tacrolimo. O tacrolimo tem um efeito negativo sobre as células β das ilhotas pancreáticas e a intolerância à glicose e

diabetes melito são complicações bem reconhecidas da imunossupressão baseada no tacrolimo. Como ocorre com outros agentes imunossupressores, existe um risco aumentado de tumores secundários e infecções oportunistas. Notavelmente, o tacrolimo não afeta de maneira adversa o ácido úrico ou o colesterol HDL. A diarreia e alopecia são comumente observadas em pacientes em terapia concomitante com micofenolato.

Interações medicamentosas. Devido ao seu potencial para nefrotoxicidade, os níveis sanguíneos de tacrolimo e a função renal devem ser cuidadosamente monitorados. A coadministração com ciclosporina resulta em nefrotoxicidade aditiva ou sinérgica; portanto, um atraso de pelo menos 24 horas é necessário quando se muda um paciente de ciclosporina para tacrolimo. Como o tacrolimo é metabolizado principalmente pela CYP3A, as interações potenciais descritas na seção a seguir para a ciclosporina também se aplicam para o tacrolimo.

CICLOSPORINA. A ciclosporina (ciclosporina A), um polipeptídeo cíclico de 11 aminoácidos, é produzida pelo fungo *Beauveria nivea*. A Figura 35-1 detalha a ação molecular da ciclosporina para inibir a atividade da calcineurina. Ao nível da função do sistema imune, a ciclosporina suprime parte da imunidade humoral, mas é mais eficaz contra os mecanismos imunes dependentes das células T, entre eles os que estão envolvidos na rejeição dos transplantes e em algumas doenças autoimunes. Esse fármaco inibe preferencialmente a transdução de sinais iniciada pelo antígeno nos linfócitos T, dificultando a expressão de muitas linfocinas, inclusive IL-2 e a expressão das proteínas antiapoptose. A ciclosporina também aumenta a expressão do fator β transformador do crescimento (TGF- β), que é um inibidor potente da proliferação das células T estimuladas pela IL-2 e da geração dos linfócitos T citotóxicos (LTC).

ADME. Como a ciclosporina é lipofílica e altamente hidrofóbica, ela é formulada para utilização clínica usando óleo de mamona ou outras estratégias para assegurar sua solubilização. A ciclosporina pode ser administrada por via intravenosa ou oral. A preparação intravenosa é fornecida em solução tendo como veículo óleo de rícino com etanol-polioxietilado, e que ainda precisa ser diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9% ou soro glicosado a 5% antes de ser injetada. As preparações orais incluem cápsulas gelatinosas moles e soluções orais. A ciclosporina fornecida nas cápsulas gelatinosas originais é absorvida lentamente e tem biodisponibilidade entre 20 a 50%. Uma formulação em microemulsão modificada tornou-se a preparação mais amplamente utilizada. Essa preparação tem biodisponibilidade mais uniforme e ligeiramente maior do que a formulação original. É fornecida em cápsulas gelatinosas moles de 25 e 100 mg e solução oral com 100 mg/mL. As formulações originais e da microemulsão

não são bioequivalentes e não podem ser substituídas uma pela outra sem a supervisão de um médico e a monitoração das concentrações plasmáticas do fármaco. As preparações genéricas das cápsulas gelatinosas e da microemulsão são bioequivalentes de acordo com os critérios do FDA. Os serviços de transplantes precisam orientar seus pacientes de que as cápsulas gelatinosas e suas preparações genéricas não são iguais à microemulsão e seus genéricos, razão pela qual uma preparação não pode ser substituída pela outra sem risco de imunossupressão ineficaz ou aumento da toxicidade.

Os níveis sanguíneos coletados 2 horas depois da administração de uma dose (também conhecidos como níveis C_2) podem ser mais bem correlacionados com ASC do que outros pontos isolados, mas nenhum indicador de tempo pode reproduzir a exposição melhor do que as dosagens mais frequentes das concentrações do fármaco. Na prática, se o paciente tiver sinais ou sintomas clínicos de toxicidade, ou houver rejeição ou disfunção renal inexplicável, o perfil farmacocinético pode ser utilizado para estimar a exposição do paciente ao fármaco.

A absorção da ciclosporina não é completa depois da administração oral e varia em cada paciente e com a preparação utilizada. A eliminação da ciclosporina do sangue geralmente é bifásica, com meia-vida terminal de 5 a 18 horas. Depois da infusão intravenosa, a depuração é de 5 a 7 mL/min/kg nos adultos que receberam transplantes de rim, mas os resultados variam com a idade e a população de pacientes. Por exemplo, a depuração é mais lenta nos pacientes que receberam transplantes de coração e mais rápida nas crianças. Desse modo, a variabilidade interpessoal é tão grande que a monitoração individual é obrigatória. Depois da administração oral da ciclosporina (na forma de microemulsão), o intervalo decorrido até atingir as concentrações sanguíneas máximas varia de 1,5 a 2 horas. A administração com alimentos retarda e diminui a absorção. As refeições ricas e pobres em gorduras consumidas 30 minutos depois da administração do fármaco reduzem a ASC em cerca de 13% e a concentração máxima em 33%. Isso faz com que a individualização dos esquemas posológicos dos pacientes ambulatoriais seja fundamental. A ciclosporina é amplamente metabolizada por CYP3A hepática e em menor grau pelo trato gastrointestinal e pelo rim. A ciclosporina e seus metabólitos são excretados principalmente pela bile nas fezes, com aproximadamente 6% excretados na urina. A ciclosporina também é excretada no leite humano. Em pacientes com disfunção hepática, as doses devem ser ajustadas. Em geral, não é necessário qualquer ajuste nos pacientes em diálise ou com insuficiência renal.

Usos terapêuticos. As indicações clínicas da ciclosporina são **transplantes de rim, fígado, coração e outros órgãos**, artrite reumatoide e psoríase. O uso desse fármaco em dermatologia é analisado no **Capítulo 65**. A ciclosporina geralmente é combinada com outros fármacos, principalmente glicocorticoides e azatioprina ou micofenolato e, mais recentemente, com o sirolimo. A dose da ciclosporina varia, dependendo do órgão transplantado e dos outros fármacos utilizados no(s) protocolo(s) terapêutico(s) específico(s). Em geral, a dose inicial não é administrada antes do transplante em vista da preocupação de que possa causar nefrotoxicidade. A dose é determinada pelos sinais de rejeição (doses muito baixas), toxicidade renal ou outros efeitos tóxicos (doses muito altas) e pela monitoração cuidadosa dos níveis sanguíneos. Nos pacientes que receberam transplantes renais, é preciso ter muito cuidado para diferenciar entre nefrotoxicidade e rejeição. A biópsia do enxerto auxiliada pela ultrassonografia é a melhor forma de investigar a causa da disfunção renal. Como as reações adversas têm sido atribuídas mais comumente à preparação intravenosa, essa via de administração é interrompida logo que o paciente seja capaz de ingerir o fármaco por via oral.

Na artrite reumatoide, a ciclosporina é utilizada nos casos graves que não melhoraram com metotrexato. A ciclosporina pode ser combinada com o metotrexato, mas os níveis dos dois fármacos devem ser monitorados cuidadosamente. Na psoríase, a ciclosporina está indicada para o tratamento dos pacientes adultos com função imune preservada e doença grave e incapacitante, nos quais os outros tratamentos sistêmicos foram ineficazes. Por causa do seu mecanismo de ação, há razões teóricas para a utilização da ciclosporina em várias outras doenças mediadas pelos linfócitos T. De acordo com alguns relatos, a ciclosporina é eficaz na síndrome ocular aguda de Behçet, na uveíte endógena, na dermatite atópica, na doença inflamatória intestinal e na síndrome nefrótica, mesmo quando os outros tratamentos padronizados tenham falhado.

Toxicidade. As principais reações adversas à ciclosporina são **disfunção renal e hipertensão**; tremor, hirsutismo, hiperlipidemia e hiperplasia gengival também são frequentemente encontrados. A hipertensão ocorre em aproximadamente 50% dos transplantes renais e em quase todos os pacientes submetidos a transplante cardíaco. A hiperuricemia pode agravar a gota, aumentar a atividade da glicoproteína-P e a hipercolesterolemia. A nefrotoxicidade ocorre na maioria dos pacientes e é a principal razão para a interrupção ou a modificação do tratamento. O uso simultâneo de inibidores da calcineurina e glicocorticoides é particularmente diabetogênico. Os grupos sob risco particularmente alto são pacientes obesos, receptores de transplantes negros ou latinos ou indivíduos com

história familiar de diabetes tipo II ou obesidade. Ao contrário do tacrolimo, a ciclosporina tem mais tendência a aumentar os níveis do colesterol LDL.

Interações medicamentosas. Qualquer fármaco que afete as CYP, especialmente o sistema das CYP3A, pode alterar as concentrações sanguíneas da ciclosporina. Os fármacos que inibem essa enzima podem reduzir o metabolismo da ciclosporina e aumentar suas concentrações sanguíneas. Isso inclui os bloqueadores do canal de cálcio (p. ex., *verapamil*, *nicardipino*), agentes antifúngicos (p. ex., *fluconazol*, *cetoconazol*), antibióticos (p. ex., *eritromicina*), glicocorticoides (p. ex., *metilprednisolona*), inibidores de protease do HIV (p. ex., *indinavir*) e outros fármacos (p. ex., *alopurinol*, *metoclopramida*). O suco de pomelo (*grapefruit*) inibe a CYP3A e a bomba de efluxo de vários fármacos de P-glicoproteína e assim pode aumentar as concentrações sanguíneas do fármaco. Por outro lado, os que induzem a atividade da CYP3A podem acelerar o metabolismo da ciclosporina e reduzir suas concentrações sanguíneas. Entre esses fármacos estão os antibióticos (p. ex., *naftilina*, *rifampicina*), os anticonvulsivantes (p. ex., *fenobarbital*, *fenitoína*) e outros (p. ex., *octreotídeo*, *ticlopidina*).

As interações entre a ciclosporina e o sirolimo requerem que os dois sejam administrados depois de um intervalo de tempo. O sirolimo agrava a disfunção renal induzida pela ciclosporina, enquanto este último fármaco aumenta a hiperlipidemia e a mielossupressão induzidas pelo sirolimo. Pode ocorrer nefrotoxicidade aditiva causada pela administração simultânea da ciclosporina com agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e outros fármacos que causam disfunção renal; a elevação dos níveis do metotrexato, quando os dois fármacos são administrados simultaneamente; e a redução da depuração de outros fármacos, inclusive *prednisolona*, *digoxina* e estatinas.

FÁRMACOS ANTIPROLIFERATIVOS E ANTIMETABÓLICOS

SIROLIMO

O sirolimo (rapamicina) é uma lactona macrocíclica produzida pelo *Streptomyces hygroscopicus*. O sirolimo inibe a ativação e a proliferação dos linfócitos T a jusante dos receptores para IL-2 e outros fatores de crescimento das células T (Figura 35-1). Assim como ocorre com a ciclosporina e o tacrolimo, a ação terapêutica do sirolimo depende da formação de um complexo com uma imunofilina, neste caso a FKBP-12. O complexo sirolimo-FKBP-12 não altera a atividade da calcineurina; em vez disso, liga-se a uma proteinocinase conhecida como *mTOR*, que é uma enzima fundamental à progressão do ciclo celular. A

inibição da mTOR bloqueia a progressão do ciclo celular na transição das fases $G_1 \rightarrow S$.

ADME. Depois da administração oral, o sirolimo é absorvido rapidamente e atinge a concentração sanguínea máxima dentro de 1 hora depois de uma única dose administrada aos indivíduos saudáveis e em 2 horas depois de várias doses orais utilizadas pelos pacientes de transplante renal. A disponibilidade sistêmica é de aproximadamente 15% e as concentrações sanguíneas são proporcionais às doses entre 3 e 12 mg/m². As refeições ricas em gorduras reduzem em 34% as concentrações sanguíneas máximas; por essa razão, o sirolimo sempre deve ser ingerido de modo coerente com ou sem alimentos e os níveis sanguíneos devem ser monitorados com cuidado. Cerca de 40% do sirolimo presente no plasma estão ligados às proteínas, principalmente à albumina. O fármaco é distribuído aos componentes celulares do sangue (com relação sanguíneo-plasmática de 38 nos pacientes de transplante renal). O sirolimo é amplamente metabolizado pela CYP3A4 e é transportado pela glicoproteína-P. Embora alguns dos seus metabólitos sejam ativos, o próprio sirolimo é o principal componente ativo no sangue total e contribui com mais de 90% do efeito imunossupressor. A meia-vida sanguínea depois de múltiplas doses administradas aos pacientes estáveis pós-transplante renal é de 62 horas. Na maioria dos pacientes, uma dose de ataque três vezes maior do que as doses de manutenção produzem concentrações praticamente estáveis dentro de 24 horas.

Usos terapêuticos. O sirolimo está indicado para a profilaxia da rejeição do transplante de órgãos geralmente em combinação com uma dose reduzida de inibidor da calcineurina e glicocorticoides. O sirolimo tem sido utilizado com glicocorticoides e micofenolato para evitar lesão renal irreversível. Os esquemas de dose de sirolimo são relativamente complexos com níveis sanguíneos visando obter geralmente entre 5 a 15 ng/mL. Recomenda-se que a dose de manutenção seja reduzida em cerca de um terço nos pacientes com disfunção hepática. O sirolimo também tem sido incorporado aos *stents* para inibir a proliferação celular local e a obstrução dos vasos sanguíneos.

Toxicidade. A utilização do sirolimo pelos pacientes de transplante renal está associada aos aumentos do colesterol e dos triglicerídeos séricos dependentes da dose, que podem necessitar de tratamento. Embora a imunoterapia com sirolimo não seja *intrinsecamente* nefrotóxica, os pacientes tratados com este fármaco e também com ciclosporina têm comprometimento da função renal, quando são comparados aos pacientes tratados apenas com ciclosporina. O sirolimo também pode prolongar a função retardada do enxerto em pacientes que receberam transplantes renais de doadores mortos, possivelmente porque ele tem ação

antiproliferativa. Por essa razão, a função renal desses pacientes deve ser monitorada atentamente. A incidência de linfocele, uma complicação cirúrgica reconhecidamente associada aos transplantes renais, aumenta com o uso do sirolimo, dependendo da dose, o que requer acompanhamento pós-operatório rigoroso. Outros efeitos adversos são anemia, leucopenia, trombocitopenia, úlceras orais, hipopotassemia, proteinúria e distúrbios gastrintestinais. O tratamento com sirolimo também pode dificultar a cicatrização das feridas. Assim como ocorre com outros agentes imunossupressores, os riscos de desenvolver neoplasias, principalmente linfomas, e infecções são maiores.

Interações farmacológicas. Como o sirolimo é um substrato para a CYP3A4 e é transportado pela glicoproteína-P, é necessário atentar cuidadosamente para as interações com outros fármacos que são metabolizados ou transportados por essas proteínas. Quando o sirolimo é administrado simultaneamente com diltiazem ou rifampicina, pode ser necessário fazer ajustes em suas doses.

EVEROLIMO

O everolimo (40-*O*-2-hidroxi-etil-rapamicina) tem muitas semelhanças com o sirolimo, mas sua farmacocinética é diferente. A diferença principal é a meia-vida mais curta e, conseqüentemente, o tempo mais curto necessário para atingir as concentrações farmacológicas estáveis. As doses em miligrama por quilograma são semelhantes às do sirolimo. Assim como ocorre com esse último fármaco, a combinação de um inibidor da calcineurina com um inibidor do mTOR acarreta maior deterioração da função renal em 1 ano, do que o tratamento isolado com inibidor da calcineurina. A toxicidade do everolimo e as interações farmacológicas descritas até hoje são as mesmas observadas com o sirolimo.

AZATIOPRINA

A azatioprina é um antimetabólito da purina. É um derivado imidazolil da 6-mercaptopurina, metabólitos que podem inibir a síntese das purinas.

Mecanismo de ação. Depois da exposição aos nucleófilos como a glutatona, a azatioprina é clivada em 6-mercaptopurina que, por sua vez, é convertida em outros metabólitos que inibem a nova síntese de purina ([Capítulo 61](#)). A 6-tio-IMP, um falso nucleotídeo, é convertida em 6-tio-GMP e finalmente em 6-tio-GTP, que é incorporada ao DNA. Dessa forma, a proliferação celular fica inibida e várias funções linfocitárias são suprimidas. A azatioprina parece ser um agente imunossupressor mais potente do que a 6-mercaptopurina.

Disposição e farmacocinética. A azatioprina é bem absorvida por via oral e atinge concentrações sanguíneas máximas dentro de 1 a 2 horas depois da

administração. A meia-vida da azatioprina é de cerca de 10 minutos, e a do seu metabólito 6-mercaptopurina é de cerca de 1 hora. Os níveis sanguíneos têm pouco valor preditivo limitado devido ao metabolismo extensivo, à atividade significativa dos diversos metabólitos diferentes e aos altos níveis teciduais obtidos. A azatioprina e a mercaptopurina ligam-se moderadamente às proteínas plasmáticas e são parcialmente dialisáveis. Esses dois compostos são rapidamente removidos do sangue por oxidação ou metilação no fígado e/ou nos eritrócitos.

Usos terapêuticos. A azatioprina está indicada como coadjuvante na profilaxia da rejeição dos órgãos transplantados e no tratamento da artrite reumatoide grave. A dose inicial habitual de azatioprina é de 3 a 5 mg/kg/dia. Doses iniciais menores (1 mg/kg/dia) são utilizadas no tratamento da artrite reumatoide. O hemograma completo e as provas de função hepática devem ser monitorados.

Toxicidade. O efeito colateral principal da azatioprina é a supressão da medula óssea, incluindo leucopenia (comum), trombocitopenia (menos comum) e/ou anemia (rara). Outros efeitos adversos importantes são aumento da suscetibilidade às infecções (principalmente vírus varicela e herpes simples), hepatotoxicidade, alopecia, toxicidade GI, pancreatite e aumento do risco de desenvolver neoplasias.

Interações medicamentosas. A xantina oxidase, uma enzima fundamental ao catabolismo dos metabólitos da azatioprina, é bloqueada pelo alopurinol. Os efeitos adversos resultantes da coadministração de azatioprina com outros agentes mielossupressores ou inibidores da enzima conversora da angiotensina são leucopenia, trombocitopenia e anemia resultantes da mielossupressão.

MICOFENOLATO MOFETILA

O micofenolato mofetila (MMF) é o éster 2-morfolinoetílico do ácido micofenólico (MPA). O MMF é um pró-fármaco rapidamente hidrolisado ao fármaco ativo, MPA, que é um inibidor seletivo, não competitivo, reversível da monofosfato de inosina desidrogenase (IMPDH), uma enzima importante para a nova via de síntese dos nucleotídeos de guanina. Os linfócitos B e T são extremamente dependentes dessa via para sua proliferação celular; o MPA inibe seletivamente a proliferação e as funções linfocitárias, inclusive a produção de anticorpos, a aderência celular e a migração.

Disposição e farmacocinética. O MMF é rápido e totalmente metabolizado em MPA depois da administração oral ou intravenosa. Por sua vez, o MPA é metabolizado para glicuronídeo fenólico inativo conhecido como MPAG. A meia-vida do MPA é de cerca de 16 horas. A maior parte (87%) é excretada na urina na forma de

MPAG. As concentrações plasmáticas do MPA e do MPAG aumentam nos pacientes com insuficiência renal.

Usos terapêuticos. O MMF está indicado para a profilaxia da rejeição dos transplantes e geralmente é utilizado com glicocorticoides e um inibidor da calcineurina, mas não com azatioprina. O tratamento combinado com sirolimo é possível, embora a possibilidade de ocorrerem interações medicamentosas exija a monitoração cuidadosa dos níveis dos fármacos. Nos transplantes renais, a dose administrada é de 1 g por via oral ou intravenosa (em 2 h), 2 vezes/dia (2 g/dia). Doses maiores 1,5 g, 2 vezes/dia (3 g/dia), podem ser recomendadas para pacientes negros com transplantes de rim e para todos os pacientes que receberam transplantes cardíacos e de fígado. O MMF está sendo cada vez mais utilizado para uso extrabular para lúpus sistêmico. Uma formulação de liberação tardia de MPA está disponível. Ela não libera MPA sob condições ácidas (pH <5), como no estômago, mas é solúvel em pH neutro, como no intestino. O revestimento entérico resulta em um atraso no tempo para atingir concentração máxima de MPA.

Toxicidade. Os efeitos tóxicos principais do MMF são gastrintestinais e hematológicos: leucopenia, aplasia eritrocitária pura, diarreia e vômitos. Também há incidência mais alta de algumas infecções, principalmente sepse associada ao citomegalovírus. A combinação do tacrolimo com o MMF tem sido associada à ativação de poliomavírus como o vírus BK, que pode causar nefrite intersticial. O uso de micofenolato na gravidez está associado a anomalias congênitas e ao aumento do risco de perda da gravidez.

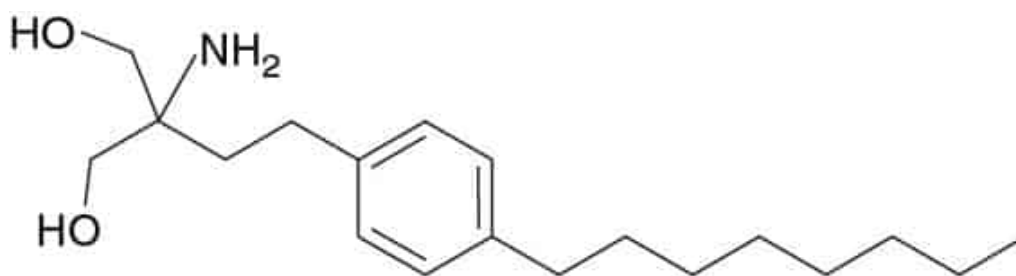
Interações medicamentosas. O tacrolimo retarda a eliminação do MMF porque bloqueia a conversão do MPA em MPAG. Isso pode acentuar a toxicidade GI. A coadministração com antiácidos contendo hidróxido de alumínio ou magnésio diminui a absorção do MMF; por essa razão, esses fármacos não devem ser administrados simultaneamente. O MMF não deve ser administrado com colestiramina ou outros fármacos que afetem a circulação entero-hepática. Esses fármacos reduzem as concentrações plasmáticas do MPA nos intestinos. O aciclovir e o ganciclovir podem competir com o MPAG pela secreção tubular e isso pode aumentar as concentrações sanguíneas de MPAG e dos agentes antivirais, efeito que pode ser agravado em pacientes com insuficiência renal.

OUTROS AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS E CITOTÓXICOS

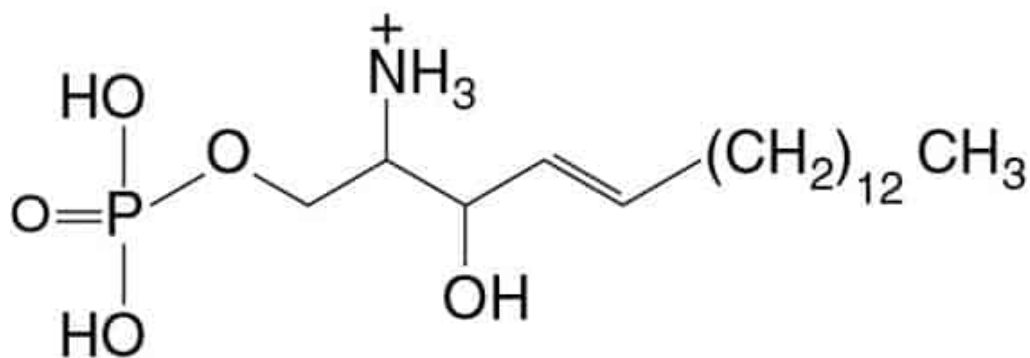
Muitos dos agentes citotóxicos e antimetabólicos utilizados na quimioterapia do câncer ([Capítulo 61](#)) são imunossupressores por causa de sua ação nos linfócitos e nas outras células do sistema imune. Outros fármacos citotóxicos utilizados

extrabula como agentes imunossupressores são o metotrexato, ciclofosfamida, talidomida e clorambucila. O metotrexato é usado no tratamento da doença enxerto *versus* hospedeiro, da artrite reumatoide e de alguns cânceres. A ciclofosfamida e a clorambucila são utilizados no tratamento da leucemia e de linfomas e de várias outras neoplasias malignas. A ciclofosfamida também é aprovada pelo FDA para síndrome nefrótica infantil e é amplamente usada no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico grave e de outras vasculites como a granulomatose de Wegener. A leflunomida é um inibidor da síntese das pirimidinas indicado para o tratamento da artrite reumatoide dos adultos. Esse fármaco foi considerado empiricamente útil ao tratamento da nefropatia por poliomavírus detectada nos receptores de transplantes renais imunossuprimidos. Não existem estudos controlados demonstrando sua eficácia em comparação com os pacientes-controle submetidos à interrupção ou redução da imunossupressão isoladamente para nefropatia por vírus BK. A leflunomida inibe a di-hidro-orotato desidrogenase, que faz parte da via envolvida na nova síntese das pirimidinas. Esse fármaco é hepatotóxico e pode causar lesão fetal quando administrado às gestantes.

FINGOLIMODE (FTY720). Esse é o primeiro agente de um grupo novo de pequenas moléculas conhecidas como agonistas do receptor da esfingosina-1-fosfato (S1P-R) (Figura 35-1). Esse pró-fármaco receptor da S1P reduz a recirculação dos linfócitos do sistema linfático para a corrente sanguínea e os tecidos periféricos, desviando assim o linfócitos das lesões inflamatórias e os enxertos de órgãos.



FTY720 (Fingolimode)



Esfingosina-1-fosfato

Mecanismo de ação. O FTY720 sequestra específica e reversivelmente os linfócitos do hospedeiro nos linfonodos e nas placas de Peyer e, desse modo, mantém essas células afastadas da circulação, protegendo dessa forma lesões e enxertos do ataque mediado pelos linfócitos T. O FTY720 não inibe as funções das células B ou T. O fármaco é fosforilado pela esfingosina cinase-2; o produto FTY720-fosfato é um agonista potente dos receptores do S1P. As alterações da circulação dos linfócitos induzidas pelo FTY720 certamente resultam dos seus efeitos nesses receptores S1P.

Usos terapêuticos. O fármaco não tem sido eficaz como esquema-padrão em experimentos de fase III e o desenvolvimento adicional do fármaco foi limitado.

Toxicidade. A linfopenia, o efeito colateral previsível e mais comum do FTY720, é reversível depois da interrupção do fármaco. Uma preocupação mais importante é o efeito cronotrópico negativo do FTY720 no coração, que foi observado com a primeira dose em até 30% dos pacientes.

ANTICORPOS IMUNOSSUPRESSORES BIOLÓGICOS E PROTEÍNA DE FUSÃO DO RECEPTOR

Os anticorpos policlonais e monoclonais dirigidos contra os antígenos de superfície dos linfócitos são amplamente utilizados na profilaxia e no tratamento da rejeição dos transplantes de órgãos. Os antissoros policlonais são produzidos por injeções repetidas dos timócitos (GAT) ou linfócitos (globulina antilinfócitos, GAL) humanos em animais e, em seguida, a fração das imunoglobulinas séricas é purificada. Essas preparações variam quanto à eficácia e à toxicidade de um lote para outro. A capacidade de produzir anticorpos monoclonais superou os problemas associados à variabilidade de eficácia e toxicidade observados com os produtos policlonais; contudo, os anticorpos monoclonais são mais limitados em sua especificidade-alvo.

Outra classe de agentes biológicos que está sendo desenvolvida para autoimunidade e transplante é a das proteínas de fusão do receptor. Esses agentes, em geral, consistem em domínios de ligação ao ligante de receptores ligados à região Fc de uma imunoglobulina (em geral IgG₁) promovendo uma meia-vida mais longa.

GLOBULINA ANTITIMÓCITOS

A GAT é uma gamaglobulina purificada a partir do soro de coelhos imunizados com timócitos humanos.

MECANISMO DE AÇÃO. A GAT contém anticorpos citotóxicos que se ligam ao CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45 e às moléculas HLA das classes I e II presentes na superfície dos linfócitos T humanos. Os anticorpos esgotam os linfócitos circulantes por citotoxicidade direta (mediada por células e pelo complemento) e bloqueiam as funções do linfócito por sua ligação às moléculas da superfície celular envolvidas na regulação da função linfocitária.

Usos terapêuticos. A GAT é utilizada para induzir a imunossupressão, embora a única indicação aprovada seja o tratamento da rejeição aguda dos transplantes renais, desde que combinada com outros agentes imunossupressores. Os agentes depletors antilinfocitários não foram registrados para uso indutores da imunossupressão. O ciclo de tratamento com globulina antitimócitos geralmente é administrado aos pacientes de transplante renal com recuperação lenta da função do enxerto para evitar o tratamento precoce com inibidores nefrotóxicos da calcineurina e, dessa forma, facilitar a recuperação da lesão por reperfusão da isquemia. A dose recomendada para a rejeição aguda dos transplantes renais é de 1,5 mg/kg/dia (em 4-6 h) durante 7 a 14 dias. As contagens médias dos linfócitos T diminuem em torno do segundo dia de tratamento. A GAT também é utilizada na rejeição aguda de outros tipos de transplantes de órgãos e na profilaxia da rejeição.

Toxicidade. Os anticorpos policlonais são proteínas xenogênicas que podem produzir efeitos colaterais significativos, inclusive febre e calafrios com possibilidade de hipotensão. A pré-medicação com corticosteroides, paracetamol e/ou anti-histamínicos e a administração do antissoro por infusão lenta (em 4-6 h) por um vaso calibroso atenuam essas reações. Pode ocorrer doença do soro e glomerulonefrite; a anafilaxia é rara. As complicações hematológicas são leucopenia e trombocitopenia. Assim como ocorre com outros agentes imunossupressores, os riscos de desenvolver infecções e neoplasias aumentam, principalmente quando vários agentes imunossupressores são combinados.

ANTICORPOS MONOCLONAIS

ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-CD3. Os anticorpos dirigidos contra a cadeia ϵ do CD3, uma molécula trimérica situada ao lado do receptor das células T na superfície dos linfócitos T humanos, têm sido utilizados com eficácia significativa nos transplantes humanos. O anticorpo monoclonal murino anti-CD3 humano original (IgG_{2a}) conhecido como muromonabe-CD3 ainda é utilizado para reverter os episódios de rejeição resistentes aos glicocorticoides.

Mecanismo de ação. O muromonabe-CD3 liga-se à cadeia ϵ do CD3, um componente monomórfico do complexo do receptor das células T envolvido no reconhecimento dos antígenos e na sinalização e proliferação celulares. O tratamento com esse anticorpo provoca a interiorização rápida do receptor das células T e, dessa forma, impede o reconhecimento subsequente dos antígenos. Logo depois da administração do anticorpo, há depleção e extravasamento da maioria das células T presentes na corrente sanguínea e nos órgãos linfoides periféricos como linfonodos e baço. Essa ausência de células T detectáveis nas regiões linfoides habituais é secundária à morte celular induzida pela ativação do complemento e à marginação das células T para dentro das paredes do endotélio vascular e sua redistribuição aos órgãos não linfoides como os pulmões. Além disso, o muromonabe-CD3 reduz a função das células T remanescentes, como definido pela ausência de produção da IL-2 e pela redução profunda da produção de várias citocinas, possivelmente com exceção da IL-4 e da IL-10.

Usos terapêuticos. O muromonabe-CD3 está indicado para o tratamento da rejeição aguda dos transplantes de órgãos. A dose recomendada é de 5 mg/dia (para os adultos; doses menores para as crianças) em injeção intravenosa única (menos de 1 minuto) durante 10 a 14 dias. Os linfócitos T circulantes desaparecem da corrente sanguínea em alguns minutos depois da administração e reaparecem em aproximadamente uma semana depois da interrupção do tratamento. A administração repetida do muromonabe-CD3 causa imunização do paciente contra os determinantes murinos do anticorpo e geralmente é contraindicada. A administração de glicocorticoides antes da injeção do muromonabe-CD3 é padrão; ela evita a liberação de citocinas e reduz as reações da primeira dose consideravelmente, e agora é um procedimento-padrão. As condições circulatórias dos pacientes também devem ser monitoradas com cuidado antes da terapia; um local para reanimação completo deve estar imediatamente disponível para pacientes que recebem suas primeiras doses dessa terapia.

Toxicidade. O efeito colateral principal do tratamento anti-CD3 é a “síndrome da liberação de citocinas”. Essa síndrome começa 30 minutos depois da infusão do anticorpo (embora possa iniciar mais tarde) e pode persistir por horas. A

síndrome está associada aos níveis séricos elevados de citocinas (inclusive do fator α de necrose tumoral [TNF- α], IL-2, IL-6 e interferon- γ [IFN- γ]), que são liberadas pelas células T e/ou pelos monócitos ativados. As manifestações clínicas são febre alta, calafrios/rigores, cefaleia, tremores, náuseas/vômitos, diarreia, dor abdominal, mal-estar, mialgias, artralgias e fraqueza generalizada. Entre as queixas menos comuns estão reações cutâneas e distúrbios cardiorrespiratórios e do sistema nervoso central (SNC). Outras complicações descritas foram edema pulmonar potencialmente fatal, síndrome da angústia respiratória do adulto, colapso cardiovascular, parada cardíaca e arritmias. Outros efeitos tóxicos associados ao tratamento anti-CD3 são anafilaxia e infecções habituais e neoplasias associadas à terapia imunossupressiva. A rejeição de “rebote” foi observada quando o tratamento com muromonabe-CD3 foi interrompido. Os tratamentos anti-CD3 podem ser limitados por anticorpos anti-idiotípicos ou antimurinos presentes no receptor. O muromonabe-CD3 raramente é utilizado em transplantes. Ele foi substituído pela GAT e alentuzumabe.

ANTICORPOS ANTI-CD3 DE ÚLTIMA GERAÇÃO. Recentemente, pesquisadores desenvolveram anticorpos monoclonais anti-CD3 alterados geneticamente, que são “humanizados” para atenuar a ocorrência de respostas aos anticorpos e mutados para evitar sua ligação aos receptores Fc. Nas primeiras experiências clínicas, um anticorpo monoclonal anti-CD3 humanizado que não se ligava aos receptores Fc reverteu a rejeição aguda dos aloenxertos renais sem causar a síndrome da liberação de citocinas depois da primeira dose.

ANTICORPOS ANTIRRECEPTOR DA IL-2 (ANTI-CD25). O **daclizumabe** é um anticorpo monoclonal quimérico IgG₁ humano/região determinante da complementaridade murina [CDR] humanizado. O **basiliximabe** é um anticorpo monoclonal quimérico murino-humano.

Mecanismo de ação. Os mAb anti-CD25 ligam-se ao receptor da IL-2 presente na superfície das células T ativadas. A depleção significativa das células T não parece desempenhar um papel significativo no mecanismo de ação desses mAb. O tratamento com mAb anti-IL-2R resulta na redução relativa da expressão da epítope da cadeia da IL-2R em linfócitos ativados. A cadeia β possa ser hiporregulada pelo anticorpo anti-CD25. O daclizumabe tem uma afinidade um pouco menor, mas uma meia-vida mais longa (20 dias) do que o basiliximabe.

Usos terapêuticos. Os anticorpos monoclonais antirreceptor da IL-2 são utilizados na profilaxia da rejeição aguda dos transplantes em pacientes adultos.

Ensaio clínico indicam que a meia-vida do daclizumabe é de 20 dias, resultando na saturação do IL-2R α dos linfócitos circulantes por até 120 dias após o transplante. O daclizumabe foi administrado em cinco doses (1 mg/kg administrados por via intravenosa durante 15 minutos em 50 a 100 mL de soro fisiológico) começando imediatamente no pré-operatório e subsequentemente em intervalos de duas semanas. O daclizumabe foi utilizado em conjunto com os esquemas imunossupressores de manutenção (ciclosporina, azatioprina e esteroides; ciclosporina e esteroides).

A meia-vida do basiliximabe é de sete dias. Nos experimentos, o basiliximabe foi administrado em uma dose fixa de 20 mg no pré-operatório e nos dias 0 e 4 após o transplante. Esse esquema de basiliximabe saturou IL-2R nos linfócitos circulantes por 25 a 35 dias após o transplante. O basiliximabe foi utilizado com um esquema de manutenção à base de ciclosporina e prednisona e mostrou-se seguro e eficaz quando utilizado em um esquema de manutenção à base de ciclosporina, MMF e prednisona.

Toxicidade. Nenhuma síndrome de liberação das citocinas foi observada, mas reações anafiláticas, distúrbios linfoproliferativos raros e infecções oportunistas podem ocorrer. Nenhuma interação medicamentosa significativa foi descrita.

Alentuzumabe. O alentuzumabe é um mAb humanizado aprovado para utilização no tratamento da leucemia linfocítica crônica. O alvo desse anticorpo é o CD52, uma glicoproteína expressa nos linfócitos, monócitos, macrófagos e células destruidoras naturais; o alentuzumabe causa linfocitólise por induzir a apoptose das células marcadas. Esse agente tem sido utilizado em alguns casos de transplante renal, porque produz depleção prolongada das células B e T e possibilita a redução das doses dos outros fármacos.

REAGENTES ANTI-TNF. O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória que foi implicada na patogenia de várias doenças imunomediadas, intestinais, da pele e das articulações. Várias doenças (artrite reumatoide, doença de Crohn) são associadas a níveis elevados de TNF- α . Consequentemente, inúmeros agentes anti-TNF foram desenvolvidos para o tratamento desses distúrbios.

O **infiximabe** é um anticorpo monoclonal quimérico IgG₁ que contém uma região humana constante e uma região murina variável. Ele se liga com alta afinidade ao TNF- α e evita que a citocina ligue-se a seus receptores. O infiximabe foi aprovado nos EUA para o tratamento dos sinais e sintomas da artrite reumatoide e também é usado em combinação com o metotrexato para pacientes que não apresentam melhora ao tratamento com apenas esse fármaco. O infiximabe também foi aprovado para o tratamento dos sintomas da doença de

Crohn, espondilite ancilosante, psoríase em placas, artrite psoriática e colite ulcerativa. Um em cada seis pacientes tratados com infliximabe desenvolve uma reação à infusão, que se caracteriza por febre, urticária, hipotensão e dispneia 1 a 2 horas após a administração do anticorpo. O desenvolvimento de anticorpos antinucleares e raramente uma síndrome semelhante ao lúpus foram descritos depois do tratamento com infliximabe.

O **etanercepte** é uma proteína de fusão que tem como alvo o TNF- α . O etanercepte contém a porção de acoplamento do ligando de um receptor do TNF- α fundido à porção Fc da IgG₁ humana e liga-se ao TNF- α impedindo que ele interaja com seus receptores. Nos EUA, o etanercepte foi aprovado para o tratamento dos sintomas da artrite reumatoide, espondilite ancilosante, psoríase em placas, artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite psoriática. O etanercepte pode ser utilizado junto com metotrexato nos pacientes que não responderem adequadamente ao tratamento apenas com este último fármaco. Ocorreram reações no local da injeção (ou seja, eritema, prurido, dor ou inchaço).

O **adalimumabe** é outro agente anti-TNF para uso intravenoso. Esse anticorpo monoclonal IgG₁ humano recombinante está aprovado para o tratamento da artrite reumatoide, espondilite ancilosante, doença de Crohn, artrite idiopática juvenil, psoríase em placas e artrite psoriática e colite ulcerativa.

***Toxicidade.** Todos os agentes anti-TNF (ou seja, infliximabe, etanercepte, adalimumabe) aumentam o risco de infecções graves, linfomas e outras neoplasias malignas.* Por exemplo, linfomas de células T hepatoesplênicas fatais foram relatados em pacientes adolescentes e em adultos jovens com doença de Crohn tratados com infliximabe juntamente com azatioprina ou 6-mercaptopurina.

INIBIÇÃO DE IL-1

Os níveis plasmáticos de IL-1 são aumentados em pacientes com inflamação ativa ([Capítulo 34](#)). Além do antagonista do receptor IL-1 (IL-1RA) de ocorrência natural, vários antagonistas dos receptores de IL-1 estão em desenvolvimento e alguns foram aprovados para uso clínico. O **anakinra** é uma forma não glicosilada, recombinante, aprovada pelo FDA de IL-1RA para o tratamento da doença articular na artrite reumatoide. Pode ser usado isoladamente ou em combinação com agentes anti-TNF, como o etanercepte, o infliximabe ou o adalimumabe. O **canacinumabe** é um anticorpo monoclonal IL-1 β aprovado pelo FDA para síndromes periódicas associadas a criopirina (CAPS), um grupo de doenças inflamatórias raras, hereditárias, associadas à superprodução de IL-1, que inclui as síndromes autoinflamatória familiar ao frio e de Muckle-Wells. O

canacinumabe também está sendo avaliado para o uso na doença pulmonar obstrutiva crônica. O **rilonacepte** (IL-1 TRAP) é outro bloqueador de IL-1 (uma proteína de fusão que se liga a IL-1) que agora está sendo avaliado em um estudo de fase 3 para gota. O IL-1 é um mediador inflamatório da dor articular associada a níveis elevados de cristais de ácido úrico.

INIBIÇÃO DO ANTÍGENO 1 ASSOCIADO À FUNÇÃO LINFOCITÁRIA (LFA-1)

Efalizumabe é um mAb IgG₁ humanizado dirigido contra a cadeia CD11a do antígeno 1 associado à função linfocitária (LFA-1). Esse anticorpo liga-se ao LFA-1 e impede a interação do LFA-1 com a molécula de adesão intercelular (ICAM) inibindo assim a aderência, a circulação e a ativação dos linfócitos T. O efalizumabe está aprovado para uso em pacientes com psoríase.

Alefacepte. O alefacepte é uma proteína de fusão humana LFA-3-IgG1. A porção de LFA-3 do alefacepte liga-se ao CD2 nos linfócitos T, bloqueando a interação entre o LFA-3 e CD2 e interferindo na ativação de células T. O alefacepte é aprovado pelo FDA para uso no tratamento da psoríase. O tratamento com alefacepte demonstrou produzir uma redução dependente da dose em células T de memória efetora (CD45, RO+), mas não em células virgens (CD45 RA +).

CÉLULAS B COMO ALVO

A maioria dos avanços em transplantes pode ser atribuída a fármacos destinados a inibir as respostas de células T. Como resultado, a rejeição aguda mediada por células T não representa mais um grande problema, enquanto as respostas mediadas por células B, como a rejeição mediada por anticorpos e outros efeitos de anticorpos doador-específicos, tornaram-se mais evidentes. Assim, vários agentes, tanto os agentes biológicos quanto os de pequenas moléculas com efeitos específicos em células B, estão sendo considerados atualmente para o desenvolvimento em transplantes, como anticorpos monoclonais humanizados para CD20 e inibidores dos dois fatores de ativação de células B BLYS e APRIL e seus respectivos receptores. O belimumabe, um anticorpo monoclonal que visa BLYS, foi recentemente aprovado para uso em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

TOLERÂNCIA

A imunossupressão acarreta riscos intrínsecos de infecções oportunistas e tumores secundários. Por essa razão, o último objetivo das pesquisas com transplante de órgãos e doenças autoimunes é induzir e manter a tolerância imunológica, ou o

estado ativo de não reatividade aos antígenos específicos. Se fosse possível, a tolerância representaria a cura definitiva dos distúrbios descritos anteriormente nesta seção sem os efeitos colaterais das várias modalidades de tratamento imunossupressor. Os inibidores da calcineurina impedem a indução de tolerância em alguns modelos pré-clínicos, mas não em todos. Nesses mesmos modelos, o sirolimo não impede a tolerância e pode até mesmo facilitar a sua indução.

BLOQUEIO COESTIMULATÓRIO. A indução das respostas imunes específicas pelos linfócitos T depende de dois sinais: um estímulo específico do antígeno *via* receptor das células T e um sinal coestimulatório gerado pela interação das moléculas como o CD28 presente nos linfócitos T e CD80 e CD86 encontradas nas células apresentadoras de antígenos (Figura 35-2). A inibição do sinal coestimulatório mostrou induzir tolerância.

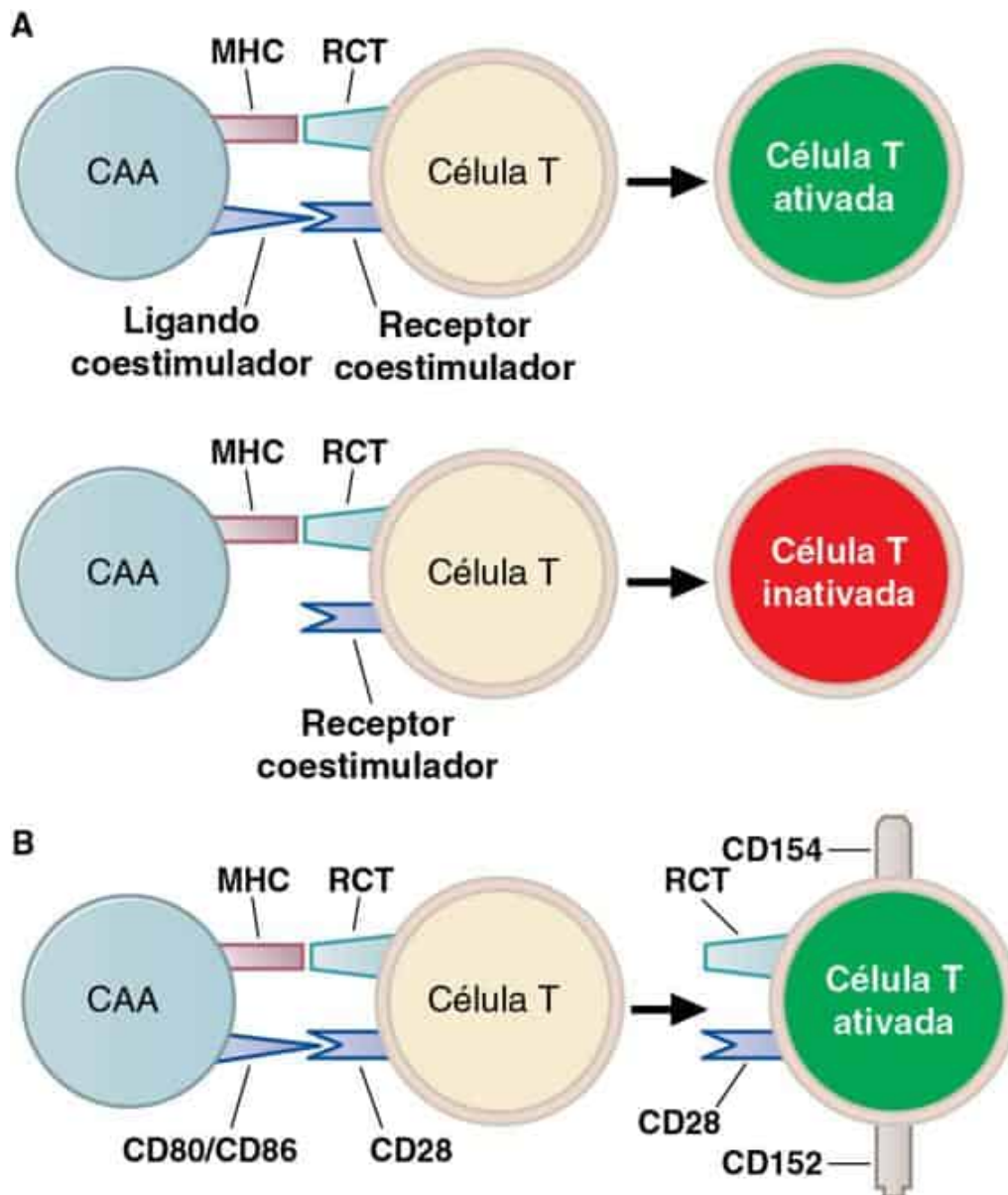


Figura 35-2 Coestimulação. **A.** Dois sinais são necessários à ativação das células T. O sinal 1 é transmitido via receptor das células T (RCT), enquanto o sinal 2 depende de um par coestimulatório formado pelo ligando e seu receptor. Na ausência do sinal 2, o sinal 1 resulta em células T inativadas. **B.** Uma via coestimulatória importante envolve o CD28 presente na célula T e o B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86) encontrados nas células apresentadoras de antígeno (CAA). Depois da ativação da célula T, ela expressa outras moléculas coestimulatórias. O CD152 é o ligando do CD40, que interage com o CD40 para formar um par coestimulador. O CD154 (CTLA4) interage com o CD80 e o CD86 para arrefecer ou infrarregular a resposta imune. Os anticorpos contra CD80, CD86 e CD152 estão sendo avaliados como agentes terapêuticos potenciais. A CTLA4-Ig, uma proteína

quimérica formada por parte da molécula de uma imunoglobulina e parte do CD154, também foi avaliada como agente terapêutico. (Adaptada com autorização de Clayberger C., e Krensky, A.M. *Mechanisms of allograft rejection*. Em: *Immunologic Renal Diseases*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 321-346. <http://lww.com>.)

O **abatacepte** (CTLA4-Ig) é uma proteína de fusão que contém a região de ligação do antígeno 4 associado ao linfócito T (CTLA4) citotóxico, que é um homólogo do CD28, além da região constante da IgG₁ humana. A CTLA4-Ig inibe competitivamente a ligação do CD28 ao CD80 e CD86 e assim a ativação de células T. A CTLA4-Ig é eficaz no tratamento da artrite reumatoide em pacientes resistentes a outros fármacos.

O **belatacepte** (LEA29Y) é uma CTLA4-Ig de segunda geração com duas substituições de aminoácidos. O belatacepte tem maior afinidade com CD80 (duas vezes) e com CD86 (quatro vezes), o que resulta em aumento de 10 vezes a potência *in vitro*, em comparação com a CTLA4-Ig. Estudos pré-clínicos com transplantes renais em primatas não humanos demonstraram que o belatacepte não induziu tolerância, mas prolongou a sobrevida dos enxertos. Devido ao risco de doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPPT), os pacientes negativos para EBV não devem ser tratados com belatacepte. O belatacepte está aprovado como imunossupressor para evitar a rejeição de órgão em transplante renal.

Uma segunda via coestimulatória envolve a interação do CD40 expresso pelas células T ativadas com o ligando do CD40 (CD154) presente nas células B, no endotélio e/ou nas células apresentadoras de antígeno (Figura 35-2). Entre as atividades propostas para o tratamento com anticorpo anti-CD154 está o bloqueio da expressão do B7 induzida pela ativação imune. Dois anticorpos monoclonais anti-CD154 humanizados foram utilizados em experiências clínicas com transplante renal e doenças autoimunes. Entretanto, o desenvolvimento desses anticorpos está suspenso porque houve eventos tromboembólicos associados. Uma abordagem alternativa para bloquear a via CD154-CD40 é desenvolver anticorpos monoclonais contra o CD40. Esses anticorpos estão sendo pesquisados em experimentos no linfoma não Hodgkin, mas provavelmente também são desenvolvidos para autoimunidade e transplantes.

QUIMERISMO COM AS CÉLULAS DO DOADOR. Outra abordagem promissora é a indução de quimerismo (coexistência de células de duas linhas genéticas em um mesmo indivíduo) primeiramente por meio de arrefecimento ou eliminação da função imune do receptor com radiação ionizante, fármacos como a ciclofosfamida

e/ou tratamento com anticorpos e, em seguida, fornecendo uma nova fonte à função imune por meio da transferência adotiva (transfusão) de medula óssea ou células-tronco hematopoiéticas. Com a reconstituição da função imune, o receptor não mais reconhece como “estranhos” os antígenos novos apresentados durante um período crítico. Essa tolerância é duradoura e provavelmente tem menos tendência de ser complicada pelo uso dos inibidores da calcineurina.

ANTÍGENOS. Antígenos específicos induzem tolerância imunológica em modelos pré-clínicos de diabetes melito, artrite e esclerose múltipla. Estudos *in vitro* e pesquisas pré-clínicas *in vivo* demonstraram que é possível inibir seletivamente as respostas imunes aos antígenos específicos, sem a toxicidade associada aos tratamentos imunossupressores. Com essas descobertas, surgiram abordagens promissoras às terapias imunes específicas para tratar grande variedade de distúrbios imunes, desde as doenças autoimunes até a rejeição dos transplantes.

IMUNOESTIMULAÇÃO

Ao contrário dos agentes imunossupressores que inibem a resposta imune na rejeição aos transplantes e na autoimunidade, pesquisadores desenvolveram alguns agentes imunoestimuladores que são aplicáveis às infecções, à imunodeficiência e ao tratamento do câncer.

IMUNOESTIMULADORES

TALIDOMIDA. A talidomida é mais conhecida pelas anomalias congênitas graves e potencialmente fatais que causou quando administrada em gestantes. *A talidomida nunca deve ser utilizada por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento.* Esse fármaco está indicado para o tratamento dos pacientes com eritema nodoso ([Capítulo 56](#)) e mieloma múltiplo. Além disso, tem um *status* de fármaco-órfão para infecções micobacterianas, doença de Crohn, consunção associada ao HIV, sarcoma de Kaposi, lúpus, mielofibrose, neoplasias cerebrais malignas, hanseníase, doença do enxerto *versus* hospedeiro e úlceras aftosas. Seu mecanismo de ação não está claro.

LENALIDOMIDA. A lenalidomida é um análogo da talidomida com propriedades imunomoduladoras e antiangiogênicas. A lenalidomida é aprovada pelo FDA para o tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões. A lenalidomida provoca neutropenia e trombocitopenia significativas, está associada a um risco significativo de trombose venosa profunda e carrega o mesmo risco de teratogenicidade da talidomida (a gravidez deve ser evitada).

BACILO DE CALMETTE-GUÉRIN (BCG). Os bacilos vivos BCG são obtidos de uma cultura viva e atenuada do bacilo *Mycobacterium bovis* da cepa Calmette e Guérin que induz uma reação granulomatosa no local da aplicação. Por mecanismos desconhecidos, esse produto é ativo contra tumores e está indicado para o tratamento e a profilaxia do carcinoma *in situ* da bexiga e para a profilaxia dos tumores papilares primários e recorrentes nos estágios Ta e/ou T1 depois da ressecção transuretral. Entre os efeitos adversos estão hipersensibilidade, choque, calafrios, febre, mal-estar e doença por imunocomplexo.

LEVAMISOL. O levamisol foi sintetizado originalmente como anti-helmíntico, mas parece “restaurar” a função imune deprimida dos linfócitos B e T, dos monócitos e dos macrófagos. A única indicação clínica desse fármaco é no tratamento coadjuvante com 5-fluorouracila depois da ressecção cirúrgica dos pacientes com câncer de colo no estágio C de Duke. Devido a seu risco de agranulocitose fatal, o levamisol foi retirado do mercado nos EUA.

CITOCINAS RECOMBINANTES

INTERFERONS. Embora os interferons (α , β e γ) tenham sido reconhecidas inicialmente por sua atividade antiviral, eles também possuem atividades imunomoduladoras importantes. Os interferons ligam-se a receptores específicos da superfície celular, que iniciam uma série de eventos intracelulares: indução de algumas enzimas, inibição da proliferação celular e potencialização das atividades imunes, inclusive aumento da fagocitose pelos macrófagos e estimulação da citotoxicidade específica pelos linfócitos T.

O **IFN- α -2b recombinante** é obtido da *Escherichia coli* por expressão recombinante. Esse fármaco faz parte de uma família de pequenas proteínas de ocorrência natural (15-27 kDa), que são produzidas e secretadas pelas células em resposta às infecções virais e outros estímulos. O IFN- α -2b está indicado para o tratamento de vários tumores (tricoleucemia, melanoma maligno, linfoma folicular e sarcoma de Kaposi associado à Aids) e para doenças infecciosas, hepatite B crônica e condiloma acuminado. O interferon alfa-2b é fornecido em combinação com a ribavirina para o tratamento da hepatite C crônica dos pacientes com função hepática compensada, que ainda não foram tratados com IFN- α -2b ou que tiveram recidivas depois do tratamento com esse último fármaco. Os efeitos adversos mais comuns depois da administração do IFN- α -2b são sintomas semelhantes aos da gripe. Reações adversas envolvendo o sistema cardiovascular (p. ex., hipotensão, arritmias e raramente miocardiopatia e infarto do miocárdio) e efeitos no SNC (p. ex., depressão, confusão) são menos

frequentes. Todos os interferons α apresentam, nas embalagens, advertências que alertam para a possibilidade de desenvolvimento de hipertensão pulmonar.

O **IFN- γ -1b** é um polipeptídeo recombinante que ativa os fagócitos e induz a produção de metabólitos do oxigênio por essas células, que são tóxicos para alguns microrganismos. Esse fármaco está indicado para reduzir a frequência e a gravidade das infecções associadas à doença granulomatosa crônica e para retardar o tempo da progressão para osteopetrose maligna grave. As reações adversas são febre, cefaleia, erupções, fadiga, distúrbios GI, anorexia, emagrecimento, mialgia e depressão.

O **IFN- β -1a**, uma glicoproteína recombinante com 166 aminoácidos, e o IFN- β -1b, uma proteína recombinante com 165 aminoácidos, têm propriedades antivirais e imunomoduladoras. Esses dois tipos de interferon foram aprovados pelo FDA para o tratamento da EM recidivante com o objetivo de reduzir a frequência das exacerbações clínicas (ver adiante). O mecanismo de ação desses fármacos na EM é desconhecido. Sintomas semelhantes aos da gripe (p. ex., febre, calafrios, mialgia) e reações no local da injeção são os efeitos adversos mais comuns.

INTERLEUCINA-2. A IL-2 recombinante humana (*aldesleucina*; desalanil-1, IL-2 humana serina-125) difere da IL-2 natural porque não é glicosilada, não tem o aminoácido terminal alanina e tem um resíduo de serina substituído pela cisteína na posição 125. A aldesleucina ativa a imunidade celular, com linfocitose, eosinofilia, trombocitopenia e liberação de várias citocinas (p. ex., TNF, IL-1, interferon- γ). A aldesleucina está indicada para o tratamento dos adultos com carcinoma de células renais e melanoma metastático.

A potência dessa preparação é representada em Unidades Internacionais de um ensaio de proliferação dos linfócitos, de forma que 1,1 mg da proteína IL-2 recombinante equivalem a 18 milhões de UI. A administração desse fármaco tem sido associada a efeitos tóxicos cardiovasculares graves resultantes da síndrome do extravasamento capilar, que inclui perda do tônus vascular e extravasamento das proteínas e líquidos plasmáticos para o espaço extravascular. As consequências possíveis são hipotensão, redução da perfusão visceral e morte. O tratamento com aldesleucina também foi associado ao aumento do risco de infecções disseminadas, em razão da depressão das funções dos neutrófilos.

IMUNIZAÇÃO

A *imunização ativa* inclui a estimulação com um antígeno para desenvolver defesas imunológicas diante de uma exposição futura. A *imunização passiva*

envolve a administração de anticorpos pré-formados a um indivíduo que já foi exposto, ou está prestes a ser exposto a um antígeno.

VACINAS. A vacinação, ou imunização ativa, envolve a administração de um antígeno na forma de um microrganismo inteiro e morto (inativado), um microrganismo atenuado (vivo), ou uma proteína, ou um peptídeo específico que faz parte do microrganismo. Em geral, é necessário aplicar doses de reforço, especialmente quando microrganismos mortos são utilizados como imunógenos. Nos EUA, a vacinação reduziu drasticamente ou praticamente eliminou várias infecções significativas como difteria, sarampo, caxumba, coqueluche, rubéola, tétano e infecções por *Haemophilus influenzae* tipo b e pneumococos.

Embora a maioria das vacinas tenha as doenças infecciosas como alvos, uma nova geração de vacinas pode conferir proteção parcial ou total contra cânceres ou doenças autoimunes. Como os linfócitos T são ativados preferencialmente por peptídeos e ligandos coestimulatórios, ambos presentes nas células apresentadoras de antígeno (CAA), uma abordagem à vacinação consiste em imunizar pacientes com CAA que expressam um antígeno tumoral. Vários estudos demonstraram a eficácia das vacinas de DNA em modelos de animais pequenos e grandes com doenças infecciosas e câncer. A vantagem das vacinas de DNA em comparação com a imunização por peptídeos é que as primeiras possibilitam a produção de proteínas inteiras, possibilitando que a seleção determinante ocorra no hospedeiro, sem precisar limitar a imunização aos pacientes que apresentam os alelos HLA específicos. Entretanto, uma questão de segurança relacionada com essa técnica é a possibilidade de incorporação do DNA plasmídico ao genoma do hospedeiro, o que pode suprimir alelos importantes e, desse modo, causar mutações fenotípicas ou carcinogenicidade. Uma última abordagem usada para gerar ou intensificar as respostas imunes contra antígenos específicos consiste em infectar células com vírus recombinantes que codificam o antígeno proteico de interesse.

IMUNOGLOBULINAS. A imunização passiva está indicada quando o indivíduo apresentar deficiência de anticorpos causada por imunodeficiência congênita ou adquirida; quando um indivíduo sob grande risco é exposto a um agente patogênico e não há tempo suficiente para a imunização ativa (p. ex., sarampo, raiva, hepatite B); ou quando uma doença já está presente, mas pode ser atenuada pelos anticorpos passivos (p. ex., botulismo, difteria, tétano). A imunização passiva pode ser realizada com vários produtos diferentes (Quadro 35-2).

QUADRO 35-2

Algumas preparações de imunoglobulinas

NOME GENÉRICO	SINÔNIMOS COMUNS	ORIGEM
Globulina antitimócito	GAT	Coelho
Imunoglobulina intravenosa antitubulismo	IGB-IV	Humano
Imunoglobulina intravenosa anticitomegalovírus	CMV-IGIV	Humano
Imunoglobulina intravenosa anti-hepatite B	IGHB	Humano
Imunoglobulina intramuscular	Gamaglobulina, IgG, IGIM	Humano
Imunoglobulina intravenosa	IGIV	Humano
Imunoglobulina subcutânea	IGSC	Humano
Imunoglobulina linfocítica	ALG, globulina antitimócito (equino), ATG (equino)	Equino
Imunoglobulina antivírus da raiva	IGR	Humano
Imunoglobulina antiRho(D) intramuscular	Rho[D] IGIM	Humano
Imunoglobulina antiRho(D) intravenosa	Rho[D] IGIV	Humano
Imunoglobulina antiRho(D) microdose	Rho[D] IG microdose	Humano
Imunoglobulina antitetânica	IGT	Humano
Imunoglobulina intravenosa antivaccínia	IGVIV	Humano

As imunoglobulinas inespecíficas ou as imunoglobulinas altamente específicas podem ser usadas de acordo com a indicação. A proteção conferida estende-se por 1 a 3 meses. A imunoglobulina é retirada do plasma misturado de vários pacientes adultos por um procedimento de fracionamento com álcool. Esse produto contém basicamente (95%) IgG e está indicado para distúrbios que se caracterizam por deficiência de anticorpos, para exposição às infecções, como a hepatite A e o sarampo, e para doenças imunológicas específicas, como a púrpura trombocitopênica imune e a síndrome de Guillain-Barré. Por outro lado, as imunoglobulinas específicas (“hiperimunes”) diferem das outras preparações de imunoglobulinas porque os doadores são selecionados por seus títulos elevados dos anticorpos desejáveis. As preparações de imunoglobulinas específicas estão disponíveis para hepatite B, raiva, tétano, varicela-zóster, citomegalovírus e vírus

sincicial respiratório. A imunoglobulina Rho(D) é uma globulina hiperimune específica para a profilaxia da doença hemolítica do recém-nascido, que é causada pela incompatibilidade de Rh entre a mãe e o feto. Todos esses produtos derivados do plasma acarretam o risco teórico de transmitir doenças infecciosas.

IMUNOGLOBULINA RHO(D). As preparações comerciais da imunoglobulina Rho(D) (Quadro 35-2) consistem em IgG com altos títulos de anticorpos contra o antígeno Rh(D) da superfície das hemácias. Todos os doadores são cuidadosamente triados para reduzir o risco de transmissão das doenças infecciosas. O fracionamento do plasma é realizado por precipitação com álcool gelado seguida da passagem por um sistema de filtração para vírus. A imunoglobulina Rho(D) liga-se aos antígenos Rho e, dessa forma, impede a sensibilização. As mulheres Rh-negativas podem ser sensibilizadas ao antígeno Rh “estranho” presente nas hemácias transferidas do feto no momento do nascimento, abortamento, gestação ectópica ou qualquer hemorragia transplacentária. Se essas mulheres desenvolverem uma resposta imune primária, haverá produção de anticorpos contra o antígeno Rh, que podem atravessar a placenta e causar danos aos fetos gerados em seguida por destruição das suas hemácias. Essa síndrome, conhecida como doença hemolítica do recém-nascido, pode ser fatal, mas é quase totalmente evitável pela imunização com imunoglobulina Rho(D). A imunoglobulina Rho(D) está indicada sempre que houver suspeita de que as hemácias fetais passaram para a circulação de uma gestante Rh-negativa, a menos que se saiba que o feto também é Rh-negativo. A imunoglobulina é aplicada por via intramuscular. A meia-vida da imunoglobulina na circulação é de cerca de 21 a 29 dias. As reações sistêmicas são extremamente raras; existem casos relatados de mialgia, letargia e choque anafilático.

IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IGIV). As indicações para a utilização da imunoglobulina intravenosa (IGIV) foram ampliadas além do tratamento de reposição para agamaglobulinemia e outras imunodeficiências para incluir várias infecções virais e bacterianas, além de diversas doenças autoimunes e inflamatórias como púrpura trombocitopênica, doença de Kawasaki e distúrbios autoimunes cutâneos, neuromusculares e neurológicos. O mecanismo de ação da IGIV na modulação imune continua praticamente desconhecido.

IMUNOTERAPIA PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E PATOLOGIA. A EM é uma doença inflamatória desmielinizante da substância branca do SNC, que se caracteriza por uma tríade de sintomas patogênicos: infiltração de células mononucleares, desmielinização e

fibrose (gliose). O sistema nervoso periférico não é afetado. A doença pode ser episódica ou progressiva e ocorrer com prevalência crescente a partir do final da adolescência até os 35 anos de idade e, a partir daí, diminuir. A EM é praticamente três vezes mais comuns nas mulheres do que nos homens e ocorre principalmente nas latitudes elevadas das regiões com clima temperado. Estudos epidemiológicos sugeriram a participação de fatores ambientais na patogenia dessa doença; apesar de muitos indícios, a relação com agentes infecciosos ainda não foi demonstrada. Existe uma correlação clara com os fatores genéticos: indivíduos de origem norteyuropeia são mais suscetíveis à EM e estudos realizados com gêmeos e irmãos sugerem um componente genético forte na suscetibilidade à doença.

A EM é uma doença genética complexa na qual diversas variantes alélicas levam à suscetibilidade da doença. A HLA-DR2 está claramente associada ao risco de desenvolvimento de EM. Também existem evidências significativas de um componente autoimune na EM: os pacientes com essa doença apresentam linfócitos T ativados, que reagem contra diversos antígenos da mielina, incluindo-se a proteína básica da mielina (PBM). Além disso, há indícios da existência de autoanticorpos dirigidos contra a glicoproteína da mielina dos oligodendrócitos (PMO) e a PBM, que podem ser eluídos dos tecidos das placas do SNC. Esses anticorpos podem atuar com as células T patogênicas no sentido de produzir parte da patologia celular associada à EM. O resultado neurofisiológico é a alteração da condução (positiva e negativa) pelas fibras mielinizadas do SNC (substância branca do cérebro, tronco cerebral, tratos cerebelares, nervos ópticos e medula espinal); algumas alterações parecem ser decorrentes da exposição dos canais de K^+ dependentes da voltagem, que normalmente são cobertos por mielina.

Os episódios da doença são classificados de acordo com seu tipo e sua gravidade e provavelmente correspondem aos graus específicos de lesão do SNC e aos processos patológicos. Desse modo, os médicos referem-se à EM recidivante-remitente (encontrada em 85% dos pacientes jovens), à EM progressiva secundária (deterioração neurológica progressiva depois de um período longo de doença recidivante-remitente) e à EM progressiva primária (aproximadamente 15% dos pacientes que apresentam deterioração com graus relativamente brandos de inflamação nos estágios iniciais).

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA EM. O Quadro 35-3 resume os tratamentos imunomoduladores atuais para EM. Os tratamentos específicos têm como objetivos debelar os episódios agudos, reduzir as recidivas e exacerbações e retardar a progressão da incapacidade. Os tratamentos inespecíficos visam manter a função e a qualidade de vida. Nos episódios agudos, geralmente são utilizados

glicocorticoides em pulsos (em geral, 1 g/dia de metilprednisolona administrada por via intravenosa durante 3-5 dias). Para os episódios recidivantes-remitentes, as terapias imunomoduladoras foram aprovadas: interferons β -1 [IFN- β -1a, IFN- β -1b] e acetato de glatiramer.

QUADRO 35-3

Tratamento farmacológico para esclerose múltipla

AGENTE TERAPÊUTICO	DOSE (esquema)	INDICAÇÕES	RESULTADOS	MECANISMO DE AÇÃO
IFN- β -1a	Avonex: 30 μ g, IM, semanalmente Rebif: 22 ou 44 μ g, SC, 3 vezes/semana	Tratamento da EMRR	<p>↓ Redução das recidivas em 33%</p> <p>↓ Redução das lesões novas detectadas à RM T2 e do volume das lesões expansivas à T2</p> <p>↓ Redução do número e do volume das lesões detectadas à RM com contraste de gadolínio</p> <p>Retardamento da atrofia cerebral</p>	<p>Atua na barreira hematencefálica interferindo na adesão das células T ao endotélio, por meio da VLA-4 de ligação das células T, ou inibindo a expressão MMP da célula T</p> <p>↓ Redução da ativação das células T por interferência nas moléculas HLA classe II e as moléculas coestimulatórias B7/CD28 e CD40:CD40L</p> <p>Desvio imune do perfil das citocinas de Th2 sobre o perfil da citocina Th1</p>
IFN- β -1b	0,25 mg, SC, em dias alternados após titulação de 6 semanas	Tratamento da EMRR	Iguais aos do IFN- β -1a; ver acima	Iguais ao do IFN- β -1a; acima
Acetato de glatiramer	20 mg, SC, diariamente	Tratamento da EMRR	<p>↓ Redução das recidivas em 33%</p> <p>↓ Redução do número e do volume das lesões detectadas à RM</p>	Induz as células T auxiliares tipo 2 que entram no SNC; medeia a supressão das células expectadoras nos locais da inflamação

			contrastada por gadolínio	
Mitoxantrona	12 mg/m ² , em infusão IV rápida (5 a 15 min) a cada 3 meses	Formas graves da EMRR EMPS	↓ Redução das recidivas em 67% Retarda a progressão na EDSS e no índice de deambulação e diminui a atividade da doença demonstrada pela RM	Intercala o DNA (Capítulo 61) ↓ Suprime as respostas imunes celulares e humorais

EDSS, *Expanded Disability Status Scale*, uma escala para avaliação neurológica da patologia associada à EM. Gd, gadolínio utilizado na RM contrastada para avaliar o número e a dimensão das lesões cerebrais inflamatórias; IFN, interferon; IM, intramuscular; IV, intravenosa; MMP, metaloprotease da matriz; EM, esclerose múltipla; EMRR, EM recidivante-remitente; SC, subcutânea; EMPS, EM progressiva secundária; RM, ressonância magnética.

Polímeros randômicos que contêm aminoácidos comumente utilizados como âncoras do MHC e resíduos de contato do receptor das células T foram propostos como possíveis “LPA (ligandos peptídicos alterados) universais”. O **acetato de glatiramer** (AG) é um polipeptídeo de sequência randômica formado por quatro aminoácidos (alanina [A], lisina [K], glutamato [E] e tirosina [Y]) com comprimento médio de 40 a 100 aminoácidos, liga-se de maneira eficaz às diferentes moléculas MHC classe II DR, mas não se liga às moléculas MHC classe II DQ ou MHC classe I *in vitro*. Em ensaios clínicos, a administração subcutânea do AG aos pacientes com EM recidivante-remitente reduziu a frequência das exacerbações em cerca de 30%. A administração do AG *in vivo* induz as células T CD4⁺ com alta reatividade cruzada, que são alteradas imunologicamente para secretar citocinas Th2 e evitar o aparecimento de novas lesões detectáveis pelo exame de ressonância magnética. Isso representa uma das primeiras aplicações bem-sucedidas de um fármaco que atenua a doença autoimune por alterar os sinais gerados pelo complexo receptor dos linfócitos T.

Para os episódios recidivantes-remitentes e para a EM progressiva secundária, o agente alquilante ciclofosfamida e a **mitoxantrona** são utilizados atualmente pelos pacientes refratários a outros imunomoduladores. Esses fármacos, que são utilizados principalmente na quimioterapia do câncer, produzem efeitos tóxicos significativos ([Capítulo 61](#)). A mitoxantrona geralmente pode ser tolerada apenas até a dose cumulativa entre 100 e 140 mg/m². Entretanto, o FDA recomenda que

a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) seja avaliada antes do início da terapia, antes de cada dose e anualmente após os pacientes terem terminado o tratamento para detectar toxicidade cardíaca de ocorrência tardia.

O anticorpo monoclonal, **natalizumabe**, dirigido contra a molécula de adesão integrina- α_4 , antagoniza as interações com os heterodímeros de integrina que contêm a integrina- α_4 , como a integrina $\alpha_4\beta_1$ expressa na superfície dos linfócitos e monócitos ativados. Uma interação da integrina- $\alpha_4\beta_1$ com a molécula 1 de adesão vascular-celular (VCAM-1) parece ser fundamental à transferência das células T dos tecidos periféricos para o SNC; o bloqueio dessa interação poderia teoricamente inibir as exacerbações da doença. O uso do natalizumabe foi associado ao desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva e a disponibilidade foi limitada a um programa de distribuição especial (TOUCH) administrado pelo fabricante. Os anticorpos monoclonais dirigidos contra o receptor da IL-2 e contra CD52 (**alentuzumabe**) estão sendo estudados em experiências clínicas da fase III.

Cada um dos agentes mencionados tem efeitos colaterais e contraindicações que podem ser limitantes: infecções (para os glicocorticoides), hipersensibilidade e gravidez (para os imunomoduladores) e uso anterior de antraciclina/antracenediona, irradiação do mediastino ou doença cardíaca (mitoxantrona). Com todos esses agentes, quanto mais cedo forem usados, mais eficazes serão na prevenção de recidivas de doenças. O que não se sabe é se qualquer um desses agentes irá evitar ou reduzir o início mais tardio de doença progressiva secundária, que causa a incapacidade mais grave.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*, 12^a edição.

Capítulo 36

Farmacologia pulmonar

Este capítulo discute a farmacoterapia da doença obstrutiva das vias respiratórias, particularmente broncodilatadores, que atuam principalmente na inversão da contração do músculo liso da via respiratória, e fármacos anti-inflamatórios, que suprimem a resposta inflamatória nas vias respiratórias. Este capítulo concentra-se na farmacologia pulmonar de β_2 -agonistas e corticosteroides; a farmacologia básica é apresentada em outra parte ([Capítulos 12 e 42](#)). Este capítulo também discute outros fármacos usados para tratar doenças obstrutivas das vias respiratórias, tais como mucolíticos e estimulantes respiratórios, e abrange o tratamento medicamentoso da tosse, o sintoma respiratório mais comum, bem como os fármacos usados para tratar a hipertensão pulmonar. Os fármacos usados no tratamento de infecções pulmonares, como tuberculose ([Capítulo 56](#)), são cobertos em outros locais.

MECANISMOS DA ASMA

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias respiratórias caracterizada pela ativação de *mastócitos* (geralmente presentes em números aumentados), infiltração de *eosinófilos* e *linfócitos T auxiliares 2* (T_H2) (Figura 36-1). A ativação de mastócitos por alergênicos e estímulos físicos libera mediadores broncoconstritores, como a histamina, leucotrieno D_4 e prostaglandina D_2 , que causam broncoconstrição, vazamento microvascular e exsudação plasmática ([Capítulos 32 e 33](#)). Muitos dos sintomas da asma são causados pela contração do músculo liso das vias respiratórias; portanto, os broncodilatadores são importantes como aliviadores dos sintomas. Não se sabe se o músculo liso das vias

múltiplos mediadores inflamatórios, que também podem surgir de células estruturais. Esses mediadores levam à broncoconstrição, exsudação plasmática e edema, vasodilatação, hipersecreção de muco e ativação de nervos sensoriais. A inflamação crônica leva a alterações estruturais, incluindo fibrose subepitelial (espessamento da membrana basal), hipertrofia do músculo liso das vias respiratórias e hiperplasia, angiogênese e hiperplasia de células secretoras de muco.

A inflamação crônica pode levar a mudanças estruturais nas vias respiratórias, como aumento do número e tamanho das células do músculo liso das vias respiratórias, vasos sanguíneos e células secretoras de muco. Uma característica histológica típica da asma é a deposição de colágeno (fibrose) abaixo da membrana basal do epitélio das vias respiratórias (Figura 36-1).

MECANISMOS DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A DPOC envolve a inflamação do trato respiratório com um padrão que difere da asma. Na DPOC, há uma predominância de *neutrófilos*, *macrófagos* e *linfócitos T citotóxicos* (células Tc1). A inflamação afeta predominantemente as *pequenas vias respiratórias*, resultando em estreitamento progressivo das vias respiratórias pequenas e fibrose (bronquiolite obstrutiva crônica), e destruição do parênquima pulmonar com destruição das paredes alveolares (enfisema) (Figura 36-2). Essas alterações patológicas resultam em fechamento das vias respiratórias na expiração, levando ao aprisionamento do ar e hiperinsuflação, particularmente ao esforço. Isso explica a falta de ar ao esforço e a limitação de exercícios que são sintomas típicos da DPOC.

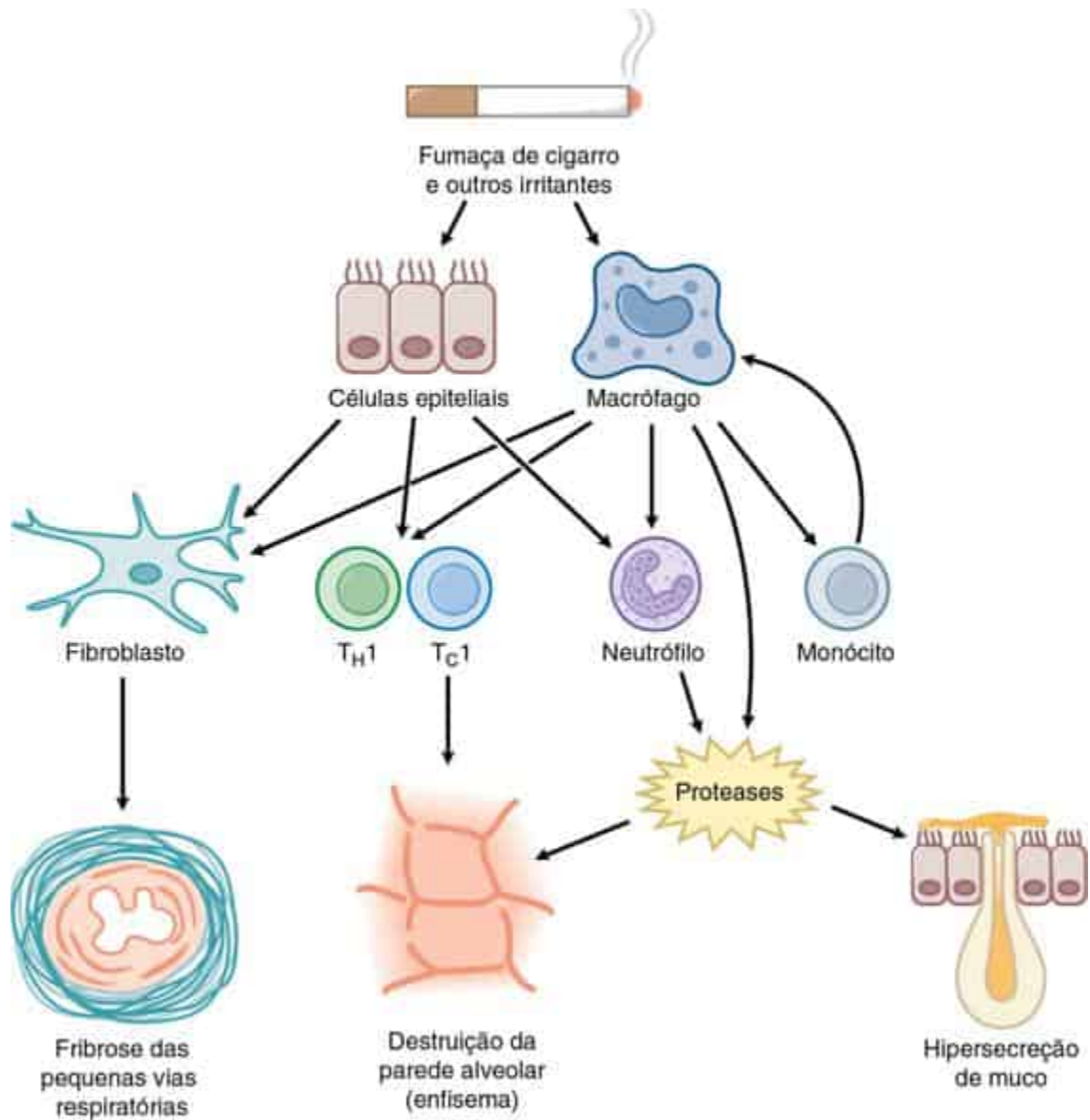


Figura 36-2 *Mecanismos celulares na doença pulmonar obstrutiva crônica.* Fumaça de cigarro e outros irritantes ativam células epiteliais e macrófagos no pulmão liberando mediadores que atraem células inflamatórias circulantes, como monócitos (que se diferenciam dos macrófagos dentro do pulmão), neutrófilos e linfócitos T (células T_H1 e T_C1). Fatores fibrogênicos liberados das células epiteliais e macrófagos levam à fibrose das pequenas vias respiratórias. A liberação de proteases resulta na destruição da parede alveolar (enfisema) e hipersecreção de muco (bronquite crônica).

Os broncodilatadores reduzem o aprisionamento de ar dilatando as vias respiratórias periféricas e são a base do tratamento na DPOC. Ao contrário da asma, a obstrução do fluxo aéreo na DPOC tende a ser progressiva. Um padrão disperso de mediadores e citocinas medeia a inflamação no pulmão periférico dos pacientes com DPOC. Em contraste com a asma, a inflamação em pacientes com DPOC é amplamente resistente a corticosteroides, e atualmente não há tratamentos anti-inflamatórios eficazes para essa doença. Muitos pacientes com DPOC têm manifestações sistêmicas (perda de massa muscular esquelética, perda de peso, depressão, osteoporose, anemia) e doenças comórbidas (doença cardíaca isquêmica, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes). Ainda não se sabe se essas doenças são causadas por transbordamento de mediadores inflamatórios a partir do pulmão ou devido à existência de mecanismos comuns causais (como tabagismo), mas pode ser importante tratar os componentes sistêmicos no tratamento global da DPOC.

VIAS DE DISTRIBUIÇÃO PARA OS PULMÕES

VIA INALATÓRIA

A inalação (Figura 36-3) é o modo preferido de distribuição de muitos fármacos com um efeito direto sobre as vias respiratórias, particularmente para asma e DPOC. A grande vantagem da inalação é a distribuição do fármaco para as vias respiratórias, em doses que sejam eficazes com um risco muito menor de efeitos colaterais sistêmicos. Isso é particularmente importante com o uso de corticosteroides inalados (CSI), o que evita em grande parte os efeitos colaterais sistêmicos. Além disso, broncodilatadores inalatórios têm um início de ação mais rápido do que quando tomados por via oral.

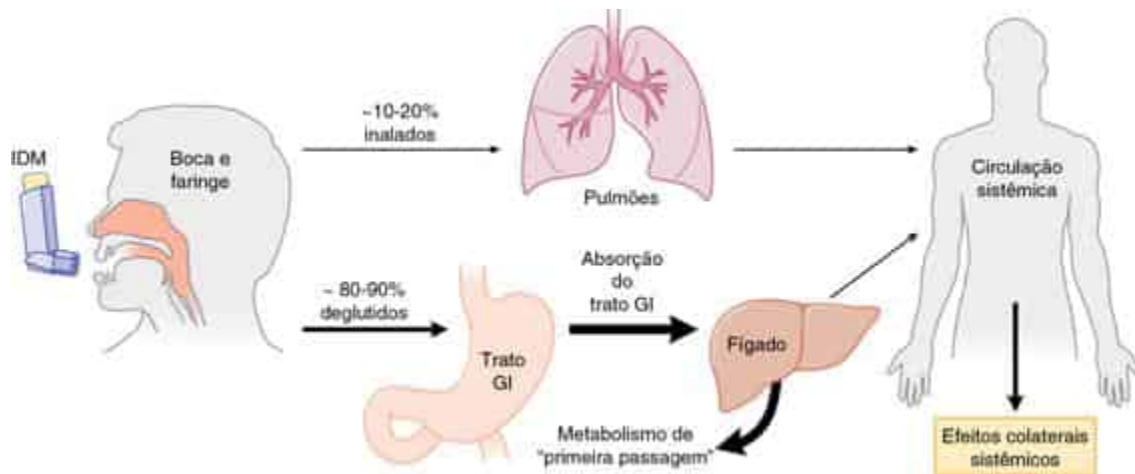


Figura 36-3 *Deposição de fármacos inalatórios* (p. ex., corticosteroides, β_2 -agonistas). A terapia inalatória deposita os fármacos diretamente, mas não exclusivamente, nos pulmões. A distribuição entre pulmões e orofaringe depende principalmente do tamanho da partícula e da eficiência do método de distribuição. A maior parte do material será ingerida e absorvida, entrando na circulação sistêmica após sofrer o efeito de primeira passagem no fígado. Alguns fármacos também serão absorvidos na circulação sistêmica a partir dos pulmões. Uso de um expansor de grande volume reduzirá a quantidade de fármaco depositada na orofaringe, reduzindo assim a quantidade ingerida e absorvida no trato GI, limitando dessa forma os efeitos sistêmicos. IDM, inalador dosimetrado.

TAMANHO DAS PARTÍCULAS. O tamanho das partículas para inalação é de fundamental importância na determinação do local de deposição no trato respiratório. O tamanho ideal das partículas para que elas se fixem nas vias respiratórias é de 2 a 5 μm de diâmetro aerodinâmico médio de massa (MMAD). As partículas maiores fixam-se fora das vias respiratórias superiores, enquanto as partículas menores permanecem suspensas e são, portanto, expiradas. Existe um interesse crescente pela distribuição dos fármacos para as pequenas vias respiratórias, particularmente na DPOC e na asma grave. Isso envolve a distribuição de partículas de fármaco de aproximadamente 1 μm de MMAD, o que agora é possível usando fármacos formulados em propulsor hidrofluoroalcano (HFA).

FARMACOCINÉTICA. Do total de fármaco distribuído, apenas 10 a 20% entram nas vias respiratórias inferiores com um inalador dosimetrado pressurizado convencional. Os fármacos são absorvidos a partir da luz da via respiratória e têm efeitos diretos sobre as células-alvo das vias respiratórias. Os fármacos também podem ser absorvidos pela circulação brônquica e, em seguida, distribuídos para mais vias respiratórias periféricas. Medicamentos com maior peso molecular tendem a ser retidos em maior medida nas vias respiratórias. No entanto, vários fármacos têm maior eficácia terapêutica quando administrados por via inalatória. Uma distribuição pulmonar mais extensa de um fármaco com um MMAD menor aumenta a deposição alveolar e, portanto, é provável que aumente a absorção dos pulmões para a circulação geral resultando em mais efeitos colaterais sistêmicos.

DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO

Inaladores dosimetrados pressurizados (pMDI). Os fármacos são retirados do recipiente com a ajuda de um propulsor, anteriormente com um clorofluorcarbono (Freon), mas agora substituído por um hidrofluoroalcano (HFA), que é “amigo da camada de ozônio”. Esses dispositivos são convenientes, portáteis e normalmente liberam 100 a 400 doses de fármaco.

Câmaras espaçadoras. Dispositivos expansores de grande volume entre o pMDI e o paciente reduzem a velocidade das partículas que entram nas vias respiratórias superiores e o tamanho das partículas, possibilitando a evaporação do líquido propulsor. Isso reduz a quantidade de fármaco que atinge a orofaringe e que é deglutida, e aumenta a proporção de fármaco inalado para as vias respiratórias inferiores. A aplicação das câmaras expansoras é útil na redução da deposição orofaríngea dos CSI e a consequente redução dos efeitos colaterais locais e sistêmicos desses fármacos. Os dispositivos expansores também são úteis no fornecimento de fármacos por via inalatória para as crianças pequenas que não são capazes de usar um pMDI.

Inaladores de pó seco. Os fármacos também podem ser liberados na forma de pó seco usando dispositivos que espalham um pó fino disperso por

turbulência do ar na inalação. Crianças com menos de 7 anos de idade têm dificuldade em usar um inalador de pó seco (IPS). Os IPS foram desenvolvidos para distribuir peptídeos e proteínas, como a insulina, sistemicamente.

Nebulizadores. Dois tipos de nebulizadores estão disponíveis. *Nebulizadores de jato* são movidos por um fluxo de gás (ar ou oxigênio), enquanto os *nebulizadores ultrassônicos* usam um cristal piezoelétrico de vibração rápida e, portanto, não requerem uma fonte de gás comprimido. O fármaco nebulizado pode ser inspirado durante a respiração cíclica, e é possível liberar doses muito mais elevadas de fármaco em comparação com o pMDI. Os nebulizadores são úteis no tratamento de exacerbações agudas de asma e DPOC, para a liberação de fármacos por via inalatória para bebês e crianças com pouca idade e para administrar fármacos, como antibióticos, quando doses relativamente altas devem ser administradas.

VIA ORAL

Os fármacos para o tratamento de doenças pulmonares também podem ser administrados por via oral. A dose oral é muito maior do que a dose inalada necessária para se obter o mesmo efeito (geralmente em uma proporção de aproximadamente 20:1), de maneira que efeitos colaterais sistêmicos são mais comuns. *Quando há uma escolha da via inalatória ou oral de um fármaco (p. ex., β_2 agonista ou corticosteroide), a via inalatória é sempre preferível e a via oral deve ser reservada para os poucos pacientes incapazes de usar inaladores (p. ex., crianças em tenra idade, pacientes com problemas físicos, tais como artrite grave das mãos).* A teofilina é ineficaz por via inalatória, ela deve ser administrada de maneira sistêmica. Os corticosteroides podem ser administrados por via oral para doenças do parênquima pulmonar (p. ex., nas doenças pulmonares intersticiais).

VIA PARENTERAL

A via intravenosa deve ser reservada para distribuição do fármaco no paciente gravemente doente que é incapaz de absorver fármacos pelo

trato gastrointestinal. Os efeitos colaterais geralmente são frequentes devido às altas concentrações plasmáticas.

BRONCODILATADORES

Os fármacos broncodilatadores relaxam o músculo liso das vias respiratórias contraído *in vitro* e causam reversão imediata da obstrução das vias respiratórias na asma *in vivo*. Eles também previnem a broncoconstrição (e assim fornecem broncoproteção). Três classes principais de broncodilatadores estão em uso clínico atualmente:

- *Agonistas β_2 -adrenérgicos (simpatomiméticos);*
- *Teofilina (uma metilxantina);*
- *Agentes anticolinérgicos (antagonistas dos receptores muscarínicos).*

Fármacos como o cromoglicato dissódico, que impedem a broncoconstrição, não têm ação broncodilatadora direta e são ineficazes após ocorrer broncoconstrição. Antileucotrienos (antagonistas dos receptores de leucotrienos e inibidores de 5-lipoxigenase) têm um efeito broncodilatador pequeno em alguns pacientes asmáticos e parecem evitar broncoconstrição. Os corticosteroides, embora melhorem gradualmente a obstrução das vias respiratórias, não têm nenhum efeito direto sobre a contração do músculo liso das vias respiratórias e portanto não são considerados broncodilatadores.

AGONISTAS β_2 -ADRENÉRGICOS

A inalação dos β_2 -agonistas é o tratamento broncodilatador de escolha na asma porque eles são os broncodilatadores mais eficazes e têm efeitos colaterais mínimos quando utilizados corretamente. A farmacologia básica desses agentes (salbutamol, terbutalina, salmeterol, formoterol, indacaterol e compostos relacionados) é apresentada nos [Capítulos 8 e 12](#).

MODO DE AÇÃO

A estimulação agonista dos β_2 -receptores no músculo liso da via respiratória resulta na ativação da via G_s -adenilato-ciclase-AMPc-PKA, resultando em eventos fosforilativos que levam ao relaxamento da musculatura lisa brônquica (Figura 36-4), revertendo com eficácia os eventos estimulados por Ca^{2+} que iniciam a contração.

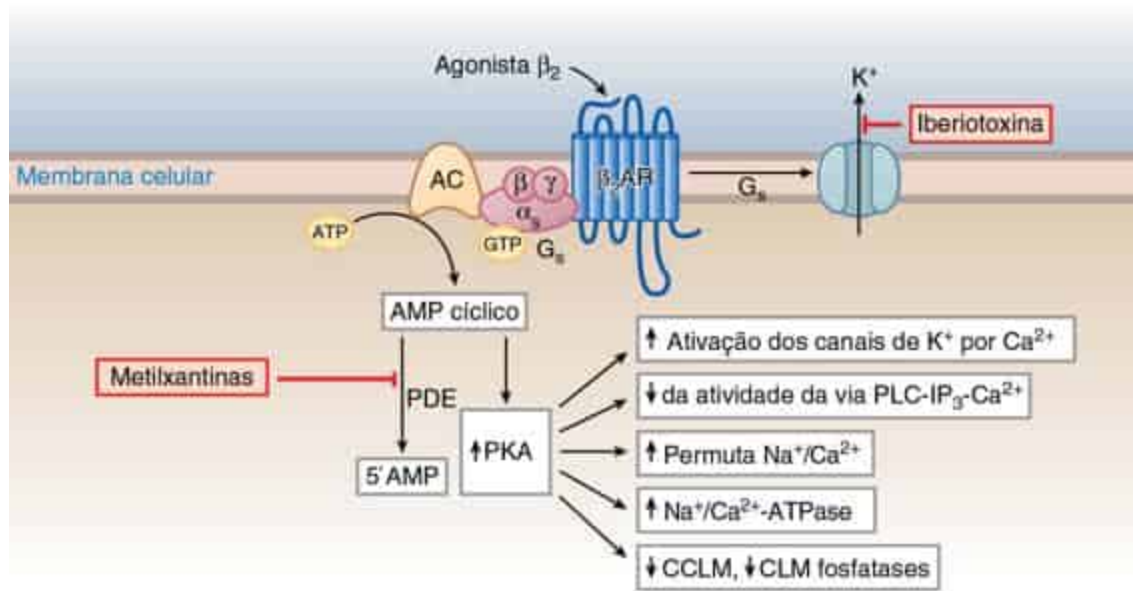


Figura 36-4 Ações moleculares de β_2 -agonistas para induzir o relaxamento das células musculares lisas das vias respiratórias. Um aumento de $[Ca^{2+}]$ inicia contração por ativação de cinase de cadeia leve de miosina (CCLM), aumentando assim o nível de fosforilação das cadeias leves de miosina e aumentando a interação contrátil de actina e miosina. A estimulação de receptores β_2 ativa a via AMP cíclico-PKA e reverte o processo contrátil reduzindo $[Ca^{2+}]$, reduzindo a ativação de CCLM e promovendo a desfosforilação de cadeias leves. O PKA fosforila uma variedade de substratos-alvo, resultando em: abertura de canais de K^+ ativados por Ca^{2+} (K_{Ca}) [que facilita a hiperpolarização], diminuição da hidrólise de fosfoinositida (PI), aumento da troca de Na^+/Ca^{2+} , aumento da atividade de Na^+/Ca^{2+} -ATPase e diminuição da atividade da CCLM e aumento da atividade de CCL. β_2 -receptores também podem acoplar a K_{Ca} via G_s . PDE, fosfodiesterase de nucleotídeo cíclico.

Os β_2 agonistas podem produzir broncodilatação *in vivo* não apenas por meio de uma ação direta no músculo liso respiratório, mas também *indiretamente* por inibir a liberação de mediadores broncoconstritores de células inflamatórias e de neurotransmissores broncoconstritores dos nervos da via respiratória. Esses mecanismos incluem:

- Prevenção da liberação do mediador a partir de mastócitos humanos pulmonares isolados (via receptores β_2).
- Prevenção de vazamento microvascular e, assim, desenvolvimento de edema da mucosa brônquica após exposição a mediadores, como a histamina e o leucotrieno D_4 .
- Aumento da *secreção de muco* das glândulas submucosas e *transporte de íons* por meio do epitélio das vias respiratórias (podem aumentar a depuração mucociliar, reverter a depuração defeituosa encontrada na asma).
- Redução na *neurotransmissão* nas vias respiratórias em nervos colinérgicos humanos por uma ação nos receptores β_2 pré-sinápticos para inibir a liberação de acetilcolina.

Os β_2 -agonistas parecem não ter um efeito inibitório significativo na inflamação *crônica* das vias respiratórias asmáticas, que é suprimido por corticosteroides. Isso pode estar relacionado ao fato de que os efeitos dos β_2 -agonistas nos macrófagos, eosinófilos e linfócitos são rapidamente dessensibilizados.

USO CLÍNICO

β_2 -AGONISTAS DE CURTA AÇÃO. Os β_2 -agonistas inalatórios de curta ação são os broncodilatadores mais amplamente utilizados e eficazes no tratamento da asma devido ao seu antagonismo funcional da broncoconstrição. Esses agentes são eficazes na proteção contra vários desafios, como exercício, ar frio e alergênicos. A inalação é preferível à administração oral porque a inalação pode ser mais eficaz e os efeitos colaterais sistêmicos são menores. *Os β_2 -agonistas inalatórios de curta duração, como salbutamol*, devem ser usados “conforme necessário”*

por sintomas e não em uma base regular no tratamento de asma leve; a maior utilização indica a necessidade de mais terapia anti-inflamatória.

As preparações de liberação lenta (p. ex., salbutamol e bambuterol de liberação lenta) podem ser indicadas na asma noturna; no entanto, esses agentes apresentam risco aumentado de efeitos colaterais. Todos os β_2 -agonistas de curta ação atualmente disponíveis são utilizáveis por inalação e por via oral, têm uma duração de ação semelhante (aproximadamente 3-4 h, menos na asma grave) e efeitos colaterais semelhantes. Os fármacos em uso clínico incluem *salbutamol* (*albuterol*), *levosalbutamol*, *metaproterenol*, *terbutalina* (nos EUA), *fenoterol*, *tulobuterol*, *rimiterol* e *pirbuterol* (em outros países).

β_2 -AGONISTAS INALATÓRIOS DE LONGA AÇÃO. Os β_2 -agonistas inalatórios de longa ação (LABA) *salmeterol*, *formoterol* e *arformoterol* têm uma ação broncodilatadora de mais 12 horas e protegem contra broncoconstrição por um período semelhante. Eles melhoram o controle da asma (quando administrados 2 vezes/dia) em comparação ao tratamento regular com β_2 -agonistas de ação curta (4-6 vezes/dia). O *indacaterol* é um “ultraLABA” tomado uma vez ao dia aprovado para tratamento de DPOC, mas não de asma; sua duração de ação excede aquelas do salmeterol e formoterol.

Na DPOC, LABA são broncodilatadores eficazes que podem ser usados isoladamente ou em combinação com anticolinérgicos ou CEI. Os LABA melhoram os sintomas e a tolerância a exercícios reduzindo tanto o aprisionamento de ar como as exacerbações. Em pacientes com asma, os LABA nunca devem ser usados isoladamente, porque eles não tratam a inflamação crônica subjacente; em vez disso, os LABA devem ser sempre usados em combinação com CEI (de preferência em um inalador com combinação de dose fixa). Os LABA são uma terapia adjuvante eficaz para CEI e são mais eficazes do que aumentar a dose de CEI quando a asma não é controlada com doses baixas. A tolerância ao efeito broncodilatador do formoterol e os efeitos broncoprotetores de formoterol e salmeterol foram demonstrados, mas tem importância clínica discutível. Não foram encontradas diferenças clínicas

significativas entre o salmeterol e o formoterol no tratamento de pacientes com asma grave.

INALADORES COMBINADOS. Os inaladores combinados que contêm um LABA e um corticosteroide (p. ex., fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol) são hoje amplamente utilizados no tratamento da asma e DPOC. Combinar um LABA com um corticosteroide oferece ações sinérgicas complementares. O inalador combinado é mais conveniente para os pacientes, simplifica a terapia e melhora a adesão ao tratamento. Esses inaladores combinados são mais eficazes em pacientes com DPOC do que LABA e CEI isoladamente.

EFEITOS COLATERAIS. Efeitos indesejáveis estão relacionados à dose e são causados pela estimulação de receptores β extrapulmonares (Quadro 36-1 e [Capítulo 12](#)). Os efeitos colaterais não são comuns com a terapia inalada, mas bastante comuns com administração oral ou intravenosa, geralmente apenas após doses sistêmicas grandes. Os β_2 -agonistas inalatórios de curta duração somente devem ser usados sob medida para controle dos sintomas, e com um CEI se eles forem exigidos mais de três vezes por semana. Os LABA somente devem ser usados quando um CEI também é prescrito. Todos os LABA aprovados nos EUA apresentam uma tarja preta com advertência sobre o uso excessivo. Há menos preocupações com a segurança no uso de LABA em pacientes com DPOC.

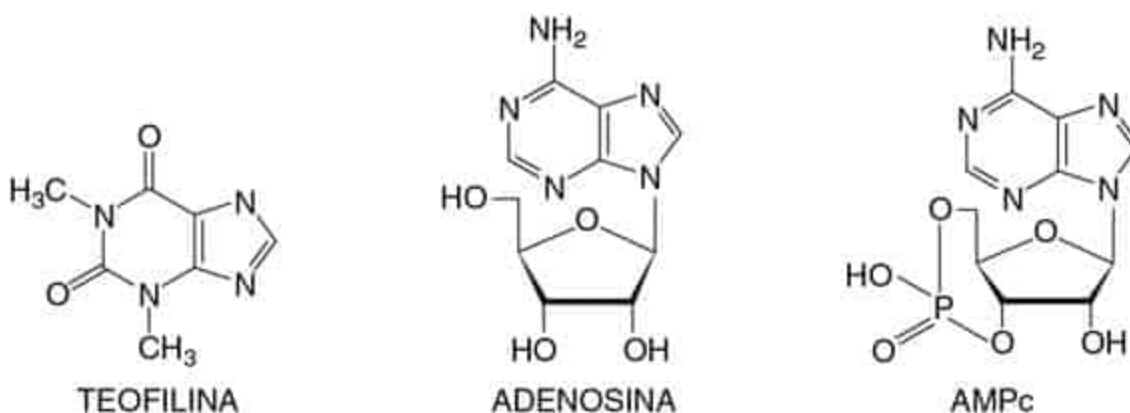
QUADRO 36-1

Efeitos colaterais de β_2 -agonistas

- Tremor muscular (efeito direto sobre os receptores β_2 do músculo esquelético)
- Taquicardia (efeito direto sobre β_2 receptores atriais, efeito reflexo do aumento da vasodilatação periférica via β_2 receptores)
- Hipopotassemia (efeito β_2 direto sobre a captação de K^+ do músculo esquelético)
- Inquietação
- Hipoxemia (aumento do desequilíbrio / causado por reversão da vasoconstrição pulmonar hipóxica)
- Efeitos metabólicos (aumento dos AGL, glicose, piruvato, insulina)

METILXANTINAS

A metilxantina, teofilina, ainda é amplamente utilizada nos países em desenvolvimento devido ao seu preço baixo. No entanto, a frequência de efeitos colaterais e a relativa baixa eficácia da teofilina levaram a uma redução do seu uso em muitos países porque β_2 -agonistas inalatórios são muito mais eficazes como broncodilatadores e CEI têm um maior efeito anti-inflamatório. Em pacientes com asma grave e DPOC ela ainda continua sendo um fármaco muito útil.



MECANISMO DE AÇÃO. Os mecanismos de ação da teofilina ainda são incertos. Além de sua ação broncodilatadora, a teofilina tem muitos efeitos não broncodiladores que podem ser relevantes para seus efeitos na asma e DPOC (Figura 36-5). Vários mecanismos moleculares de ação têm sido propostos:

- *Inibição das fosfodiesterases.* A teofilina é um inibidor de PDE não seletivo. A inibição de PDE e a elevação concomitante de AMPc celular e GMPc provavelmente são responsáveis pela ação broncodilatadora da teofilina (Figura 36-4). As isoenzimas de PDE reconhecidas no relaxamento da musculatura lisa incluem PDE3, PDE4 e PDE5.
- *Antagonismo do receptor de adenosina.* A teofilina antagoniza receptores de adenosina em concentrações terapêuticas. A adenosina causa broncoconstrição nas vias respiratórias de pacientes asmáticos por meio da liberação de histamina e leucotrienos. O antagonismo de

receptores A_1 pode ser responsável por efeitos colaterais graves, como arritmias cardíacas e convulsões.

- *Liberação de interleucina-10.* A IL-10 tem um amplo espectro de efeitos anti-inflamatórios, e há evidências de que sua secreção é reduzida na asma. A liberação de IL-10 é aumentada pela teofilina, e este efeito pode ser mediado por meio da inibição de atividades de PDE.
- *Efeitos sobre a transcrição de genes.* A teofilina impede a translocação do fator de transcrição pró-inflamatório NF- κ B no núcleo, reduzindo potencialmente a expressão de genes inflamatórios na asma e DPOC. No entanto, esses efeitos são observados em altas concentrações e podem ser mediados pela inibição da PDE.
- *Efeitos sobre a apoptose.* A sobrevivência prolongada de granulócitos devido a uma redução da apoptose pode ser importante na perpetuação da inflamação crônica na asma (eosinófilos) e DPOC (neutrófilos). A teofilina promove a apoptose nos eosinófilos e neutrófilos *in vitro*. Esse efeito pode ser mediado pelo antagonismo dos receptores de adenosina A_{2A} . A teofilina também induz apoptose em linfócitos T por meio da inibição da PDE.
- *Ativação de histona desacetilase.* O recrutamento de histona desacetilase 2 (HDAC2) por receptores de glicocorticoides desliga genes inflamatórios. Concentrações terapêuticas de teofilina ativam HDAC, aumentando assim os efeitos anti-inflamatórios de corticosteroides. Este mecanismo parece ser mediado pela inibição da PI3- δ -cinase, que é ativada por estresse oxidativo.

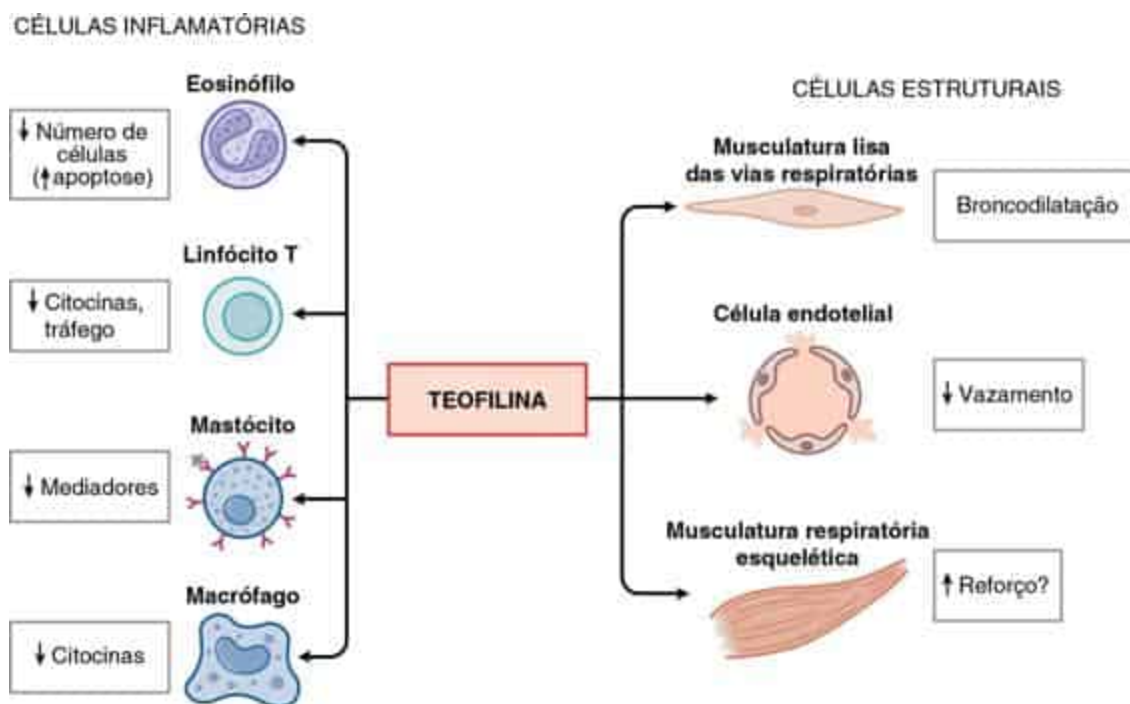


Figura 36-5 A teofilina afeta vários tipos de células nas vias respiratórias.

EFEITOS NÃO BRONCODILADORES. Há evidências crescentes de que a teofilina tem efeitos anti-inflamatórios na asma. Por exemplo, o tratamento oral crônico com teofilina inibe a resposta tardia ao alergênio inalatório e reduz a infiltração de eosinófilos e linfócitos $CD4^+$ nas vias respiratórias após desafio de alergênio. Em pacientes com DPOC, a teofilina reduz o número total e a proporção de neutrófilos no escarro induzido, a concentração de IL-8, e respostas quimiotáticas de neutrófilos. A retirada da teofilina nos pacientes com DPOC resulta em agravamento da doença. A teofilina *in vitro* é capaz de aumentar a capacidade de resposta aos corticosteroides e reverter a resistência a corticosteroides em células de indivíduos com DPOC.

FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO. A teofilina tem efeito antiasma que não os de broncodilatação abaixo de 10 mg/L, de modo que a faixa terapêutica agora é tomada como sendo 5 a 15 mg/L. A dose de teofilina necessária para conferir essas concentrações terapêuticas varia entre os indivíduos, em grande parte devido a diferenças na depuração do

fármaco. Além disso, pode haver diferenças na resposta broncodilatadora à teofilina; e ainda, com broncoconstrição aguda, podem ser necessárias concentrações mais elevadas para produzir broncodilatação. A teofilina é rápida e completamente absorvida, mas existem grandes variações interindividuais na depuração, devido a diferenças no metabolismo hepático. A teofilina é metabolizada no fígado, principalmente por CYP1A2; um grande número de fatores influencia o metabolismo e a depuração da teofilina (Quadro 36-2). Devido a essas variações na depuração, a individualização da dosagem de teofilina é necessária e as concentrações plasmáticas devem ser medidas 4 horas após a última dose com preparações de liberação lenta quando o estado estacionário foi atingido.:

QUADRO 36-2

Fatores que afetam a depuração da teofilina

Aumento da depuração

- Indução enzimática (principalmente CYP1A2) por coadministração de fármacos (p. ex., rifampicina, barbitúricos, etanol)
- Tabagismo (tabaco, maconha) por meio da indução de CYP1A2
- Dieta com alto teor de proteínas, baixo teor de carboidratos
- Carne de churrasco
- Infância

Diminuição da depuração

- Inibição da CYP (cimetidina, eritromicina, ciprofloxacino, alopurinol, fluvoxamina, zileutona, zafirlucaste)
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Doença hepática
- Pneumonia
- Infecção viral e vacinação
- Dieta rica em carboidratos
- Idade avançada

PREPARAÇÕES E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO. A aminofilina *intravenosa* (o sal etilenediamina de teofilina, com melhor solubilidade em pH neutro) é utilizada no tratamento da asma aguda grave, a uma dose recomendada de 6 mg/kg durante 20 a 30 minutos, seguida de uma dose de manutenção de 0,5 mg/kg por hora. Se o paciente já estiver tomando

teofilina, ou existirem quaisquer fatores que reduzam a depuração, essas doses devem ser reduzidas à metade e o nível plasmático verificado com mais frequência. Os comprimidos ou elixir de liberação imediata de teofilina, que são rapidamente absorvidos, conferem oscilações aos níveis plasmáticos e não são recomendados. Várias preparações de liberação contínua fornecem concentrações plasmáticas constantes durante um período de 12 a 24 horas. Tanto a aminofilina como a teofilina de liberação lenta são igualmente eficazes. Para o tratamento contínuo é necessária terapia 2 vezes ao dia (aproximadamente 8 mg/kg 2 vezes/dia).

USO CLÍNICO. Em pacientes com asma aguda, a aminofilina intravenosa é menos eficaz do que a nebulização com β_2 -agonistas e deve, portanto, ser reservada para aqueles pacientes que não respondem ou são intolerantes a β -agonistas. A adição de baixas doses de teofilina a uma dose alta ou baixa de CEI em pacientes que não estão adequadamente controlados proporciona um melhor controle dos sintomas e da função pulmonar do que dobrar a dose de esteroide inalatório. Embora a teofilina seja menos eficaz do que um β_2 -agonista e corticosteroides, uma minoria de pacientes asmáticos parece obter benefício inesperado; mesmo pacientes sob tratamento com esteroides orais podem apresentar uma deterioração da função pulmonar quando a teofilina é retirada. Embora os LABA sejam mais eficazes como terapia adjuvante, a teofilina tem um custo consideravelmente menor quando os custos da medicação são limitantes.

A teofilina ainda é usada como broncodilatador na DPOC, mas anticolinérgicos inalatórios e β_2 agonistas são preferidos. A teofilina tende a ser adicionada a esses broncodilatadores inalatórios em pacientes mais graves e demonstrou conferir melhora clínica adicional quando adicionado a um β_2 -agonista de longa ação.

EFEITOS COLATERAIS. Efeitos indesejáveis da teofilina geralmente estão relacionados com a concentração plasmática e tendem a ocorrer em C_p acima de 15 mg/L. Os efeitos colaterais mais comuns são cefaleia, náuseas e vômitos, desconforto abdominal e inquietação (Quadro 36-3).

Também pode haver aumento da secreção de ácido e diurese. A teofilina pode levar a distúrbios comportamentais e dificuldades de aprendizagem em crianças em idade escolar. Em altas concentrações, as arritmias cardíacas e convulsões podem ocorrer. O uso de baixas doses de teofilina, visando concentrações plasmáticas de 5 a 10 mg/L, em grande parte evita efeitos colaterais e interações medicamentosas.

QUADRO 36-3

Efeitos colaterais da teofilina e seus mecanismos

EFEITO COLATERAL	MECANISMO PROPOSTO
Náuseas e vômitos	Inibição de PDE4
Cefaleias	Inibição de PDE4
Desconforto gástrico	Inibição de PDE4
Diurese	Antagonismo do receptor da adenosina A ₁
Distúrbios comportamentais (?)	?
Arritmias cardíacas	Inibição de PDE3, antagonismo do receptor A ₁
Crises epilépticas	Antagonismo do receptor da adenosina A ₁

ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS ANTIMUSCARÍNICOS

MODO DE AÇÃO

Como antagonistas competitivos de ACh endógena nos receptores muscarínicos, esses agentes inibem o efeito constritor direto sobre o músculo liso brônquico mediado por meio da via M₃-G_q-PLC-IP₃-Ca²⁺ (Capítulos 3 e 9). Sua eficácia decorre do papel desempenhado pelo sistema nervoso parassimpático na regulação do tônus broncomotor. Os efeitos da ACh sobre o sistema respiratório não incluem apenas broncoconstrição, mas também aumento da secreção traqueobrônquica e estimulação dos quimiorreceptores da carótida e dos corpos aórticos. No entanto, uma miríade de mediadores inflamatórios envolvidos na

patogenia da asma e DPOC também pode induzir os componentes da capacidade de resposta muscarínica, tais como $G\alpha_q$ e rho e contribuem para a hiper-reatividade das vias respiratórias. Assim, a contratilidade do músculo liso brônquico e o antagonismo de responsividade muscarínica poderiam ser alvos móveis na asma e DPOC.

USO CLÍNICO. Em pacientes asmáticos, os fármacos anticolinérgicos são menos eficazes como broncodilatadores que os β_2 -agonistas e oferecem proteção menos eficaz contra estímulos provocatórios brônquicos. Os anticolinérgicos são atualmente utilizados como um broncodilatador adicional em pacientes asmáticos não controlados com um LABA. No tratamento agudo e crônico de asma, os fármacos anticolinérgicos podem ter um efeito aditivo com os β_2 -agonistas e devem, portanto, ser considerados quando o controle da asma não é adequado com β_2 -agonistas nebulizados. Na DPOC, os fármacos anticolinérgicos podem ser tão eficazes quanto, ou até mesmo superiores, aos β_2 -agonistas. Seu efeito relativamente maior na DPOC do que na asma pode ser explicado por um efeito inibitório sobre o tônus vagal (Figura 36-6).

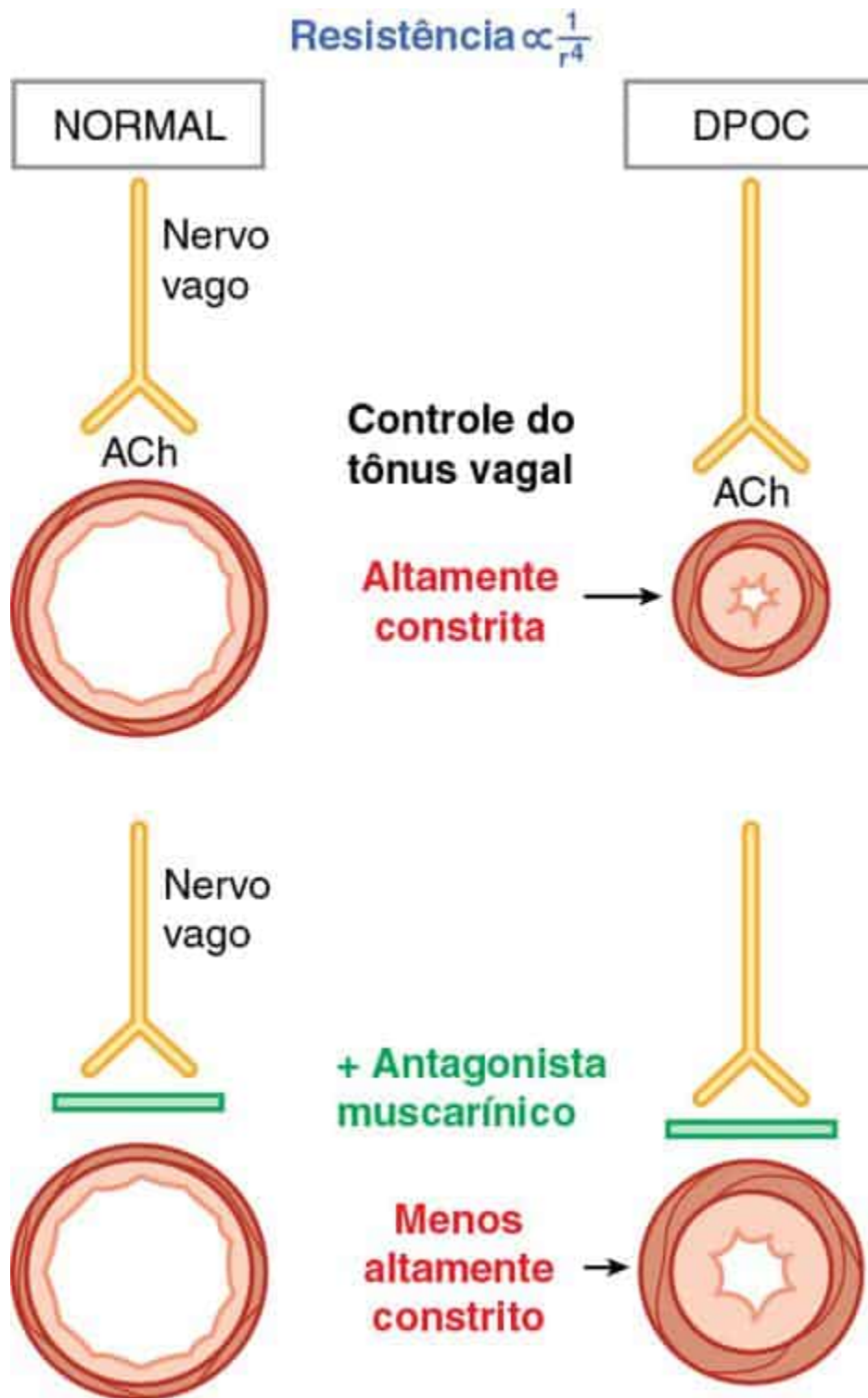


Figura 36-6 Fármacos anticolinérgicos inibem o tônus das vias respiratórias vagalmente mediado, produzindo assim broncodilatação. Esse efeito é pequeno nas vias respiratórias normais, mas é maior nas vias respiratórias de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica

(DPOC), que são estruturalmente estreitas e têm maior resistência ao fluxo de ar porque a resistência das vias respiratórias é inversamente proporcional à quarta potência do raio (r). ACh, acetilcolina.

ESCOLHAS TERAPÊUTICAS. O *brometo de ipratrópio* está disponível como um pIDM e preparação nebulizada. O início da broncodilatação é relativamente lento e é geralmente máximo de 30 a 60 minutos após a inalação, mas pode persistir por 6 a 8 horas. Geralmente é administrado por IDM 3 a 4 vezes/dia, de maneira regular, e não intermitentemente para alívio dos sintomas, tendo em vista seu início de ação lento. O brometo de oxitrópio (não disponível nos EUA) é um broncodilatador anticolinérgico quaternário semelhante ao brometo de ipratrópio. Ele está disponível em doses mais elevadas por inalação e pode, portanto, ter um efeito mais prolongado.

Inaladores de combinação de um anticolinérgico e um β_2 -agonista, como ipratrópio/salbutamol são populares, especialmente entre os pacientes com DPOC. Os efeitos aditivos desses dois fármacos podem proporcionar uma vantagem sobre o aumento da dose de β_2 -agonista em pacientes que têm efeitos colaterais.

O *brometo de tiotrópio* é um fármaco anticolinérgico de ação longa que é adequado para uma dosagem 1 vez/dia como um DPI ou por meio de um dispositivo mininebulizador de névoa suave (não disponível nos EUA). O tiotrópio liga-se a todos os subtipos de receptores muscarínicos, mas dissocia-se muito lentamente dos receptores M_3 e M_1 , conferindo-lhe um grau de seletividade cinética do receptor para esses receptores em comparação aos receptores M_2 , a partir do qual dissocia mais rapidamente. Assim, em comparação com o ipratrópio, o tiotrópio apresenta menor probabilidade de antagonizar a inibição mediada por M_2 da liberação de ACh. É um broncodilatador eficaz em pacientes com DPOC e é mais eficaz do que o ipratrópio quatro vezes ao dia, sem qualquer perda de eficácia durante um período de tratamento de 1 ano. Ao longo de um período de quatro anos, o tiotrópio melhora a função pulmonar e o estado de saúde e reduz as exacerbações e a mortalidade por todas as causas, embora não haja nenhum efeito sobre a progressão

da doença. Consequentemente, o tiotrópio está se tornando o broncodilatador de escolha para pacientes com DPOC.

O *brometo de aclidínio* é um pó inalatório anticolinérgico de longa ação aprovado para tratamento de manutenção de longo prazo de DPOC.

EFEITOS ADVERSOS. Os efeitos colaterais sistêmicos após brometo de ipratrópio e brometo de tiotrópio são incomuns porque há pouca absorção sistêmica. Um efeito indesejado significativo é o *sabor amargo* desagradável do ipratrópio inalado, que pode contribuir para a baixa adesão. O brometo de ipratrópio nebulizado pode precipitar *glaucoma* em pacientes idosos devido a um efeito direto do fármaco nebulizado no olho. Isso pode ser evitado por meio de nebulização com um bocal, em vez de uma máscara facial. Ocasionalmente, pode ocorrer broncoconstrição com brometo de ipratrópio administrado por IDM. O tiotrópio provoca secura da boca em 10 a 15% dos pacientes, mas ela geralmente desaparece durante o tratamento continuado. Ocasionalmente, observa-se retenção urinária em pacientes idosos.

CORTICOSTEROIDES

A introdução de CEI (corticosteroides inalados) revolucionou o tratamento da asma crônica. Pelo fato de a asma ser uma doença inflamatória crônica, os CEI são considerados terapia de primeira linha em todos os pacientes, exceto aqueles com doença mais branda. Em contraste marcante, os CEI são muito menos eficazes em pacientes com DPOC e devem ser utilizados apenas em pacientes com doença grave que têm exacerbações frequentes. Os corticosteroides orais continuam sendo o pilar do tratamento de várias outras doenças pulmonares, como a sarcoidose, doenças pulmonares intersticiais e síndromes pulmonares eosinofílicas ([Capítulo 42](#)).

MECANISMO DE AÇÃO. Provavelmente a ação mais importante do CEI na supressão da inflamação asmática é a inibição da expressão de vários genes inflamatórios nas células epiteliais da via respiratória. Os corticosteroides revertem o efeito de ativação destes fatores de transcrição pró-inflamatórios na acetilação das histonas recrutando

HDAC2 de genes inflamatórios que foram ativadas por meio de acetilação de histonas associadas (ver detalhes moleculares na Figura 36-7). Os corticosteroides têm efeitos inibidores sobre muitas células inflamatórias e estruturais que são ativadas na asma e evitam o recrutamento de células inflamatórias nas vias respiratórias (Figura 36-8). Os esteroides inibem fortemente a formação de citocinas (p. ex., IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, TNF- α e fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos, GM-CSF) que são secretados na asma por linfócitos T, macrófagos e mastócitos.

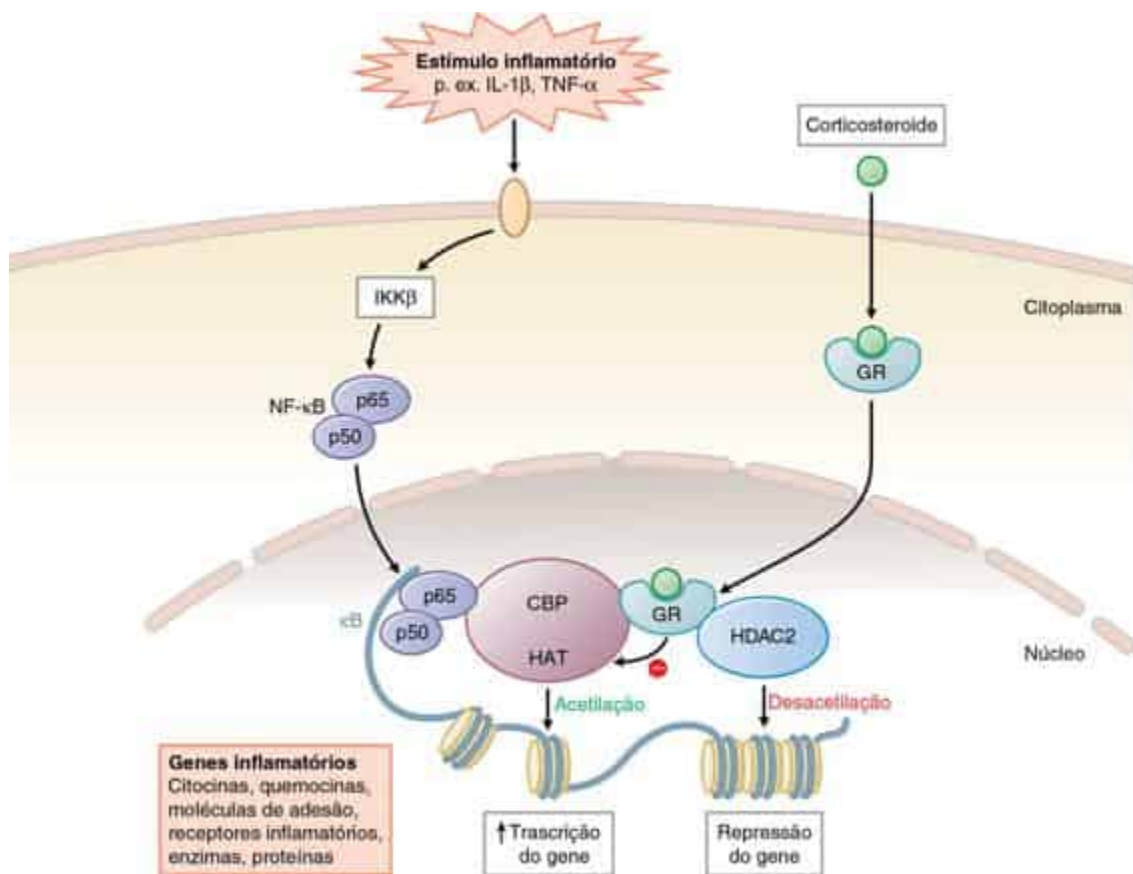


Figura 36-7 *Mecanismo de ação anti-inflamatória dos corticosteroides na asma.* Estímulos inflamatórios ativam a via NF- κ B, levando a um aumento da atividade da histona acetiltransferase (HAT), resultando em acetilação das histonas do núcleo e em aumento da expressão dos genes que codificam múltiplas proteínas inflamatórias. Os corticosteroides, que atuam via receptores citosólicos de glicocorticoides (RG), antagonizam a atividade de HAT de duas maneiras: diretamente e, mais importante, por

meio do recrutamento de histona deacetilase 2 (HDAC2), que inverte a acetilação de histona levando à supressão de genes inflamatórios ativados. CBP, proteína de ligação a CREB.

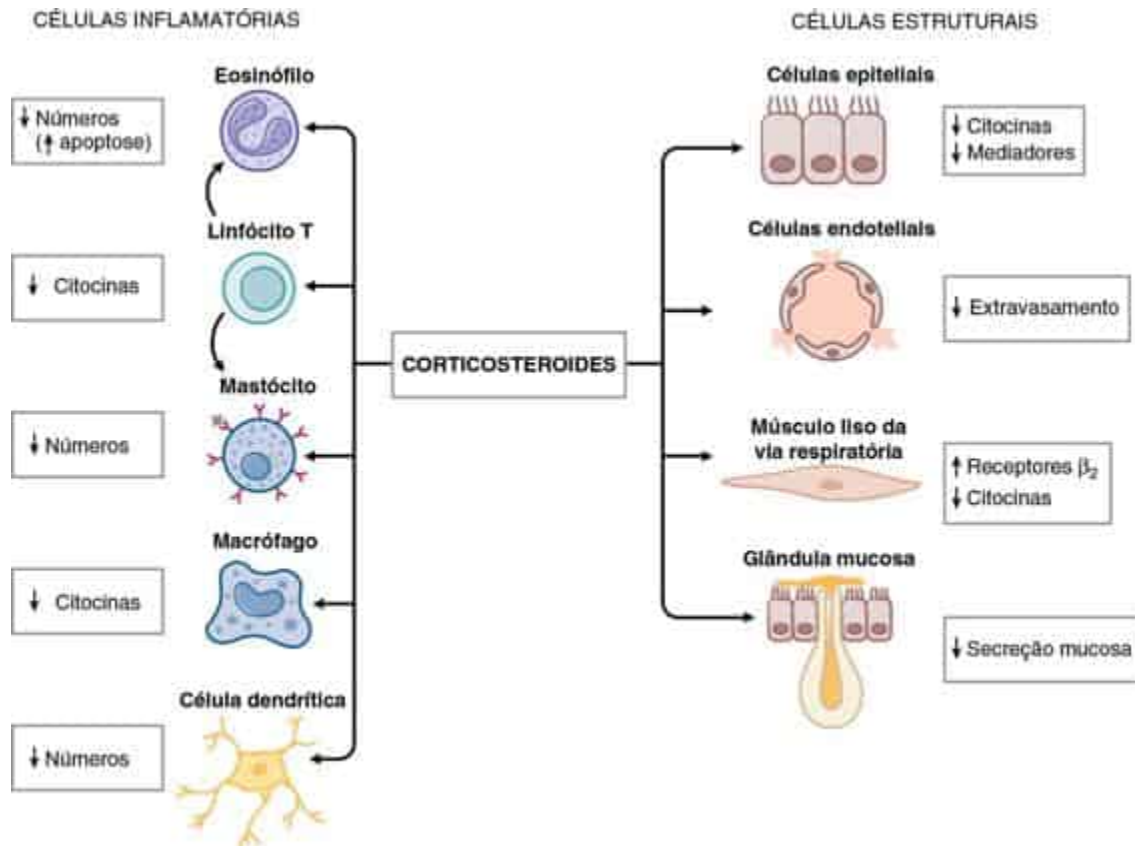


Figura 36-8 Efeito dos corticosteroides sobre células inflamatórias e estruturais nas vias respiratórias.

Os corticosteroides não têm efeito direto sobre as respostas contráteis do músculo liso das vias respiratórias; a melhora na função pulmonar após CEI é presumivelmente causada por um efeito sobre a inflamação crônica das vias respiratórias e hiper-responsividade das vias respiratórias. Uma única dose de CEI não tem efeito sobre a resposta inicial ao alergênio (refletindo sua ausência de efeito sobre a liberação mediadora de mastócitos), mas inibe a resposta tardia (que pode ser causada por um efeito sobre os macrófagos, eosinófilos e edema da parede das vias respiratórias) e também inibe o aumento da hiper-responsividade das vias respiratórias.

Os corticosteroides *suprimem* a inflamação nas vias respiratórias, mas não curam a doença subjacente. Quando os esteroides são retirados há uma recorrência do mesmo grau de hiper-responsividade das vias respiratórias, embora, em pacientes com asma leve, possa levar vários meses para voltar.

EFEITOS SINERGÍSTICOS RECÍPROCOS DOS β_2 -AGONISTAS E CORTICOSTEROIDES. Os esteroides potencializam os efeitos dos β -agonistas no músculo liso dos brônquios e evitam ou reverterem a dessensibilização do receptor β nas vias respiratórias. Em um nível molecular, os corticosteroides aumentam a transcrição do gene do receptor β_2 no pulmão humano *in vitro* e na mucosa respiratória *in vivo* e aumentam a estabilidade de seu RNA mensageiro. Eles também evitam ou reverterem o desacoplamento dos receptores β_2 para G_s . Em sistemas de animais, os corticosteroides evitam a infrarregulação dos receptores β_2 . Os β_2 -agonistas também intensificam a associação dos receptores de glicocorticoides ligados (RG) ao DNA, um efeito demonstrado em macrófagos do escarro de pacientes asmáticos após um CEI e LABA inalado, sugerindo que β_2 agonistas e corticosteroides aumentam os efeitos benéficos uns dos outros no tratamento da asma.

FARMACOCINÉTICA. A farmacocinética dos corticosteroides orais é descrita no [Capítulo 42](#). A farmacocinética dos corticosteroides inalados é importante em relação aos efeitos sistêmicos. A fração de esteroide que é inalada para os pulmões atua localmente na mucosa das vias respiratórias, mas pode ser absorvida a partir das vias respiratórias e da superfície alveolar e atinge a circulação sistêmica. Além disso, a fração de esteroide inalado que é depositada na orofaringe é engolida e absorvida pelo intestino. A fração absorvida pode ser metabolizada no fígado (metabolismo de primeira passagem), antes de atingir a circulação sistêmica (Figura 36-3). O uso de uma câmara expansora reduz a deposição orofaríngea e, portanto, reduz a absorção sistêmica do CEI. O dipropionato de beclometasona e a ciclesonida são pró-fármacos que liberam o corticosteroide ativo após o grupo éster ser clivado por esterases no pulmão. A ciclesonida está disponível como um IDM para a

asma e como um *spray* nasal para rinite alérgica. A budesonida e o propionato de fluticasona têm um maior metabolismo de primeira passagem do que o dipropionato de beclometasona e, portanto, menor probabilidade de produzir efeitos sistêmicos em altas doses inaladas.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E DOSAGEM

CORTICOSTEROIDES INALADOS NA ASMA. Os corticosteroides inalados são recomendados como terapia de primeira linha para todos os pacientes com asma persistente. Eles devem ser iniciados em qualquer paciente que precisa usar um β_2 agonista inalatório para controle dos sintomas mais de duas vezes por semana.

A maior parte dos benefícios deriva de doses inferiores a 400 μg de dipropionato de beclometasona ou equivalente. Entretanto, alguns pacientes (com relativa resistência ao corticosteroide) podem beneficiar-se de doses mais elevadas (até 2.000 $\mu\text{g}/\text{dia}$). Para a maioria dos pacientes, o CEI deve ser usado 2 vezes/dia, um esquema que melhora a adesão ao tratamento após o controle da asma ser atingido (o que pode requerer uma dosagem quatro vezes ao dia inicialmente ou um curso de esteroides por via oral, caso os sintomas sejam graves). Uma administração de uma vez ao dia de alguns esteroides (p. ex., budesonida, mometasona e ciclesonida) é eficaz quando doses de 400 μg ou menos são necessárias. Se uma dose superior a 800 $\mu\text{g}/\text{dia}$ via IDMp é usada, um dispositivo expansor deve ser empregado para reduzir o risco de efeitos colaterais da orofaringe. O CEI pode ser usado em crianças da mesma forma que em adultos.

CORTICOSTEROIDES INALADOS NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Os pacientes com DPOC ocasionalmente respondem aos esteroides, e esses pacientes são propensos a ter asma concomitante. Os corticosteroides não parecem ter qualquer efeito anti-inflamatório importante na DPOC; parece haver um mecanismo de resistência ativo, que pode ser explicado pela atividade deficiente do HDAC2 como resultado do estresse oxidativo. Os pacientes com fibrose cística, que

envolve inflamação das vias respiratórias, também são resistentes a altas doses de CEI.

ESTEROIDES SISTÊMICOS. Os esteroides intravenosos são indicados na asma aguda se a função pulmonar for prevista em menos de 30% e em pacientes que não apresentem melhora significativa com nebulização com β_2 -agonista. A hidrocortisona é o esteroide de escolha porque tem o início mais rápido (5-6 h após a administração), comparado com 8 horas com prednisolona.

É comum administrar hidrocortisona 4 mg/kg inicialmente, seguido por uma dose de manutenção de 3 mg/kg a cada 6 horas. A prednisolona oral (40-60 mg) tem um efeito semelhante à hidrocortisona intravenosa. A prednisolona e a prednisona são os esteroides orais mais comumente utilizados. A dose de manutenção usual é de aproximadamente 10 a 15 mg/dia. Os esteroides orais geralmente são administrados em uma única dose pela manhã, porque esta coincide com o aumento diurno normal do cortisol no plasma e produz uma menor supressão suprarrenal do que se for administrada em doses divididas ou à noite.

Efeitos adversos. Os corticosteroides inibem a secreção de ACTH e cortisol por um efeito de retroalimentação negativo sobre a glândula hipofisária (Capítulo 42). A supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal (HPA) depende da dose e geralmente ocorre apenas com doses de prednisona superiores a 7,5 a 10 mg/dia. Supressão significativa, após cursos de curta duração de corticoterapia, geralmente não é um problema. *Doses de esteroides após terapia oral prolongada devem ser reduzidas lentamente.* Os sintomas de “síndrome de abstinência de esteroides” incluem cansaço, dores musculoesqueléticas e, ocasionalmente, febre. A supressão de HPA com esteroides inalados geralmente é observada apenas quando a dose diária inalada excede 2.000 μ g de dipropionato de beclometasona ou seu equivalente por dia.

Os efeitos colaterais da terapia a longo prazo com corticosteroide oral incluem a retenção de líquidos, aumento do apetite, ganho de peso, osteoporose, fragilidade capilar, hipertensão, úlcera péptica, diabetes, catarata e psicose. Sua frequência tende a aumentar com a idade.

Reações adversas muito ocasionais (como anafilaxia) a hidrocortisona intravenosa foram descritas, particularmente em pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalicílico.

Os CEI podem ter *efeitos colaterais locais* devido à deposição de esteroide inalado na orofaringe. O problema mais comum é a rouquidão e fraqueza da voz (disfonia) devido à atrofia das pregas vocais após deposição laríngea de esteroide, que pode ocorrer em até 40% dos pacientes e é observada particularmente por pacientes que precisam usar suas vozes durante o trabalho (palestrantes, professores e cantores). A irritação da garganta e tosse após inalação são comuns com IDM e parecem ser causadas por aditivos, porque esses problemas geralmente não são observados se o paciente mudar para um IPS. A candidíase orofaríngea ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes. Evidências crescentes sugerem que altas doses de CEI aumentam o risco de pneumonia em pacientes com DPOC que estão sob tratamento com doses altas de propionato de fluticasona. A incidência de *efeitos colaterais sistêmicos* após CEI é uma consideração importante, particularmente em crianças (Quadro 36-4). A supressão suprarrenal ocorreu apenas com doses inaladas superiores a 1.500 a 2.000 µg/dia, possivelmente menos. É importante reduzir a probabilidade de efeitos sistêmicos utilizando a menor dose de esteroide inalado necessária para controlar a asma, e pelo uso de um expansor de grande volume para reduzir a deposição orofaríngea.

QUADRO 36-4

Efeitos colaterais dos corticosteroides inalatórios

Efeitos colaterais locais

Disfonia, candidíase orofaríngea, tosse

Efeitos colaterais sistêmicos

Supressão e insuficiência suprarrenais, supressão do crescimento

Hematomas, osteoporose, catarata, glaucoma, pneumonia

Anormalidades metabólicas (glicose, insulina, triglicerídeos)

Distúrbios psiquiátricos (euforia, depressão)

Escolhas terapêuticas. Inúmeros CEI estão agora disponíveis, incluindo dipropionato de beclometasona, triancinolona, flunisolida, budesonida, *hemidrato* de fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de mometasona e ciclesonida. Todos são igualmente eficazes como fármacos antiasmáticos, mas existem diferenças em sua farmacocinética: budesonida, fluticasona, mometasona e ciclesonida têm uma menor biodisponibilidade oral do que o dipropionato de beclometasona porque estão sujeitos ao maior metabolismo hepático de primeira passagem; isso resulta em absorção sistêmica reduzida e, portanto, redução dos efeitos adversos. A ciclesonida é outra escolha; é um pró-fármaco que é convertido em metabólito ativo por esterases no pulmão, dando-lhe uma baixa biodisponibilidade oral e alto índice terapêutico.

CROMONAS

O cromoglicato dissódico (cromolina sódica) é um derivado do khellin, um fitoterápico egípcio. Um fármaco estruturalmente relacionado, *nedocromil* sódico, foi posteriormente desenvolvido. O uso de cromoglicato dissódico caiu acentuadamente com a utilização mais generalizada dos CEI mais eficazes.

ANTAGONISTAS MEDIADORES

Tanto os anti-histamínicos H_1 como os antileucotrienos têm sido aplicados para a doença das vias respiratórias, mas seu benefício adicional sobre β_2 -agonistas e corticosteroides é leve.

ANTI-HISTAMÍNICOS. A histamina imita muitas das características da asma e é liberada de mastócitos nas respostas asmáticas agudas, sugerindo que os anti-histamínicos podem ser úteis no tratamento da asma. Há pouca evidência de que os antagonistas dos receptores de histamina H_1 forneçam qualquer benefício clínico útil, como demonstrado por uma metanálise. Os anti-histamínicos mais recentes, como a cetirizina e a azelastina, têm alguns efeitos benéficos, mas isso pode não estar relacionado com o antagonismo do receptor H_1 .

ANTILEUCOTRIENOS. Há evidências consideráveis de que os cisteinil-leucotrienos (LT) são produzidos na asma e que eles têm efeitos potentes sobre a função das vias respiratórias, induzindo broncoconstrição, hiper-responsividade das vias respiratórias, exsudação do plasma, secreção de muco e inflamação eosinofílica (Figura 36-9; [Capítulo 33](#)). Esses dados motivaram o desenvolvimento de inibidores da enzima 5'-lipoxigenase (5-LO) (dos quais a zileutona é o único fármaco comercializado) e vários antagonistas do receptor cis-LT₁, incluindo o montelukaste, zafirlucaste e pranlucaste.

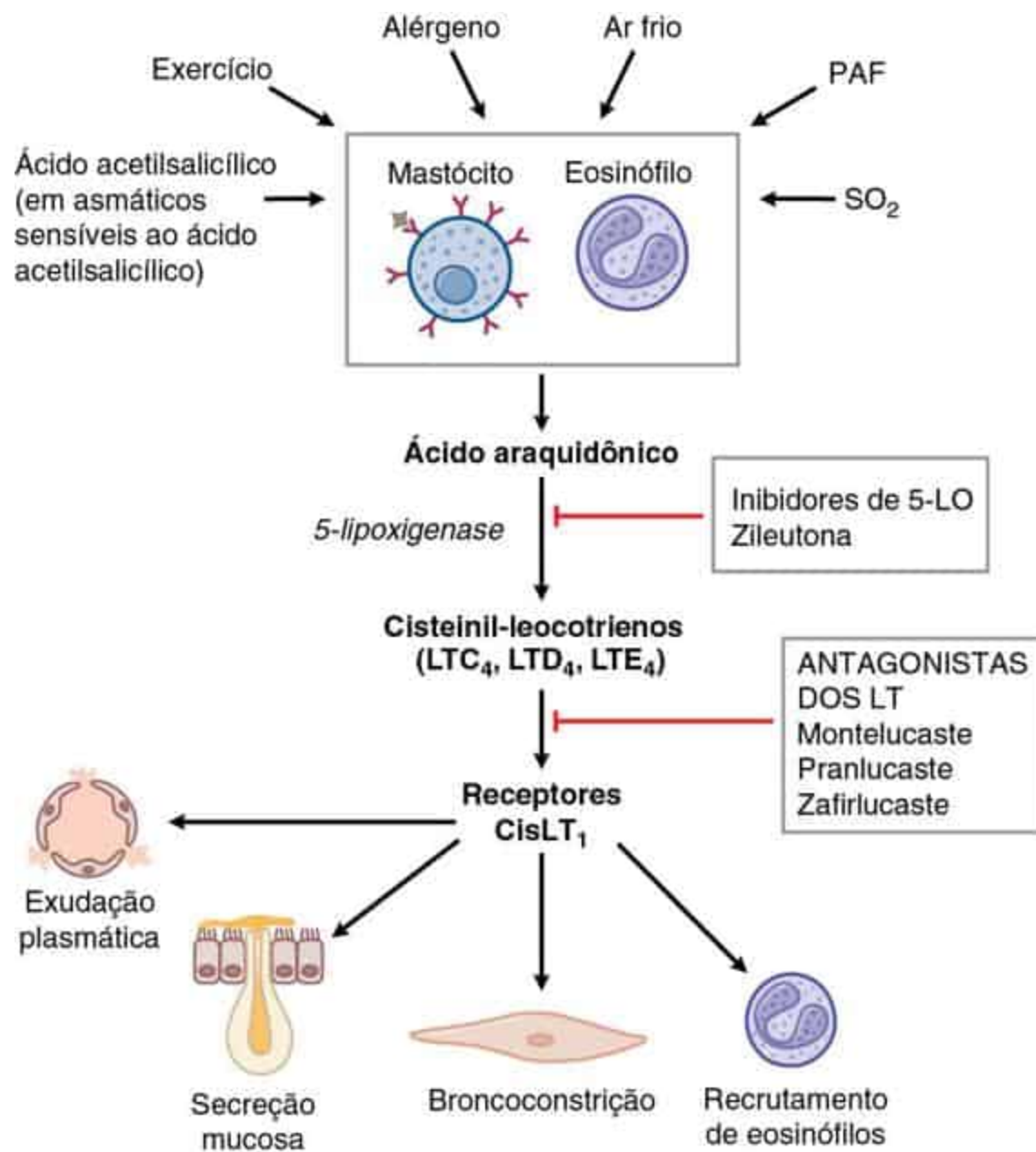


Figura 36-9 Efeitos dos cisteinil-leucotrienos nas vias respiratórias e sua inibição por antileucotrienos. 5-LO, 5'-lipoxigenase; LT, leucotrieno, PAF, fator de ativação plaquetária.

Estudos clínicos. Em pacientes com asma branda a moderada, os antileucotrienos causam uma melhora significativa na função pulmonar e nos sintomas da asma, com uma redução no uso de β_2 -agonistas inalatórios de resgate. No entanto, os antileucotrienos são

consideravelmente menos eficazes do que os corticosteroides inalados no tratamento da asma leve e não podem ser considerados tratamento de primeira escolha. Os antileucotrienos são indicados como terapia adjuvante em pacientes que não estão bem controlados sob tratamento com CEI. O benefício adicional é pequeno e menos eficaz do que a adição de um LABA.

Os antileucotrienos são eficazes na prevenção de asma induzida por esforço, com eficácia semelhante à dos LABA. Os antileucotrienos parecem atuar principalmente como fármacos antibroncoconstritores e eles são claramente menos amplamente eficazes do que os β_2 -agonistas porque antagonizam apenas um dos vários mediadores broncoconstritores. Os antagonistas do receptor cis-LT_1 não têm um papel no tratamento da DPOC.

Efeitos adversos. Zileutona, zafirlucaste e montelucaste são associados a casos raros de disfunção hepática, assim, as enzimas associadas ao fígado devem ser monitoradas. Vários casos de síndrome de Churg-Strauss foram associados ao uso de zafirlucaste e montelucaste.

TERAPIAS IMUNOMODULADORAS

TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA

A terapia imunossupressora (p. ex., metotrexato, ciclosporina A, ouro, imunoglobulina intravenosa) tem sido considerada na asma quando outros tratamentos não surtiram efeito ou para diminuir a dose oral necessária de esteroides. No entanto, tratamentos imunossupressores são menos eficazes e têm maior propensão a efeitos colaterais do que os corticosteroides orais.

TERAPIA COM ANTIRRECEPTOR IgE

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a ligação da IgE aos receptores de IgE de alta afinidade ($\text{Fc}\epsilon\text{R1}$) nos mastócitos e, assim, impede sua ativação por alérgenos (Figura 36-10). Também bloqueia a ligação de IgE aos receptores de IgE de baixa afinidade ($\text{Fc}\epsilon\text{RII}$, CD23) em outras células inflamatórias, incluindo linfócitos T e B, macrófagos e, possivelmente, eosinófilos, para inibir a

inflamação crônica. O omalizumabe também reduz os níveis de IgE circulante.

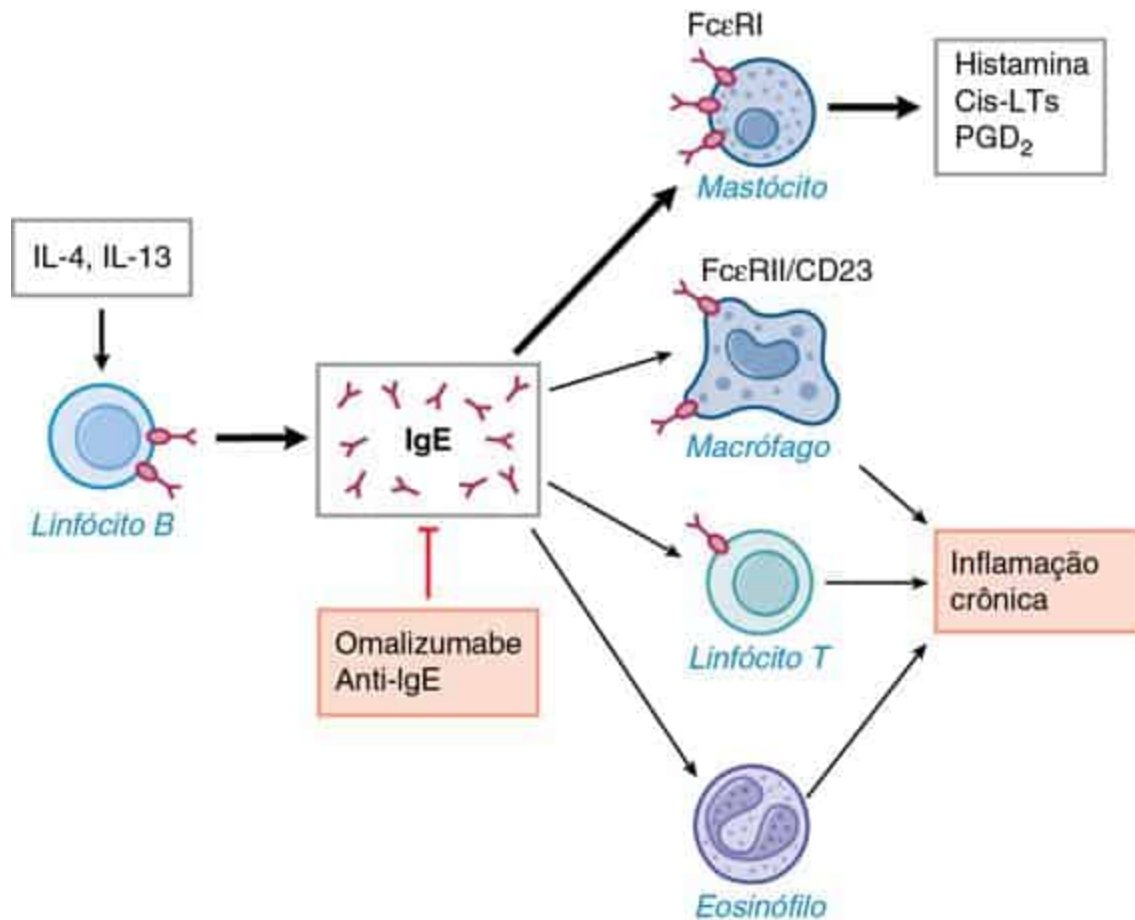


Figura 36-10 *Imunoglobulina (Ig) E desempenha um papel central nas doenças alérgicas. O bloqueio de IgE usando um anticorpo, como o omalizumabe, é uma abordagem terapêutica racional. O IgE pode ativar receptores de alta afinidade (FcεRI) em mastócitos, bem como receptores de baixa afinidade (FcεRII, CD23) em outras células inflamatórias. O omalizumabe impede essas interações e a inflamação resultante. Cis-LT, cisteinil-leucotrienos; IL, interleucina; PG, prostaglandina.*

Uso Clínico. O omalizumabe é usado para o tratamento de pacientes com asma grave. O anticorpo é administrado por injeção subcutânea a cada 2 a 4 semanas, e a dose é determinada pelo título de IgE circulante. O omalizumabe reduz a necessidade de corticosteroides orais e inalatórios e reduz acentuadamente as exacerbações da asma. Por causa de seu

custo muito elevado, esse tratamento geralmente é usado apenas em pacientes com asma muito grave que não estão bem controlados, mesmo sob tratamento com corticosteroides orais e em pacientes com rinite alérgica concomitante muito grave. O principal efeito colateral do omalizumabe é uma resposta anafilática, que é incomum (< 0,1%).

MUCORREGULADORES

A hipersecreção de muco ocorre na bronquite crônica, DPOC, fibrose cística e asma. Na bronquite crônica, a hipersecreção de muco está relacionada à irritação crônica por fumaça de cigarro e pode envolver mecanismos neurais e a ativação de neutrófilos para liberar enzimas como a elastase de neutrófilos e proteinase-3 que têm poderosos efeitos estimulantes na secreção de muco. A quimase derivada de mastócitos também é um potente secretagogo de muco. Os fármacos anticolinérgicos sistêmicos parecem reduzir a depuração mucociliar, mas esta não é observada com brometo de ipratrópio ou brometo de tiotrópio, presumivelmente refletindo sua absorção precária pelo trato respiratório. Os β_2 -agonistas aumentam a produção de muco e a depuração mucociliar. Pelo fato da inflamação levar à hipersecreção de muco, os tratamentos anti-inflamatórios devem reduzir a hipersecreção de muco; os CEI são muito eficazes na redução da produção de muco aumentada na asma.

Os nervos sensoriais e neuropeptídeos são importantes nas atividades secretoras da glândula submucosa e de células caliciformes (mais notáveis nas vias respiratórias periféricas). Os opioides e abridores de canais de K^+ inibem a secreção de muco mediada via liberação de neuropeptídeos sensoriais; no futuro os opioides de ação periférica podem ser desenvolvidos para controlar a hipersecreção de muco decorrente de irritantes.

ANTITUSSÍGENOS

Sempre que possível, trate a causa subjacente, não a tosse.

As infecções virais do trato respiratório superior são a causa mais comum de tosse; a tosse pós-viral geralmente é autolimitada e comumente medicada pelo paciente. Pelo fato de a tosse ser um reflexo defensivo, a sua supressão pode ser inadequada em infecções bacterianas pulmonares. Antes do tratamento com antitussígenos, é importante identificar os mecanismos causais subjacentes que podem necessitar de terapia. A asma comumente apresenta-se como tosse, e a tosse em geral irá responder ao CEI. Uma síndrome caracterizada por tosse, em associação com eosinofilia no escarro, mas sem hiper-responsividade das vias respiratórias e a chamada *bronquite eosinofílica* também responde a CEI. A tosse não asmática não responde a CEI, mas às vezes responde à terapia anticolinérgica. A tosse associada a gotejamento pós-nasal de sinusite responde aos antibióticos (se tal se justificar), descongestionantes nasais e esteroides intranasais. A tosse associada a inibidores da ECA (em aproximadamente 15% dos pacientes tratados) responde à redução da dose ou à retirada do fármaco e substituição de um antagonista do receptor AT_1 ([Capítulo 26](#)). O refluxo gastresofágico é uma causa comum de tosse por um mecanismo reflexo e, ocasionalmente, como resultado da aspiração ácida para os pulmões. Essa tosse pode responder à supressão de ácido gástrico com um antagonista dos receptores H_2 ou um inibidor de bomba de prótons ([Capítulo 45](#)). Alguns pacientes tem uma tosse crônica sem causa aparente, e essa tosse crônica idiopática pode ser causada por hiperestesia neural sensorial das vias respiratórias.

OPIÁCEOS. Os opiáceos possuem um mecanismo central de ação sobre os receptores opioides μ no centro medular da tosse, mas há alguma evidência de que eles podem ter ação periférica adicional sobre receptores da tosse nas vias respiratórias proximais. A codeína e a folcodina (não disponível nos EUA) são comumente usadas, mas há pouca evidência de que elas são clinicamente eficazes, especialmente na presença de tosse pós-viral; além disso, eles estão associados à sedação e à constipação. A morfina e a metadona são eficazes, mas indicadas apenas para a tosse intratável associada a carcinoma brônquico.

DEXTROMETORFANO. O dextrometorfano é um antagonista do receptor do *N*-metil-D-aspartato (NMDA) de ação central. Também pode antagonizar receptores opioides. Apesar do fato de estar em muitos antitussígenos isentos de prescrição e ser comumente usado para tratar a tosse, é pouco eficaz. Pode causar alucinações em doses mais elevadas e tem potencial de abuso significativo.

BENZONATATO. Anestésico local, atua perifericamente anestesiando os mecanorreceptores localizados nas passagens respiratórias, pulmões e pleura. Ao controlar a atividade desses receptores, o benzonatato pode reduzir o reflexo da tosse em sua origem. A dose recomendada é 100 mg, 3 vezes/dia, e até 600 mg/dia, se necessário. Os efeitos colaterais incluem tontura e disfagia. Convulsões e parada cardíaca ocorreram após uma ingestão aguda. Reações alérgicas graves foram relatadas em pacientes alérgicos ao ácido para-aminobenzoico, um metabólito do benzonatato.

OUTROS FÁRMACOS. Vários outros fármacos supostamente têm pequenos benefícios na proteção contra desafios da tosse ou na redução da tosse em doenças pulmonares. Esses fármacos incluem *moguisteína* (não disponível nos EUA), que atua perifericamente e parece abrir canais de K^+ sensíveis ao ATP; *baclofeno*, um agonista GABA_B-seletivo; e *teobromina*, uma metilxantina de ocorrência natural.

MEDICAMENTOS PARA DISPNEIA E CONTROLE VENTILATÓRIO

FÁRMACOS PARA DISPNEIA

Os broncodilatadores devem reduzir a falta de ar em pacientes com obstrução das vias respiratórias. O oxigênio crônico pode ter um efeito benéfico, mas em alguns pacientes a dispneia pode ser extrema. Fármacos que reduzem a falta de ar também podem deprimir a ventilação em paralelo e podem, portanto, ser perigosos. Alguns pacientes apresentam uma resposta benéfica para di-hidrocodeína e diazepam; no entanto, esses fármacos devem ser usados com grande

cautela devido ao risco de depressão ventilatória. Comprimidos de morfina de liberação lenta também podem ser úteis em pacientes com DPOC com dispneia extrema. A morfina nebulizada também pode reduzir a falta de ar na DPOC e poderia agir em parte sobre os receptores opioides no pulmão.

ESTIMULANTES VENTILATÓRIOS

Os estimulantes respiratórios seletivos são indicados quando a ventilação está comprometida em decorrência de *overdose* de sedativos, na depressão respiratória pós-anestésica e na hipoventilação idiopática. Os estimulantes respiratórios raramente são indicados na DPOC porque o estímulo respiratório já é máximo e mais estimulação da ventilação pode ser contraproducente devido ao aumento do gasto energético causado pelos fármacos.

DOXAPRAM. Em baixas doses (0,5 mg/kg IV), o doxapram estimula quimiorreceptores carotídeos; em doses mais elevadas, estimula centros respiratórios medulares. Seu efeito é transitório, assim, a infusão intravenosa (0,3-3 mg/kg por minuto) é necessária para um efeito contínuo. Os efeitos indesejados incluem náuseas, sudorese, ansiedade e alucinações. Em doses mais elevadas, pode ocorrer aumento da pressão pulmonar e sistêmica. O fígado e ambos os rins participam na depuração de doxapram, que deve ser usado com cautela caso a função hepática ou renal esteja comprometida. Na DPOC, a infusão de doxapram é restrita a 2 horas. O uso de doxapram para tratar a insuficiência ventilatória na DPOC hoje foi amplamente substituída por ventilação não invasiva.

ALMITRINA. O bismesilato de almitrina é um derivado da piperazina, que parece estimular seletivamente os quimiorreceptores periféricos e não tem ação central. A almitrina estimula a ventilação apenas quando há hipoxia. O uso a longo prazo de almitrina está associado à neuropatia periférica, limitando sua disponibilidade na maioria dos países.

ACETAZOLAMIDA. O inibidor da anidrase carbônica acetazolamida ([Capítulo 25](#)) induz a acidose metabólica e, assim, estimula a ventilação, mas não é amplamente utilizado porque o desequilíbrio metabólico que

produz pode ser prejudicial em face de acidose respiratória. Tem um efeito benéfico muito pequeno na insuficiência respiratória em pacientes com DPOC. O fármaco tem se mostrado útil na prevenção da doença de altas altitudes.

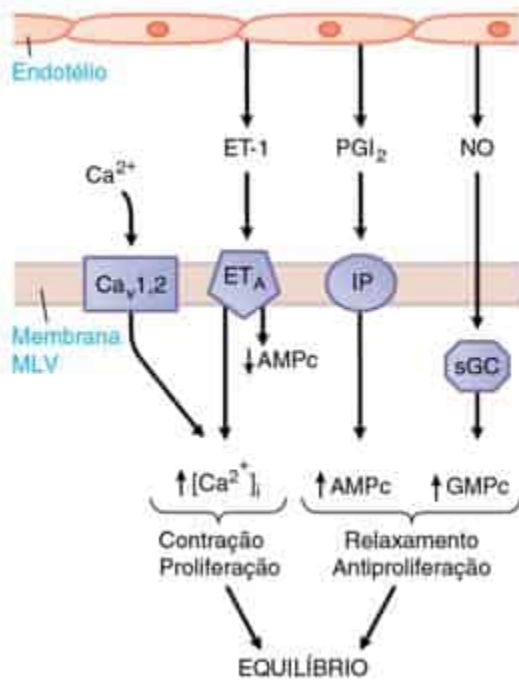
NALOXONA. A naloxona é um antagonista opioide competitivo indicado apenas se a depressão ventilatória for causada por *overdose* de opioides.

FLUMAZENIL. O flumazenil é um antagonista do receptor benzodiazepínico que pode reverter a depressão respiratória por *overdose* de benzodiazepínicos.

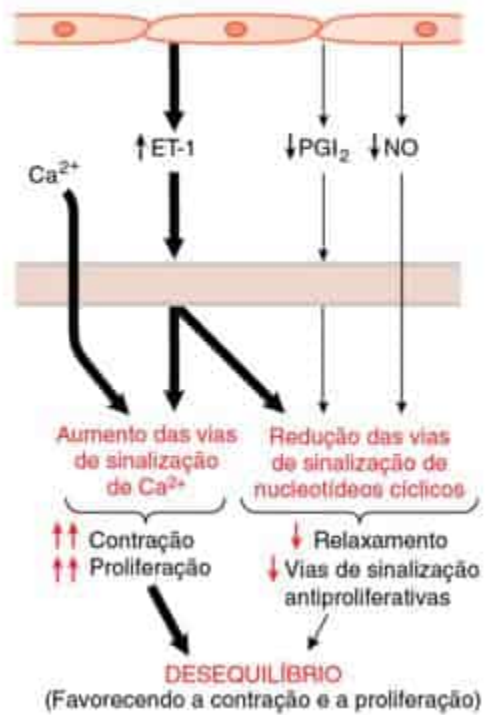
FARMACOTERAPIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é caracterizada por proliferação vascular e remodelagem de pequenas artérias pulmonares, resultando em um aumento progressivo da resistência vascular pulmonar, que pode levar à insuficiência cardíaca direita e à morte. A HAP envolve disfunção das células do músculo liso e endoteliais vasculares pulmonares e sua interação resulta de um desequilíbrio dos mediadores vasoconstritores e vasodilatadores. Os vasodilatadores são o esteio da terapia medicamentosa para HAP. No entanto, os vasodilatadores utilizados para tratar a hipertensão arterial sistêmica abaixam a pressão arterial sistêmica, que pode resultar em diminuição da perfusão pulmonar. Os bloqueadores dos canais de cálcio, como nifedipino, são pouco eficazes, mas alguns pacientes podem se beneficiar. Na HAP, há um aumento dos mediadores vasoconstritores ET-1, TxA₂ e 5-HT e uma diminuição dos mediadores vasodilatadores prostaciclina (PGI₂), NO e VIP. As terapias visam antagonizar os mediadores vasoconstritores e aumentar a vasodilatação (Figura 36-11).

A Fatores endoteliais que influenciam o tônus da musculatura lisa



B Alterações na HAP



C Efeito dos fármacos na HAP

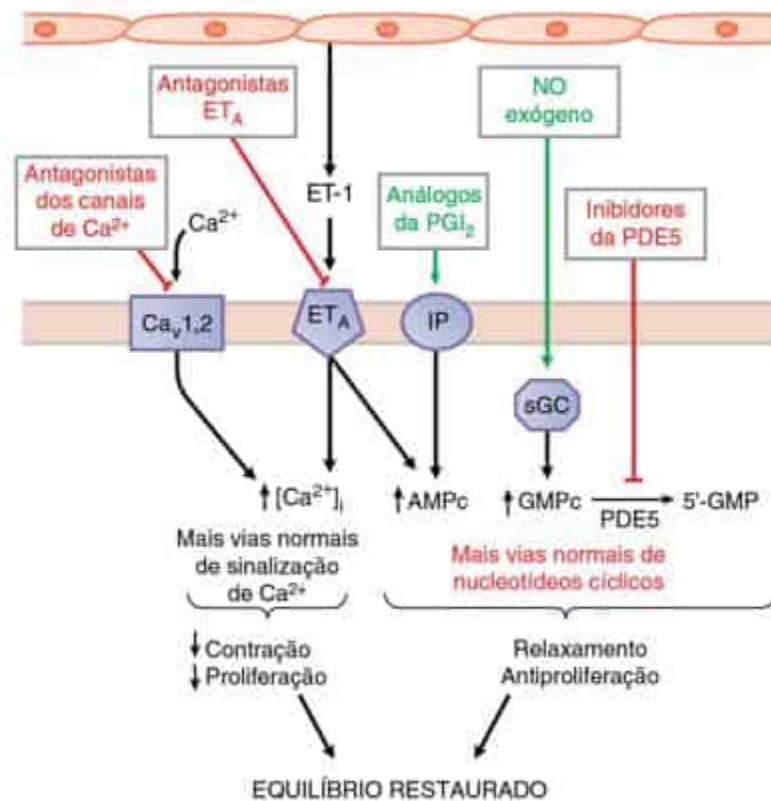


Figura 36-11 *Interações do endotélio e músculo liso vascular na hipertensão arterial pulmonar (HAP).* **A.** Na artéria pulmonar normal, há um equilíbrio entre influências constritoras e relaxantes que podem ser vistas como competição entre vias de sinalização de Ca^{2+} e vias de sinalização de nucleotídeos cíclicos no músculo liso vascular (MLV). A endotelina (ET-1) liga-se ao receptor ETA nas células do MLV e ativa a via G_q -PLC- IP_3 aumentando Ca^{2+} citosólico; ET-1 também podem acoplar a G_i inibindo a produção de AMP cíclico (AMPc). Em células MLV despolarizantes, Ca^{2+} pode entrar por meio do canal de Ca^{2+} tipo L ($\text{Ca}_v1,2$). As células endoteliais também produzem fatores relaxantes, prostaciclina (PGI_2) e NO. O NO estimula a guanilato-ciclase solúvel (sGC), causando acúmulo de GMP cíclico (GMPc) nas células do MLV; PGI_2 liga-se ao receptor do IP e estimula a produção de AMPc; a elevação desses nucleotídeos cíclicos promove o relaxamento do MLV (Figuras 36-4 e 3-11). **B.** Na HAP, a produção de ET-1 é maior, a produção de PGI_2 e NO é reduzida, e o equilíbrio é deslocado em direção à constrição e proliferação de músculo liso vascular. **C.** No tratamento da HAP, antagonistas dos receptores ET_A podem reduzir os efeitos constritores de ET-1 e os antagonistas dos canais de Ca^{2+} podem reduzir ainda mais a contração dependente de Ca^{2+} . PGI_2 e NO exógenos podem ser fornecidos para promover a vasodilatação (relaxamento do MLV); a inibição da PDE5 pode aumentar o efeito relaxante de NO pela inibição da degradação de GMPc. Assim, esses fármacos podem reduzir a sinalização de Ca^{2+} e melhorar a sinalização de nucleotídeos cíclicos, restaurando o equilíbrio entre as forças de contração/proliferação e de relaxamento/antiproliferação. A remodelagem e a deposição de matriz extracelular por fibroblastos adjacentes são influenciadas positiva e negativamente pelas mesmas vias de sinalização contrátil e relaxante, respectivamente.

A maioria dos casos de hipertensão pulmonar está associada a distúrbios do tecido conectivo, como esclerose sistêmica, ou é secundária a doenças pulmonares hipóxicas, como a doença intersticial

pulmonar e DPOC, onde a hipoxia crônica leva à vasoconstrição pulmonar hipóxica. Na hipertensão pulmonar secundária decorrente de hipoxia crônica, o tratamento inicial é a correção da hipoxia usando terapia suplementar com O₂. A insuficiência cardíaca direita é tratada inicialmente com diuréticos. Os anticoagulantes são indicados para o tratamento de hipertensão pulmonar secundária à doença tromboembólica crônica, mas podem também ser indicados para pacientes com hipertensão pulmonar grave que têm um risco aumentado de trombose venosa.

PROSTACICLINA

A prostaciclina (PGI₂; epoprostenol) é produzida pelas células endoteliais na circulação pulmonar e relaxa diretamente as células do músculo liso vascular pulmonar por meio do aumento das concentrações intracelulares de AMP cíclico ([Capítulo 33](#)). A redução da produção de prostaciclina na HAP levou ao uso terapêutico de epoprostenol e outros derivados de prostaciclina estável. Funcionalmente, a PGI₂ opõe-se aos efeitos da TXA₂.

O epoprostenol intravenoso é eficaz na redução da pressão arterial pulmonar, melhora do desempenho do exercício e prolongamento da sobrevida na HAP primária (HAPP). Devido à sua meia-vida plasmática curta, a prostaciclina deve ser administrada por infusão intravenosa contínua utilizando uma bomba de infusão. Os efeitos colaterais comuns são cefaleia, rubor, diarreia, náuseas e dor maxilar. A infusão intravenosa contínua é inconveniente e tem um alto custo. Isso levou ao desenvolvimento de análogos da prostaciclina mais estáveis. O treprostinil é administrado por infusão subcutânea contínua ou como uma inalação, que consiste em quatro sessões de tratamento diário com nove respirações por sessão. O iloprosté é um análogo estável que é administrado por inalação, mas precisa ser administrado por nebulizador 6 a 9 vezes ao dia. Ele é associado a efeitos colaterais vasodilatadores da prostaciclina, incluindo síncope. Também pode causar tosse e broncoconstrição porque sensibiliza os nervos sensoriais das vias respiratórias.

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA ENDOTELINA

A endotelina-1 (ET-1) é um potente vasoconstritor pulmonar produzido em quantidades aumentadas na HAP. ET-1 contrai células do músculo liso vascular e causa proliferação principalmente por meio dos receptores ET_A. Os receptores ET_B medeiam a liberação de prostaciclina e NO a partir de células endoteliais. Vários antagonistas da endotelina estão atualmente no mercado para o tratamento de HAPP.

A **bosentana** é um antagonista dos receptores ET_A e ET_B. A bosentana é eficaz na redução dos sintomas e melhora da mortalidade na HAPP. A dose inicial é de 62,5 mg, 2 vezes/dia, durante quatro semanas, em seguida aumentando-se para a dose de manutenção de 125 mg, 2 vezes/dia. O fármaco geralmente é bem tolerado. Os efeitos adversos incluem testes de função hepática anormal, anemia, cefaleias, edema periférico e congestão nasal. As aminotransferases hepáticas devem ser monitoradas mensalmente. Um efeito de classe é um risco de atrofia testicular e infertilidade; a bosentana é potencialmente teratogênica.

A **ambrisentana** é um antagonista seletivo do receptor ET_A. É administrada por via oral 1 vez ao dia em uma dose de 5 a 10 mg com eficácia clínica e efeitos adversos semelhantes à da bosentana. O uso de ambrisentana também exige acompanhamento mensal de aminotransferases hepáticas. A *sitaxsentana* (não disponível nos EUA) é um antagonista seletivo do receptor de ET_A que foi retirado do mercado devido a relatos pós-comercialização de complicações hepáticas fatais em pacientes com HAP relacionada com seu uso.

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 5

O óxido nítrico ativa a guanilato-ciclase solúvel aumentando o GMP cíclico, que é hidrolisado para 5'GMP por PDE5 ([Capítulo 27](#)). A elevação da GMPc no músculo liso provoca relaxamento ([Capítulo 3](#)), que a inibição da PDE5 prolonga e acentua. No leito pulmonar, a inibição da PDE5 induz vasodilatação.

SILDENAFILA. A sildenafil é um inibidor seletivo de PDE5 que é administrado a uma dose (20 mg 3 vezes/dia por via oral) menor do que

a usada para disfunção erétil (100 mg; [Capítulo 27](#)). É eficaz na redução da resistência pulmonar e melhora da tolerância ao exercício em pacientes com HAP. Os efeitos colaterais incluem cefaleia, rubor, dispepsia e distúrbios visuais.

TADALAFILA. A tadalafila tem uma duração de ação mais longa do que a sildenafil, portanto pode ser adequada para a dosagem de uma vez ao dia.

INIBIDORES DE PDE4

Roflumilaste. O roflumilaste e seu metabólito ativo (roflumilaste N-óxido) inibem seletivamente a PDE4, tem efeitos anti-inflamatórios e são usados para reduzir exacerbações graves da DPOC. O roflumilaste é metabolizado por CYP em roflumilaste N-óxido e em seguida em conjugados que são excretados principalmente na urina. Os efeitos adversos incluem diarreia, perda de peso, náuseas, cefaleia e podem ser limitantes da dose. Alguns pacientes podem apresentar ansiedade, depressão e pensamentos suicidas.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*, 12ª edição.

* N. de R.T. Nos EUA, o salbutamol é conhecido como albuterol.

Capítulo 37

Agentes hematopoiéticos: fatores de crescimento, minerais e vitaminas

O tempo limitado de sobrevivência da maioria das células sanguíneas maduras exige a sua contínua reposição em um processo denominado *hematopoiese*. A produção de células novas deve atender as necessidades basais, e as situações de aumento da demanda. A produção de eritrócitos pode aumentar > 20 vezes em resposta à anemia ou hipoxemia, enquanto a produção dos leucócitos aumenta notavelmente em resposta a infecções sistêmicas e a produção de plaquetas pode aumentar 10-20 vezes quando o seu consumo resulta em trombocitopenia.

A regulação da produção de células do sangue é complexa. As células-tronco hematopoiéticas são células medulares ósseas raras que manifestam as características de autorrenovação e compromisso quanto à sua linhagem, resultando em células destinadas a sofrer diferenciação em nove linhagens de células sanguíneas distintas. Esse processo é observado, em sua maior parte, nas cavidades medulares do crânio, dos corpos vertebrais, da pelve e da parte proximal dos ossos longos; envolve interações entre células-tronco e progenitoras hematopoiéticas e as células e macromoléculas complexas do estroma da medula óssea, sendo influenciado por diversos fatores de crescimento hematopoiéticos solúveis e ligados à membrana. Vários desses hormônios e citocinas foram identificados e clonados, permitindo a sua produção em quantidades suficientes para uso terapêutico. As aplicações clínicas abrangem desde o tratamento de doenças hematológicas primárias até o seu uso como adjuvantes no tratamento de infecções graves e no manejo de pacientes submetidos à quimioterapia do câncer ou transplante de medula óssea.

A hematopoiese também necessita de um suprimento adequado de minerais (p. ex., ferro, cobalto e cobre) e vitaminas (p. ex., ácido fólico, vitamina B₁₂, piridoxina, ácido ascórbico e riboflavina), e as deficiências desses minerais e

vitaminas geralmente resultam em anemias características ou, com menos frequência, em falência geral da hematopoiese. A correção terapêutica de uma deficiência específica depende do diagnóstico preciso do estado anêmico, do conhecimento da dose correta, do uso desses agentes em várias combinações e da resposta esperada.

Fatores de crescimento hematopoiéticos

FISIOLOGIA DOS FATORES DE CRESCIMENTO. A hematopoiese no estado de equilíbrio envolve a produção diária de > 400 bilhões de células sanguíneas. Essa produção é rigorosamente regulada e pode aumentar várias vezes em situações de aumento das demandas. O órgão hematopoiético também é peculiar na fisiologia do adulto, visto que vários tipos de células maduras derivam de um número muito menor de progenitores multipotentes, que se desenvolvem a partir de um número mais limitado de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes. Essas células são capazes de manter o seu próprio número e de diferenciar-se sob a influência de fatores celulares e humorais, produzindo um grande e diverso número de células sanguíneas maduras.

A diferenciação das células-tronco pode ser descrita em uma série de etapas que levam à produção das denominadas unidades formadoras de explosão (BFU) e das unidades formadoras de colônias (FCU) para cada uma das principais linhagens celulares. Esses progenitores iniciais (BFU e FCU) são capazes de sofrer mais proliferação e diferenciação, com o consequente aumento de seu número em cerca de 30 vezes. Subsequentemente, formam-se colônias de células de morfologia distinta sob o controle de um conjunto de fatores de crescimento adicionais que se superpõem (fator estimulante da colônia de granulócitos [G-CSF], fator estimulante da colônia de macrófagos [M-CSF], eritropoietina e trombopoietina). A proliferação e maturação das FCU de cada linhagem celular podem amplificar o produto resultante de células maduras em 30 vezes ou mais, com a consequente formação de > 1.000 células maduras a partir de cada célula-tronco condicionada.

Os fatores de crescimento hematopoiéticos e linfopoiéticos são glicoproteínas produzidas por diversas células medulares e por tecidos periféricos. Esses fatores são ativos em concentrações muito baixas e tipicamente afetam mais de uma linhagem celular condicionada. A maioria interage de modo sinérgico com outros fatores e estimula a produção de

fatores de crescimento adicionais em um processo denominado trabalho em rede (*networking*). Em geral, os fatores de crescimento exercem ações em vários pontos nos processos de proliferação e diferenciação celulares, bem como na função das células maduras. Entretanto, a rede de fatores de crescimento que contribui para qualquer linhagem celular específica depende absolutamente de um fator específico de linhagem, não redundante, de modo que a ausência de fatores que estimulam o desenvolvimento de progenitores precoces é compensada por citocinas redundantes, enquanto a perda do fator específico de linhagem leva ao desenvolvimento de citopenia específica.

Alguns dos efeitos superpostos e não redundantes dos fatores de crescimento hematopoiéticos mais importantes estão ilustrados na Figura 37-1 e relacionados no Quadro 37-1.

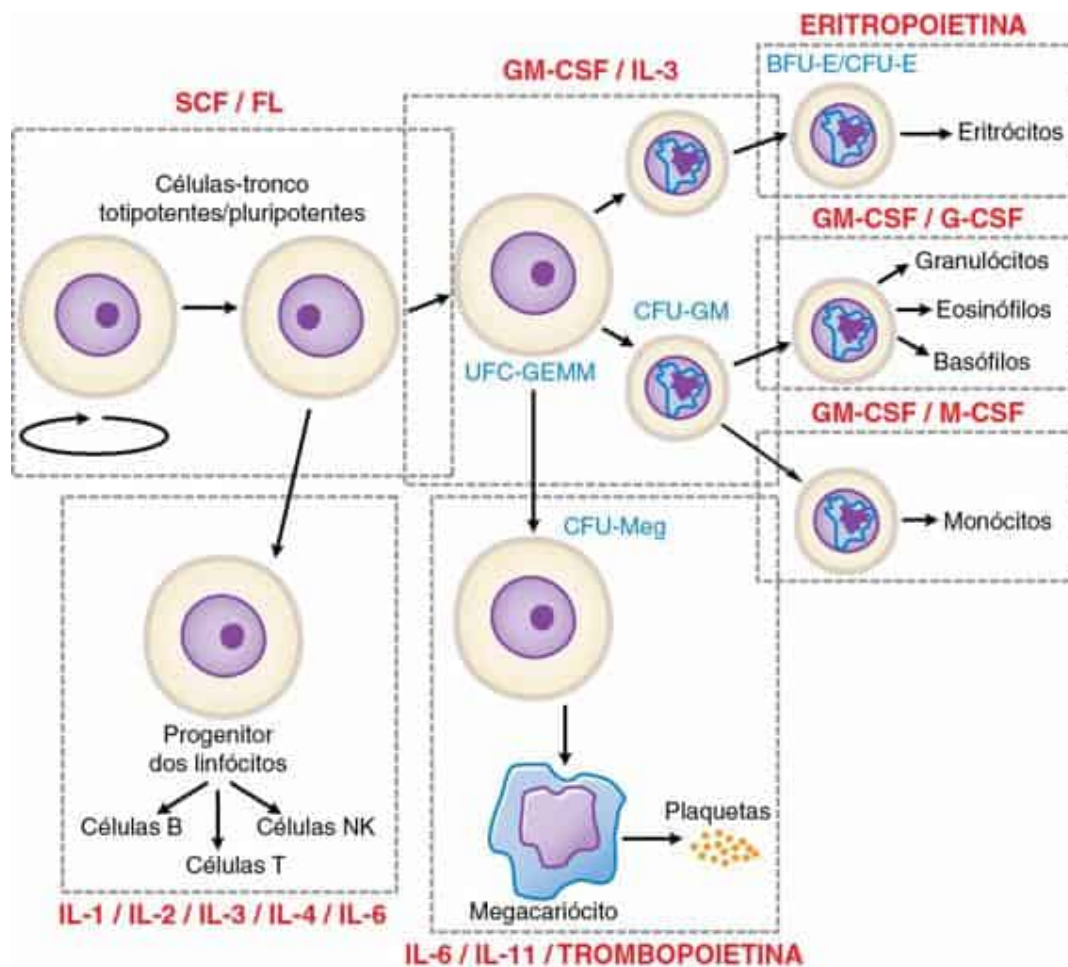


Figura 37-1 Locais de ação dos fatores de crescimento hematopoiéticos na diferenciação e na maturação das linhagens de células medulares. Sob a

influência de fatores de crescimento hematopoiéticos específicos, um reservatório autossuficiente de células-tronco da medula óssea diferencia-se, formando uma variedade de células hematopoiéticas e linfopoiéticas. O fator de células-tronco (SCF), o ligante (FL), a interleucina 3 (IL-3) e o fator de estimulação das colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), juntamente com interações entre células na medula óssea, estimulam as células-tronco a formar uma série de unidades formadoras de explosão (BFU) e unidades formadoras de colônias (UFC): CFU-GEMM (granulócitos, eritrócitos, monócitos e megacariócitos), CFU-GM (granulócitos e macrófagos), CFU-Meg (megacariócitos), BFU-E (eritrócitos) e CFU-E (eritrócitos). Após a ocorrência de considerável proliferação, a diferenciação subsequente é estimulada por interações sinérgicas com fatores de crescimento para cada uma das principais linhagens celulares — fator de estimulação das colônias de granulócitos (G-CSF), fator de estimulação de monócitos/macrófagos (M-CSF), trombopoietina e eritropoietina. Cada um desses fatores também influencia a proliferação, a maturação e, em alguns casos, a função da linhagem celular produzida (Quadro 37-1).

QUADRO 37-1

Fatores de crescimento hematopoiéticos

ERITROPOIETINA (EPO)

- Estimula a proliferação e a maturação dos progenitores eritroides condicionados para aumentar a produção de eritrócitos

FATOR DE CÉLULA-TRONCO (SCF, ligante *c-kit* e fator *Steel*) e LIGANTE FLT-3 (FL)

- Atua de modo sinérgico com uma ampla variedade de outros fatores de estimulação das colônias e interleucinas para estimular as células-tronco pluripotentes e condicionadas
- O FL também estimula as células dendríticas e as células NK (resposta antitumoral)
- O SCF também estimula os mastócitos e melanócitos

INTERLEUCINAS

IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-9 e IL-11

- Atuam de modo sinérgico entre si e com o SCF, GM-CSF, G-CSF e EPO para estimular o crescimento de BFU-E, CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-E e CFU-Meg
- Inúmeras funções imunológicas, incluindo a estimulação do crescimento das células B e células T

IL-5

- Controla a sobrevivência e diferenciação dos eosinófilos

IL-6

- A IL-6 estimula a proliferação das células do mieloma humano
- A IL-6 e IL-11 estimulam a BFU-Meg a aumentar a produção de plaquetas

IL-1, IL-2, IL-4, IL-7 e IL-12

- Estimulam o crescimento e a função das células T, células B, células NK e monócitos
- Coestimulam as células B, T e LAK

IL-8 e IL-10

- Inúmeras atividades imunológicas, envolvendo as funções das células B e T
- A IL-8 atua como fator quimiotático para os basófilos e neutrófilos

FATOR DE ESTIMULAÇÃO DAS COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS-MACRÓFAGOS (GM-CSF)

- Atua de modo sinérgico com SCF, IL-1, IL-3 e IL-6 para estimular a CFU-GM e CFU-Meg a aumentar a produção de neutrófilos e monócitos
- Com a EPO, pode promover a formação de BFU-E
- Aumenta a migração, fagocitose, produção de superóxido e toxicidade mediada por células dependentes de anticorpos dos neutrófilos, monócitos e eosinófilos
- Impede a proteinose alveolar

FATOR DE ESTIMULAÇÃO DAS COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS (G-CSF)

- Estimula a CFU-G a aumentar a produção de neutrófilos
- Aumenta as atividades fagocíticas e citotóxicas dos neutrófilos

FATOR DE ESTIMULAÇÃO DAS COLÔNIAS DE MONÓCITOS/MACRÓFAGOS (M-CSF E CSF-1)

- Estimula a CFU-M a aumentar os precursores dos monócitos
- Ativa e aumenta a função dos monócitos/macrófagos

FATOR DE ESTIMULAÇÃO DAS COLÔNIAS DE MACRÓFAGOS (M-CSF)

- Estimula a CFU-M a aumentar os precursores dos monócitos/macrófagos
- Atua juntamente com fatores teciduais e outros fatores de crescimento para determinar a proliferação, diferenciação e sobrevivência de uma variedade de células do sistema fagocítico mononuclear

TROMBOPOIETINA (TPO e ligante *Mpl*)

- Estimula a autorrenovação e expansão das células-tronco hematopoiéticas
- Estimula a diferenciação das células-tronco em progenitores dos megacariócitos
- Estimula seletivamente a megacariocitopoiese, aumentando a produção de plaquetas
- Atua de modo sinérgico com outros fatores de crescimento, particularmente IL-6 e IL-11

BFU, unidade formadora de explosão; CFU, unidade formadora de colônias; E, eritrócito; G, granulócito; M, macrófago; Meg, megacariócito; células NK, células destruidoras naturais; células LAK, células destruidoras naturais ativadas por linfocinas.

AGENTES ESTIMULANTES DA ERITROPOIESE

Agente estimulante da eritropoiese (ESA) é a denominação dada a uma substância farmacológica que estimula a produção das células vermelhas do sangue.

A **eritropoietina** é o regulador mais importante da proliferação de progenitores de eritroides condicionados (FCU-E) e sua progênie imediata. Na sua ausência, ocorre sempre anemia grave, comumente observada em pacientes com insuficiência renal. A eritropoiese é controlada por um sistema de retroalimentação, no qual um sensor nos rins tem a capacidade de detectar

alterações no suprimento de oxigênio para modular a excreção de eritropoietina. Atualmente, o mecanismo sensor já está elucidado em nível molecular.

O *fator induzível de hipoxia* (HIF-1), um fator de transcrição heterodimérico (HIF-1 α e HIF-1 β), aumenta a expressão de múltiplos genes induzíveis por hipoxia, como o fator de crescimento endotelial vascular e a eritropoietina. O HIF-1 α é lábil em virtude de sua prolil-hidroxilação, bem como subsequente poliubiquitinação e degradação, cujos processos são auxiliados pela *proteína de von Hippel-Lindau* (VHL). Durante os estados de hipoxia, a prolil-hidroxilase é inativa, permitindo o acúmulo de HIF-1 α e ativando a expressão da eritropoietina que, por sua vez, estimula a rápida expansão dos progenitores eritroides. A ocorrência de alteração específica na proteína de VHL leva a um defeito do sensor de oxigênio, caracterizado por elevação constitutiva dos níveis de HIF-1 α e eritropoietina, com a consequente policitemia.

A eritropoietina é expressa primariamente nas células intersticiais peritubulares dos rins. A eritropoietina contém 193 aminoácidos, dos quais os 27 primeiros são clivados durante a excreção. O hormônio final é intensamente glicosilado e apresenta massa molecular de aproximadamente 30.000 Da. Após a sua excreção, a eritropoietina liga-se a um receptor existente na superfície dos progenitores eritroides condicionados na medula óssea, sendo internalizada. Na presença de anemia ou de hipoxemia, a síntese aumenta rapidamente em 100 vezes ou mais, ocorre elevação dos níveis séricos de eritropoietina, e a sobrevida, proliferação e maturação das células progenitoras medulares são extremamente estimuladas. Essa alça de retroalimentação controlada pode ser interrompida em situações de doença renal, lesão da medula óssea ou deficiência de ferro ou de uma vitamina essencial. Na presença de infecção ou de estado inflamatório, a excreção de eritropoietina, o aporte de ferro e a proliferação dos progenitores são suprimidos pelas citocinas inflamatórias, porém esse processo é apenas responsável por parte da anemia resultante; a interferência no metabolismo do ferro também resulta dos efeitos de mediadores inflamatórios sobre a proteína hepática, *hepcidina*.

PREPARAÇÕES. As preparações disponíveis de eritropoietina humana recombinante (alfaepoetina) são fornecidas em frascos de dose única com 2.000-40.000 unidades/mL para administração intravenosa ou subcutânea.

Quando injetada por via intravenosa, a alfaepoetina é depurada do plasma com meia-vida de 4-8 h. Entretanto, o efeito sobre os progenitores medulares dura mais e uma dose semanal pode ser suficiente para obter uma resposta adequada. Mais recentemente, uma nova proteína de estimulação da eritropoiese, alfadarbepoetina, foi aprovada para uso clínico em pacientes com indicações semelhantes às da alfaepoetina. É uma forma geneticamente modificada de eritropoietina, com mutação de quatro aminoácidos, com a consequente adição de outras cadeias laterais de carboidrato durante a sua síntese, prolongando a sobrevida do fármaco na circulação por 24-26 h. Outro peptídeo estimulante da eritropoiese, peginesatida, foi aprovado no ano de 2012 para o tratamento da anemia causada por doença renal crônica. Os relatos pós-comercialização sobre reações graves de hipersensibilidade e anafilaxia demandaram o recolhimento do mercado.

A eritropoietina humana recombinante (alfaepoetina) é quase idêntica ao hormônio endógeno. O padrão de modificação do carboidrato da alfaepoetina difere ligeiramente da proteína nativa, porém essa diferença não altera aparentemente a cinética, a potência ou a imunorreatividade do fármaco. Entretanto, os ensaios modernos disponíveis podem detectar tais diferenças, sendo importantes para identificar atletas que fazem uso do produto recombinante para “*dopping* sanguíneo”.

USOS TERAPÊUTICOS, MONITORAMENTO E EFEITOS ADVERSOS. A terapia com eritropoietina recombinante, em associação com um aporte adequado de ferro, pode ser altamente eficaz em diversas anemias, particularmente nas associadas à resposta eritropoiética precária. A alfaepoetina também é eficaz no tratamento de anemias associadas a cirurgia, Aids, quimioterapia do câncer, prematuridade e certos distúrbios inflamatórios crônicos. A alfadarbepoetina também foi aprovada para uso em pacientes com anemia associada à doença renal crônica.

Durante a terapia com eritropoietina, pode-se verificar o desenvolvimento de deficiência absoluta ou funcional de ferro. A deficiência funcional de ferro (ou seja, níveis normais de ferritina, porém com baixa saturação da transferrina) resulta presumivelmente da incapacidade de mobilizar com rapidez as reservas de ferro o suficiente para acompanhar o aumento da eritropoiese. Recomenda-se a terapia com suplementos de ferro para todos os pacientes com níveis séricos de ferritina < 100 µg/L ou com saturação da transferrina sérica a < 20%. Durante a terapia inicial e após qualquer ajuste

da dose, o hematócrito deve ser determinado 1 vez/semana (em pacientes infectados pelo HIV e com câncer) ou 2 vezes/semana (em pacientes com insuficiência renal) até sua estabilização na faixa alvo e no estabelecimento da dose de manutenção; a seguir, o hematócrito deve ser monitorado a intervalos regulares. Se houver aumento do hematócrito em > 4 pontos em um período de duas semanas, a dose deve ser reduzida. Devido ao tempo necessário à eritropoiese e meia-vida dos eritrócitos, as alterações do hematócrito ocorrem tardiamente, com defasagem de 2-6 semanas em relação ao ajuste da dose. Deve-se reduzir a dose de darbepoetina se o aumento da hemoglobina ultrapassar 1 g/dL em qualquer período de duas semanas, devido à associação de uma taxa excessiva de elevação da hemoglobina com eventos cardiovasculares adversos.

Durante a hemodiálise, os pacientes que recebem alfaepoetina ou darbepoetina podem necessitar de anticoagulação aumentada. O risco de eventos trombóticos, incluindo trombozes de acessos vasculares, é maior em adultos com cardiopatia isquêmica ou insuficiência cardíaca congestiva submetidos a terapia com alfaepoetina com a finalidade de atingir um hematócrito normal (42%) em comparação com pacientes com hematócrito alvo inferior a 30%. O uso de ESA está associado a maiores taxas de recorrência de câncer e redução na sobrevivência durante o estudo em pacientes nos quais os fármacos foram administrados para tratar anemia induzida pelo câncer ou pela quimioterapia. O efeito colateral mais comum da terapia com alfaepoetina consiste em agravamento da hipertensão, que ocorre em 20-30% dos pacientes e está mais frequentemente associado a uma rápida elevação do hematócrito. Os ESAs não devem ser usados em pacientes com hipertensão não controlada preexistente. Os pacientes podem exigir a instituição ou um aumento da terapia anti-hipertensiva. Ocorreram encefalopatia hipertensiva e convulsões em pacientes com insuficiência renal crônica tratados com alfaepoetina. Foi também relatada a ocorrência de cefaleia, taquicardia, edema, dispneia, náuseas, vômitos, diarreia, ardência no local da injeção e sintomas semelhante à gripe (p. ex., artralgias e mialgias) em associação à terapia com alfaepoetina.

Anemia da insuficiência renal crônica. Os pacientes com anemia secundária à doença renal crônica são candidatos ideais à terapia com alfaepoetina. A resposta em pacientes antes da diálise e submetidos à diálise peritoneal e hemodiálise depende da gravidade da insuficiência renal, dose e via de administração da eritropoietina, bem como a disponibilidade de ferro. A via de administração

subcutânea preferida em relação à intravenosa, visto que a absorção é mais lenta, e a quantidade do fármaco necessária é reduzida em 20-40%. Deve-se ajustar a dose de alfaepoetina para obter uma elevação gradual do hematócrito no decorrer de um período de 2-4 meses, até atingir um hematócrito final de 33-36%. Não se recomenda tratamento para atingir níveis de hematócrito > 36%.

O tratamento do paciente é iniciado em uma dose de 80-120 unidades/kg de alfaepoetina, administrada por via subcutânea, 3 vezes/semana. A dose de manutenção final de alfaepoetina pode variar de apenas 10 unidades/kg a > 300 unidades/kg com dose média de 75 unidades/kg, 3 vezes/semana. Em geral, as crianças com < 5 anos de idade necessitam de uma dose maior. É comum existir resistência à terapia em pacientes que adquirem doença inflamatória ou que apresentam deficiência de ferro, tornando essencial a rigorosa monitoração do estado geral de saúde e do ferro do paciente. As causas menos comuns de resistência consistem em perda de sangue oculto, deficiência de ácido fólico, deficiência de carnitina, diálise inadequada, toxicidade do alumínio e osteíte fibrosa cística secundária ao hiperparatireoidismo. A alfadarbepoetina também foi aprovada para uso em pacientes com anemia secundária à doença renal crônica. A dose inicial recomendada é de 0,45 µg/kg por via intravenosa ou subcutânea, 1 vez/semana com ajuste da dose, dependendo da resposta. Semelhantemente à alfaepoetina, os efeitos colaterais tendem a ocorrer quando o paciente apresenta rápida elevação da concentração de hemoglobina; em geral, uma elevação de menos de 1 g/dL a cada duas semanas tem sido considerada segura.

Anemia em pacientes com Aids. A terapia com alfaepoetina foi aprovada para o tratamento dos pacientes infectados pelo HIV, particularmente os que recebem terapia com zidovudina. Em geral, são observadas respostas excelentes a doses de 100-300 unidades/kg administradas por via subcutânea, 3 vezes/semana em pacientes com anemia induzida por zidovudina.

Anemias relacionadas ao câncer. A terapia com alfaepoetina, 150 unidades/kg, 3 vezes/semana ou 450-600 unidades/kg 1 vez/semana, pode reduzir a necessidade de transfusão em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. As diretrizes terapêuticas recomendam o uso de alfaepoetina em pacientes com anemia associada à quimioterapia, quando os níveis de hemoglobina declinam para valores abaixo de 10 g/dL, enquanto a decisão de tratar uma anemia menos grave (Hb entre 10-12 g/dL) baseia-se em

circunstâncias clínicas. Para a anemia associada a neoplasias hematológicas, as diretrizes indicam o uso de eritropoietina recombinante para os pacientes com síndrome mielodisplásica de baixo grau. A obtenção dos níveis séricos basais de eritropoietina pode ajudar a prever a resposta; a maioria dos pacientes com níveis sanguíneos > 500 UI/L tem pouca probabilidade de responder a qualquer dose do fármaco. Os pacientes tratados com alfaepoetina apresentaram, em sua maioria, melhora da anemia, sensação de bem-estar e qualidade de vida.

Publicações recentes de casos sugeriram um efeito direto da alfaepoetina e da alfadarbepoetina na estimulação das células tumorais. Uma metanálise de vários pacientes e estudos clínicos estima o risco cerca de 10% maior do que em pacientes com câncer não tratados. Essa descoberta está sendo avaliada pelo FDA e requer séria atenção.

Cirurgia e doação de sangue autólogo. A alfaepoetina tem sido utilizada no perioperatório para tratar a anemia (hematócrito 30-36%) e reduzir a necessidade de transfusão de eritrócitos. Os pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos e cardíacos eletivos têm sido tratados com 150-300 unidades/kg de alfaepoetina, 1 vez/dia durante os 10 dias que precedem a cirurgia, no dia da operação e durante quatro dias depois. Como alternativa, podem-se administrar 600 unidades/kg nos dias 21, 14 e 7 anteriores à cirurgia, com uma dose adicional no dia do procedimento. A alfaepoetina também tem sido utilizada para melhorar a doação de sangue autólogo.

Outros usos. A alfaepoetina foi classificada como fármaco-órfão pelo FDA para o tratamento da anemia da prematuridade, infecção pelo HIV e mielodisplasia. Neste último caso, até mesmo a administração de doses muito altas > 1.000 unidades/kg, 2 ou 3 vezes/semana teve sucesso limitado. Os atletas em categorias altamente competitivas têm utilizado a alfaepoetina para aumentar os níveis de hemoglobina (“*dopping* sanguíneo”) e melhorar seu desempenho. Infelizmente, tal uso incorreto do fármaco está envolvido na morte de diversos atletas, sendo fortemente desestimulado.

FATORES DE CRESCIMENTO MIELOIDES

Os fatores de crescimento mieloides são glicoproteínas que estimulam a proliferação e diferenciação de uma ou mais linhagens celulares mieloides. Foram também produzidas formas recombinantes de vários fatores de

crescimento, incluindo o fator de estimulação da colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), o G-CSF, a IL-3, o M-CSF ou CSF-1 e o fator de células-tronco (SCF) (Quadro 37-1).

Os fatores de crescimento mieloides são produzidos naturalmente por várias células diferentes, incluindo fibroblastos, células endoteliais, macrófagos e células T (Figura 37-2). São ativos em concentrações extremamente baixas e atuam por meio de receptores de membrana da superfamília do receptor de citocinas, ativando a via de transdução de sinais JAK/STAT. O GM-CSF tem a capacidade de estimular a proliferação, a diferenciação e a função de várias linhagens de células mieloides (Figura 37-1). Atua de modo sinérgico com outros fatores de crescimento, incluindo a eritropoietina, em nível da BFU. O GM-CSF estimula as CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-M, CFU-E e CFU-Meg para aumentar a produção de células. Além disso, intensifica a migração, fagocitose, produção de superóxido e toxicidade mediada por células dependentes de anticorpos dos neutrófilos, monócitos e eosinófilos.

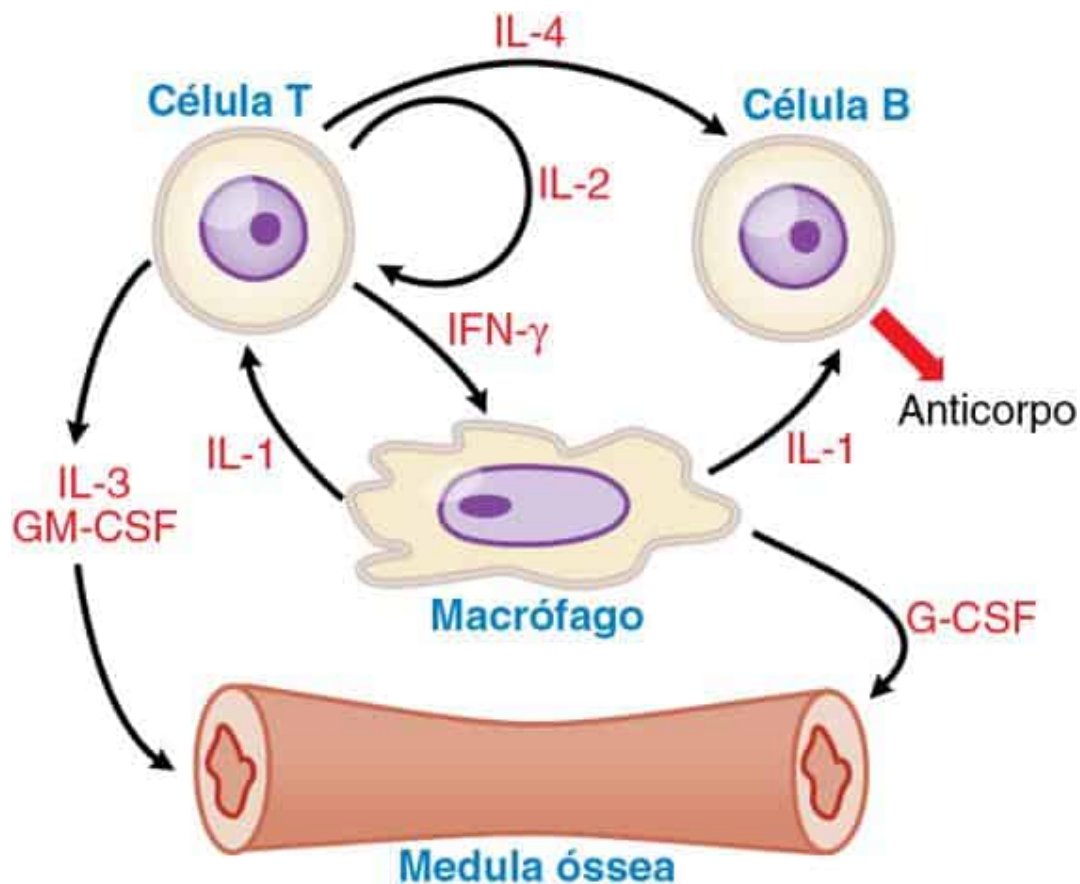


Figura 37-2 *Interações entre citocinas e células.* Os macrófagos, as células T, as células B e as células-tronco da medula óssea interagem por meio de diversas citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IFN [interferon]- γ , GM-CSF e G-CSF) em resposta a um estímulo bacteriano ou de um antígeno estranho. Ver o Quadro 37-1 para as atividades funcionais dessas várias citocinas.

A atividade do G-CSF restringe-se aos neutrófilos e seus progenitores, estimulando sua proliferação, diferenciação e função. Atua, principalmente, sobre a CFU-G, embora também desempenhe um papel sinérgico com a IL-3 e o GM-CSF na estimulação de outras linhagens celulares. O G-CSF intensifica as atividades fagocíticas e citotóxicas dos neutrófilos. O G-CSF reduz a inflamação ao inibir a IL-1, o fator de necrose tumoral e o interferon γ . O G-CSF também mobiliza as células hematopoiéticas primitivas, incluindo células-tronco hematopoiéticas, da medula óssea para o sangue periférico. Essa observação praticamente transformou a prática do transplante de células-tronco, de modo que, hoje > 90% dos procedimentos empregam células-tronco do sangue periférico mobilizadas pelo G-CSF como produto doador.

FATOR DE ESTIMULAÇÃO DAS COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS-MACRÓFAGOS. O GM-CSF recombinante humano (*sargramostim*) é uma glicoproteína de 127 aminoácidos. Seu principal efeito terapêutico consiste em estimular a mielopoiese.

A aplicação clínica inicial do *sargramostim* foi em pacientes submetidos a transplante de medula óssea autóloga. Ao encurtar a duração da neutropenia, a morbidade associada ao transplante foi significativamente diminuída, sem alteração da sobrevida em longo prazo ou do risco de induzir à recidiva precoce do processo maligno. O papel desempenhado pela terapia com GM-CSF no transplante alogênico não está perfeitamente esclarecido. O efeito desse fator sobre a recuperação dos neutrófilos é menos pronunciado em pacientes que recebem tratamento profilático para a doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH). Entretanto, o GM-CSF pode melhorar a sobrevida dos pacientes transplantados que apresentam falha precoce do enxerto. O GM-CSF foi também utilizado para mobilizar células progenitoras CD34-positivas para a coleta de células-tronco do sangue periférico para transplante após quimioterapia mieloablativa. O *sargramostim* tem sido utilizado para encurtar o período de neutropenia e reduzir a morbidade em pacientes submetidos à

quimioterapia intensiva para câncer. Além disso, estimula a mielopoiese em alguns pacientes com neutropenia cíclica, mielodisplasia, anemia aplásica ou neutropenia associada à Aids.

O sargramostim é administrado por injeção subcutânea ou por infusão intravenosa lenta, em doses de 125-500 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$. Os níveis plasmáticos de GM-CSF aumentam rapidamente após injeção subcutânea, e, em seguida declinam, com meia-vida de 2-3 h. Quando administradas por via intravenosa, as infusões devem ser mantidas em 3-6 h. Com o início da terapia, observa-se redução transitória da contagem absoluta dos leucócitos, secundária à marginação e ao sequestro nos pulmões. Essa redução é seguida de aumento bifásico dependente da dose nas contagens dos leucócitos no decorrer dos próximos 7-10 dias. Com a suspensão do fármaco, a contagem dos leucócitos retorna a seus valores basais dentro de 2-10 dias. Quando o GM-CSF é administrado em doses mais baixas, a resposta é primariamente neutrofílica, enquanto se observa a ocorrência de monocitose e de eosinofilia com doses mais altas. Após transplante de células-tronco hematopoiéticas ou quimioterapia intensiva, o sargramostim deve ser administrado diariamente, durante o período de neutropenia máxima, até observar uma elevação duradoura na contagem dos granulócitos. É essencial efetuar contagens hematológicas frequentes para evitar uma elevação excessiva na contagem dos granulócitos. Entretanto, as doses mais altas estão associadas a efeitos colaterais mais pronunciados, incluindo dor óssea, mal-estar, sintomas semelhantes à gripe, febre, diarreia, dispneia e exantema. Em pacientes sensíveis, ocorre uma reação aguda à primeira dose, caracterizada por rubor, hipotensão, náuseas, vômitos e dispneia, com queda da saturação de oxigênio arterial causada pelo sequestro dos granulócitos na circulação pulmonar. Com a administração prolongada, alguns pacientes podem desenvolver uma síndrome de extravasamento capilar, com edema periférico, bem como derrames pleural e pericárdico. Outros efeitos colaterais graves incluem arritmias supraventriculares transitórias, dispneia e elevação dos níveis séricos de creatinina, bilirrubina e enzimas hepáticas.

FATOR DE ESTIMULAÇÃO DAS COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS. O G-CSF humano recombinante, *filgrastim*, é uma glicoproteína de 175 aminoácidos. A principal ação do filgrastim consiste em estimular a CFU-G a aumentar a produção de neutrófilos (Figura 37-1).

O filgrastim é eficaz no tratamento da neutropenia grave após transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogas e quimioterapia em altas doses. A exemplo do GM-CSF, ele encurta o período de neutropenia grave e diminui a morbidade secundária a infecções bacterianas e fúngicas. O G-CSF também é eficaz no tratamento das neutropenias congênitas graves. A terapia com filgrastim pode melhorar as contagens dos neutrófilos em alguns pacientes com mielodisplasia ou lesão da medula óssea (anemia aplásica moderadamente grave ou infiltração tumoral da medula óssea). A neutropenia observada em pacientes com Aids tratados com zidovudina também pode ser parcial ou totalmente revertida. O filgrastim é utilizado rotineiramente em pacientes submetidos à coleta de células-tronco do sangue periférico (CTSP) para transplante de células-tronco. Promove a liberação de células progenitoras CD34⁺ da medula óssea, reduzindo o número de coletas necessárias para transplante. Por fim, a mobilização de células-tronco induzida pelo G-CSF na circulação é promovida como uma forma de potencializar o reparo dos órgãos lesados nos quais as CTSP podem ter um papel.

O filgrastim é administrado por injeção subcutânea ou por infusão intravenosa durante pelo menos 30 min, em doses de 1-20 µg/kg/dia. A dose inicial habitual no paciente submetido à quimioterapia mielossupressora é de 5 µg/kg/dia. A distribuição e a taxa de depuração do plasma (meia-vida de 3,5 h) são semelhantes com ambas as vias de administração. A exemplo da terapia com GM-CSF, o filgrastim administrado diariamente após transplante de células-tronco hematopoiéticas ou quimioterapia intensiva para o câncer aumenta a produção de granulócitos e encurta o período de neutropenia grave. Devem ser realizadas contagens hematológicas frequentes para determinar a eficácia do tratamento e orientar o ajuste da dose. Em pacientes submetidos à quimioterapia mielossupressora intensiva, pode ser necessária a administração diária de G-CSF durante ≥ 14-21 dias ou mais para corrigir a neutropenia. As reações adversas ao filgrastim incluem dor óssea leve a moderada em pacientes em uso de altas doses durante período prolongado, reações cutâneas locais após injeção subcutânea e raramente vasculite necrosante cutânea. Os pacientes com história de hipersensibilidade a proteínas produzidas por *Escherichia coli* não devem receber o fármaco. Foi observado o desenvolvimento de esplenomegalia leve a moderada em pacientes submetidos à terapia prolongada.

O *pegfilgrastim*, o G-CSF humano recombinante peguilado, está disponível para uso clínico. A depuração do pegfilgrastim por filtração glomerular é minimizada, tornando a depuração mediada por neutrófilos a principal via de eliminação. Dessa forma, a meia-vida circulante do pegfilgrastim é mais longa que a do filgrastim, proporcionando maior duração de ação e doses menos frequentes. Assim, a dose recomendada de pegfilgrastim é fixada em 6 mg administrada pela via subcutânea.

FATORES DE CRESCIMENTO TROMBOPOIÉTICOS

INTERLEUCINA-11. A interleucina-11 é uma citocina que estimula a hematopoiese, o crescimento das células epiteliais intestinais e a osteoclastogênese, bem como inibe a adipogênese. A interleucina-11 intensifica a maturação dos megacariócitos *in vitro*. A IL-11 humana recombinante, a *oprelvecina*, resulta em resposta trombopoietica em 5-9 dias quando administrada diariamente a pessoas saudáveis.

O fármaco é administrado na dose de 25-50 µg/kg/dia por via subcutânea com uma meia-vida de cerca de 7 h. A oprelvecina foi aprovada para uso em pacientes submetidos à quimioterapia para neoplasias malignas não mieloides que apresentaram trombocitopenia grave (contagem das plaquetas < 20.000/µL), sendo administrada até uma elevação das contagens das plaquetas para > 100.000/µL. As principais complicações da terapia são retenção hídrica e sintomas cardíacos associados, como taquicardia, palpitação, edema e dispneia; essas complicações representam um problema importante em pacientes idosos e, com frequência, exigem terapia concomitante com diuréticos. Foi também relatada a ocorrência de visão embaçada, exantema ou eritema no local de injeção e parestesias.

TROMBOPOIETINA. A trombopoietina, uma glicoproteína produzida pelo fígado, pelas células do estroma medular e por muitos outros órgãos, é o principal regulador da produção plaquetária. Foram desenvolvidas duas formas de trombopoietina recombinante para uso clínico. Uma delas consiste em uma versão truncada do polipeptídeo nativo, denominada *fator de crescimento e desenvolvimento dos megacariócitos humanos recombinantes* (rHuMGDF), modificado de forma covalente com polietilenoglicol para aumentar a meia-vida na circulação. A segunda forma é o polipeptídeo de tamanho natural, denominado *trombopoietina humana recombinante* (rHuTPO).

Em estudos clínicos realizados, os dois fármacos mostraram-se seguros, mas os resultados de eficácia com esses agentes têm sido mistos. Devido a preocupações relativas à imunogenicidade dos referidos agentes, bem como a outras considerações, os esforços estão sendo direcionados para o desenvolvimento de pequenas imitações moleculares da trombopoietina recombinante. Dois desses agentes estão aprovados pelo FDA para uso em pacientes com púrpura trombocitopênica imunológica (ITP) que não respondem aos tratamentos mais convencionais. O *romiplostim* contém quatro cópias de um pequeno peptídeo que se liga com alta afinidade ao receptor de trombopoietina, enxertado em um esqueleto de imunoglobulina. O *romiplostim* foi seguro e eficaz em dois estudos clínicos controlados e randomizados em pacientes com ITP. O fármaco é administrado semanalmente por meio de injeção subcutânea, iniciando com uma dose de 1 µg/kg, titulada para um máximo de 10 µg/kg, até a contagem de plaquetas ficar acima de 50.000/µL. O *eltrombopag* é uma pequena molécula orgânica que é um agonista do receptor da trombopoietina. É administrado por via oral; a dose inicial recomendada é 50 g por dia, titulada para 75 mg dependendo da resposta das plaquetas.

Fármacos efetivos na deficiência de ferro e em outras anemias hipocrômicas

FERRO E SAIS DE FERRO

A deficiência de ferro constitui a causa nutricional mais comum de anemia nos humanos. Pode ser causada pelo aporte inadequado de ferro, má absorção, perda de sangue ou aumento das necessidades, conforme observado durante a gravidez. Quando grave, a deficiência resulta em anemia microcítica hipocrômica característica. Além do seu papel na hemoglobina, o ferro também é um componente essencial da mioglobina; das enzimas que contêm heme (como os citocromos, a catalase e a peroxidase) e das enzimas metaloflavoproteínas (p. ex. a xantina oxidase e α -glicerofosfato oxidase). A deficiência de ferro pode afetar o metabolismo no músculo, independentemente do efeito da anemia sobre o suprimento de oxigênio. Isso pode reduzir a atividade das enzimas mitocondriais que dependem do ferro. A deficiência de ferro também foi associada a problemas de comportamento e aprendizagem em

crianças, a anormalidades no metabolismo das catecolaminas e, possivelmente, a comprometimento da produção de calor.

METABOLISMO DO FERRO. A reserva corporal de ferro distribui-se entre compostos essenciais que contêm ferro e o ferro em excesso, armazenado (Quadro 37-2).

QUADRO 37-2

Conteúdo corporal de ferro

	mg/kg DE MASSA CORPORAL	
	Homem	Mulher
Ferro essencial		
Hemoglobina	31	28
Mioglobina e enzimas	6	5
Ferro de armazenamento	13	4
Total	50	37

A *hemoglobina* (Hb) domina a fração essencial. Cada molécula de Hb contém quatro átomos de ferro por molécula, totalizando 1,1 mg de ferro (20 μ mol) por mililitro de eritrócitos. Outras formas de ferro essencial incluem a mioglobina e uma variedade de enzimas dependentes de ferro hêmico e não hêmico. A *ferritina* é um complexo de armazenamento de proteína-ferro que ocorre na forma de moléculas individuais ou em agregados. A *apoferritina* (PM ~450 kDa) é composta de 24 subunidades polipeptídicas que formam uma camada externa, dentro da qual reside uma cavidade de armazenamento para o fosfato de óxido férrico hidratado polinuclear. Mais de 30% do peso da ferritina podem consistir em ferro (4.000 átomos de ferro por molécula de ferritina). A ferritina em agregados, conhecida como *hemossiderina*, é visível à microscopia óptica e constitui cerca de um terço das reservas normais. Os dois locais predominantes de armazenamento do ferro são o sistema reticuloendotelial e os hepatócitos.

A troca interna de ferro é efetuada pela proteína plasmática, a *transferrina*, uma β_1 -glicoproteína de 76 kDa que possui dois locais de ligação para o ferro

férrico. O ferro é liberado da transferrina em locais intracelulares através de receptores específicos de transferrina na membrana plasmática. O complexo ferro-transferrina liga-se ao receptor, e o complexo ternário é internalizado por meio de poços revestidos com clatrina por endocitose mediada pelo receptor. Uma ATPase bombeadora de prótons reduz o pH do compartimento vesicular intracelular (os endossomas) para aproximadamente 5,5. Subsequentemente, o ferro dissocia-se e o receptor retorna com a apotransferrina até a superfície celular, em que ela é liberada no meio extracelular. As células regulam a expressão dos receptores de transferrina e da ferritina intracelular em resposta ao suprimento de ferro. A síntese dos receptores de apoferritina e de transferrina é regulada na pós-transcrição por duas proteínas reguladoras de ferro 1 e 2 (IRP1 e IRP2). Essas IRPs são proteínas ligantes do RNA citosólicas que se ligam a elementos reguladores do ferro (IREs) presentes nas regiões 5' e 3' não traduzidas do mRNA que codificam os receptores da apoferritina e transferrina, respectivamente. A ligação dessas IRPs ao 5' IRE do mRNA da apoferritina reprime a tradução, enquanto a ligação ao 3' IRE do mRNA que codifica os receptores da transferrina potencializa a estabilidade da transcrição, aumentando, assim, a produção da proteína.

O fluxo de ferro por meio do plasma atinge um total de 30-40 mg/dia no adulto (cerca de 0,46 mg/kg do peso corporal). A principal circulação interna do ferro envolve o éritron e as células reticuloendoteliais (Figura 37-3). Cerca de 80% do ferro no plasma dirigem-se à medula eritroide, em que são acondicionados em eritrócitos novos, que normalmente circulam durante cerca de 120 dias antes de serem catabolizados pelo sistema reticuloendotelial. Nesse momento, uma fração do ferro retorna imediatamente ao plasma, ligada à transferrina, enquanto outra porção é incorporada nas reservas de ferritina das células reticuloendoteliais e retorna à circulação de modo mais gradual. Na presença de anormalidades na maturação dos eritrócitos, a fração predominante do ferro assimilada pela medula eritroide pode localizar-se rapidamente nas células reticuloendoteliais à medida que os precursores eritroides defeituosos são degradados, processo denominado *eritropoiese ineficaz*. A taxa de renovação do ferro no plasma pode ser reduzida à metade ou mais na aplasia eritroide, sendo todo o ferro dirigido aos hepatócitos para armazenamento.

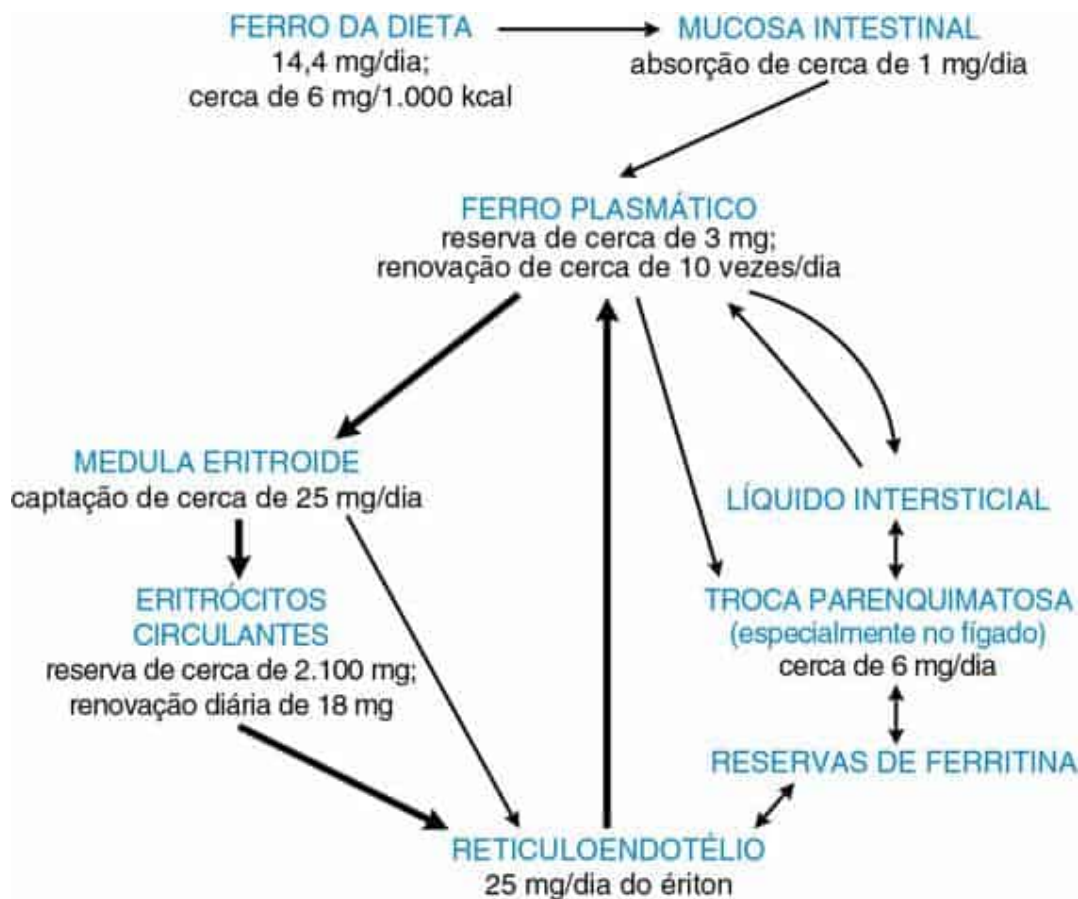


Figura 37-3 Vias do metabolismo do ferro nos seres humanos (com omissão de sua excreção).

Os humanos conservam seus estoques de ferro de forma notável. Apenas 10% do total são perdidos por ano por um homem normal, (ou seja, cerca de 1 mg/dia). Dois terços desse ferro são excretados pelo trato gastrointestinal (GI) na forma de eritrócitos extravasados, ferro na bile e ferro nas células da mucosa esfoliadas. O restante responde por pequenas quantidades de ferro na pele descamada e na urina. Ocorrem perdas adicionais de ferro nas mulheres devido à menstruação. Embora a perda média em mulheres que menstruam seja de cerca de 0,5 mg/dia, 10% das mulheres perdem > 2 mg/dia durante o ciclo menstrual. A gravidez e a lactação impõem uma necessidade ainda maior de ferro (Quadro 37-3). Outras causas de perda de ferro incluem a doação de sangue, o uso de agentes anti-inflamatórios que causam sangramento da mucosa gástrica e doença GI com sangramento associado.

QUADRO 37-3

Necessidades de ferro durante a gravidez

	MÉDIA (mg)	FAIXA (mg)
Perda externa de ferro	170	150-200
Expansão da massa eritrocitária	450	200-600
Ferro fetal	270	200-370
Ferro na placenta e no cordão umbilical	90	30-170
Perda de sangue durante o parto	150	90-310
Necessidade total ^a	980	580-1.340
Custo da gravidez ^b	680	440-1.050

^aA perda de sangue no parto não está incluída.

^bFerro perdido pela mãe; a expansão da massa eritrocitária não está incluída.

Fonte: Council on Foods and Nutrition. Iron deficiency in the United States. JAMA 1968, 203:407–412. Utilizado com autorização. © Copyright 1968 American Medical Association. Todos os direitos reservados.

As perdas fisiológicas limitadas de ferro reforçam a importância primária da absorção como determinante do conteúdo de ferro corporal. Após a acidificação e a digestão parcial do alimento no estômago, o ferro é apresentado à mucosa intestinal na forma de ferro inorgânico ou ferro hêmico. Uma ferriductase, citocromo B duodenal (Dcytb), localizada na superfície luminal das células absorptivas do duodeno e da parte proximal do intestino reduz o ferro para o estado ferroso, que é o substrato para o *transportador 1 do metal (íon) divalente* (DMT1). O DMT1 transporta o ferro pela membrana basolateral, quando ele é captado por outro transportador a *ferroportina* (Fpn; SLC40A1) e, então, reoxidado para Fe³⁺, principalmente pela *hephaestina* (HP, HEPH), uma ferroxidase transmembranaral dependente do cobre. A apotransferrina (Tf) se liga ao ferro (Fe³⁺) oxidado resultante.

NECESSIDADES DE FERRO E DISPONIBILIDADE DO FERRO DIETÉTICO. O homem adulto só necessita de 13 µg/kg/dia (~ 1 mg), enquanto a mulher que menstrua necessita de cerca de 21 µg/kg/dia (~ 1,4 mg). Nos últimos dois trimestres de gestação, as necessidades aumentam para cerca de 80µg/kg/dia (5-6 mg), e os lactentes têm necessidades semelhantes em virtude de seu rápido crescimento (Quadro 37-4).

QUADRO 37-4**Ingestão e absorção diárias de ferro**

INDIVÍDUO	NECESSIDADE DE FERRO, (µg/kg)	FERRO DISPONÍVEL EM UMA DIETA DEFICIENTE — DIETA BOA (µg/kg)	FATOR DE SEGURANÇA, FERRO DISPONÍVEL/NECESSIDADE
Lactente	67	33-66	0,5-1
Criança	22	48-96	2-4
Adolescente (sexo masculino)	21	30-60	1,5-3
Adolescente (sexo feminino)	20	30-60	1,5-3
Adulto (homem)	13	26-52	2-4
Adulto (mulher)	21	18-36	1-2
Da metade da gravidez até o final	80	18-36	0,22-0,45

Os números nas colunas 2 e 3 estão relacionados a absorção de ferro pelo trato GI em µg/kg corporal. Como foi indicado na Figura 37-3, apenas, cerca de 1 mg é absorvido de 14,4 mg de ferro dietético ofertado ao trato GI diariamente. Ver o texto sobre os fatores que influenciam a absorção de ferro e a absorção diferencial do ferro heme *versus* ferro não heme.

A diferença entre o suprimento dietético e as necessidades é refletida no tamanho das reservas de ferro, baixas ou ausentes, quando o equilíbrio de ferro se encontra precário, enquanto se mostram altas quando esse equilíbrio é favorável. Dessa forma, as reservas de ferro são desprezíveis nos lactentes depois do terceiro mês de vida e nas mulheres grávidas depois do primeiro trimestre. As mulheres que menstruam apresentam cerca de um terço das reservas de ferro observadas em homens adultos (Quadro 37-2).

Embora o conteúdo de ferro da dieta seja importante, sua biodisponibilidade no alimento tem maior importância nutricional. O ferro do heme, que representa, apenas, 6% do ferro dietético, está muito mais disponível, e sua absorção não depende da composição da dieta; constituindo 30% do ferro absorvido. Entretanto, a fração não hêmica representa, de longe, a maior quantidade de ferro dietético ingerida por indivíduos economicamente desfavorecidos. Em uma dieta vegetariana, o ferro não hêmico é muito pouco absorvido devido à ação inibitória de uma variedade de componentes dietéticos, particularmente fosfatos. O ácido ascórbico e a carne facilitam a absorção do ferro não hêmico. O ascorbato forma complexos e/ou reduz o íon férrico a ferroso. Nos países desenvolvidos, a dieta normal do adulto contém aproximadamente 6 mg de ferro por 1.000 calorias, proporcionando um aporte diário médio de ferro de 12-20 mg no homem adulto e de 8-15 mg na mulher adulta. Os alimentos ricos em ferro (> 5 mg/100 g) incluem carnes de órgãos, como o fígado e o coração, lêvedo de cerveja, gérmen de trigo, gema do ovo, ostras e certos feijões secos e frutas; os alimentos pobres em ferro (< 1 mg/100 g) incluem o leite e seus derivados e a maioria dos vegetais não verdes. O ferro também pode ser adicionado pelo cozimento do alimento em panelas de ferro. Assim, a avaliação do ferro dietético disponível deve incluir tanto a quantidade de ferro ingerida quanto a estimativa de sua disponibilidade.

DEFICIÊNCIA DE FERRO. A prevalência da anemia ferropriva nos EUA é da ordem de 1-4% e depende do estado econômico da população. Nos países em desenvolvimento, até 20-40% dos lactentes e das gestantes podem ser afetados. Foi obtido um melhor equilíbrio do ferro com a prática de enriquecimento da farinha, o uso de fórmulas lácteas enriquecidas com ferro para lactentes e prescrição de suplementos de ferro medicinal durante a gravidez.

A anemia ferropriva é causada pela ingestão dietética de ferro inadequada para suprir as necessidades normais (deficiência nutricional de ferro), da perda de sangue ou de alguma interferência na absorção do ferro. A deficiência de ferro mais grave resulta da perda de sangue, seja pelo trato GI ou, nas mulheres, pelo útero. Por fim, o tratamento dos pacientes com eritropoietina pode resultar em deficiência funcional de ferro. A deficiência de ferro em lactentes e crianças de pouca idade pode levar a distúrbios do comportamento e comprometer o desenvolvimento, o que pode não ser totalmente reversível. Nas crianças, a deficiência de ferro também pode levar

a risco aumentado de toxicidade do chumbo secundária à pica e a um aumento na absorção de metais pesados. Os prematuros e lactentes com baixo peso ao nascimento correm maior risco de desenvolver deficiência de ferro, particularmente, se não forem amamentados e/ou não receberem fórmulas lácteas enriquecidas com ferro. Depois dos 2-3 anos de idade, a necessidade de ferro declina até a adolescência, quando o rápido crescimento combinado a hábitos dietéticos irregulares novamente aumenta o risco de deficiência de ferro. As adolescentes correm maior risco; a ingestão dietética de ferro pela maioria das meninas entre 11-18 anos de idade é insuficiente para suprir as necessidades.

TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE FERRO

PRINCÍPIOS TERAPÊUTICOS GERAIS. A resposta da anemia ferropriva à ferroterapia é influenciada por diversos fatores, incluindo a gravidade da anemia, capacidade do paciente de tolerar e absorver o ferro medicinal, bem como a presença de outras doenças complicantes. A eficiência terapêutica é mais bem avaliada pelo consequente aumento observado na taxa de produção dos eritrócitos. A magnitude de a resposta medular à ferroterapia é proporcional à gravidade da anemia (nível de estimulação da eritropoietina) e à quantidade de ferro apresentada aos precursores da medula óssea.

TERAPIA COM FERRO ORAL. O sulfato ferroso administrado por via oral constitui o tratamento de escolha da deficiência de ferro. A absorção dos sais ferrosos é cerca de três vezes a dos sais férricos. As variações do sal ferroso em particular têm relativamente pouco efeito sobre a biodisponibilidade, o sulfato, fumarato, succinato, gliconato, aspartato e outros sais ferrosos e o complexo polissacarídeo-ferriidrito são absorvidos aproximadamente na mesma quantidade.

Outros compostos de ferro são usados no enriquecimento de alimentos. O ferro reduzido (ferro metálico, ferro elementar) é tão eficaz quanto o sulfato ferroso, contanto que o material empregado tenha partículas de pequeno tamanho. O ferro reduzido de partículas grandes e os sais de fosfato de ferro apresentam biodisponibilidade muito menor. Foi constatado que o edetato férrico possui boa disponibilidade e tem vantagens na manutenção do aspecto e do sabor normais do alimento. O aspecto importante é a quantidade de ferro nos comprimidos de ferro. É também essencial que o revestimento do comprimido se dissolva rapidamente no estômago. As preparações de

liberação lenta estão disponíveis, mas a absorção de tais preparações varia. O ácido ascórbico (≥ 200 mg) aumenta a absorção do ferro medicinal em pelo menos 30%. Entretanto, o aumento de sua captação está associado à elevação significativa na incidência de efeitos colaterais. É desaconselhável utilizar preparações que contenham outros compostos com ações terapêuticas próprias, como a vitamina B₁₂, folato ou cobalto, visto que a resposta do paciente à combinação não pode ser facilmente interpretada.

A dose média para o tratamento da anemia ferropriva consiste em cerca de 200 mg/dia de ferro (2-3 mg/kg), administrados em três doses iguais de 65 mg. As crianças que pesam 15-30 kg podem tomar metade da dose média do adulto, enquanto as crianças de pouca idade, e os lactentes podem tolerar doses relativamente grandes de ferro, como, por exemplo, 5 mg/kg. Quando o objetivo é prevenir a deficiência de ferro em mulheres grávidas, por exemplo, a administração de doses de 15-30 mg de ferro por dia é adequada. A biodisponibilidade do ferro é reduzida pela presença de alimentos e antiácidos administrados simultaneamente. Para estimular uma resposta rápida ou combater o sangramento contínuo, podem-se administrar até 120 mg de ferro, 4 vezes/dia. A duração do tratamento é determinada pela taxa de recuperação da hemoglobina (Quadro 37-5) e pelo desejo de criar reservas de ferro.

QUADRO 37-5

Resposta média ao ferro oral

DOSE TOTAL DE FERRO (mg/dia)	ABSORÇÃO ESTIMADA		AUMENTO DA HEMOGLOBINA NO SANGUE (g/L/dia)
	%	mg	
35	40	14	0,7
105	24	25	1,4
195	18	35	1,9
390	12	45	2,2

EFEITOS INDESEJÁVEIS DAS PREPARAÇÕES ORAIS DE FERRO. Os efeitos colaterais observados são pirose, náuseas, desconforto gástrico superior e diarreia ou constipação. Uma boa conduta consiste em iniciar a terapia em

uma pequena dose, demonstrar a ausência de sintomas nesse nível e, a seguir, aumentar gradualmente a dose até o nível desejado. Apenas os indivíduos com distúrbios subjacentes que aumentam a absorção de ferro correm risco de desenvolver sobrecarga de ferro (hemocromatose).

INTOXICAÇÃO POR FERRO. Os sais ferrosos em grandes quantidades são tóxicos; entretanto, os casos fatais são raros em adultos. A maioria das mortes ocorre em crianças, particularmente entre 12 e 24 meses de idade. Uma pequena quantidade de apenas 1-2 g de ferro pode causar morte; entretanto, são ingeridos 2-10 g nos casos fatais. Todas as preparações de ferro devem ser guardadas em frascos à prova de crianças. Os sinais e sintomas de envenenamento grave podem surgir em 30 min após a ingestão do preparado, ou podem ocorrer mais tardiamente, depois de várias horas. Consistem em dor abdominal, diarreia ou vômitos do conteúdo gástrico marrom ou sanguinolento contendo pílulas. Os sintomas que causam maior preocupação incluem palidez ou cianose, cansaço, sonolência, hiperventilação devido à acidose e colapso cardiovascular. Caso não ocorra morte em 6 h, pode-se observar um período transitório de aparente recuperação, seguido de morte em 12-24 h. A lesão corrosiva do estômago pode resultar em estenose pilórica ou cicatrizes gástricas. Na avaliação de uma criança que possa ter ingerido ferro, pode ser feito um teste de coloração para ferro do conteúdo gástrico com determinação de emergência da concentração plasmática de ferro. Se essa última for $< 63 \mu\text{mol}$ (3,5 mg/L), a criança não correrá perigo imediato. Entretanto, deve-se induzir aos vômitos se houver ferro no estômago, e obter uma radiografia para avaliar o número de comprimidos que ainda estão no intestino delgado (os comprimidos de ferro são radiopacos). Quando a concentração plasmática de ferro for superior à capacidade total de ligação do ferro ($63 \mu\text{mol}$; 3,5 mg/L), deve ser administrada *deferroxamina*, (Capítulo 67). O aspecto mais importante é a rapidez do estabelecimento do diagnóstico e da instituição da terapia. Com o tratamento precoce e efetivo, a mortalidade decorrente do envenenamento por ferro pode ser reduzida de 45% para cerca de 1%. A deferiprona é um quelante de ferro oral aprovado para tratar superdose de ferro causada por transfusões de sangue em pacientes com talassemia.

TERAPIA COM FERRO PARENTERAL. Quando a terapia com ferro oral não tem sucesso, a administração parenteral de ferro pode constituir uma alternativa eficaz. As indicações comuns incluem má absorção de ferro (p. ex., espru e

síndrome do intestino curto), intolerância grave ao ferro oral, como suplemento rotineiro da nutrição parenteral total, e pacientes tratados com eritropoietina. O ferro parenteral também tem sido administrado a pacientes e mulheres grávidas com deficiência de ferro para criar reservas desse elemento, o que levaria meses se fosse utilizada a via oral.

A taxa de resposta da hemoglobina é determinada pelo equilíbrio entre a gravidade da anemia (o nível de estímulo da eritropoietina) e o suprimento de ferro da medula óssea oriundo de sua absorção e das reservas do elemento. Quando uma grande dose intravenosa de ferrodextrano é administrada a um paciente com anemia grave, a resposta hematológica pode exceder a observada com ferro oral durante 1-3 semanas. Subsequentemente, entretanto, a resposta não é melhor do que a observada com ferro oral.

A terapia com ferro parenteral deve ser usada apenas quando for claramente indicada, pois pode ocorrer hipersensibilidade aguda, incluindo reações anafiláticas e anafilactoides. Outras reações ao ferro intravenoso incluem dor de cabeça, mal-estar, febre, linfadenopatia generalizada, artralhas, urticária e em alguns pacientes com artrite reumatoide, a exacerbação da doença. Existem quatro formulações de ferro disponíveis nos EUA. Elas são ferrodextrano, gliconato férrico de sódio, ferromoxitol e ferro-sacarose. O ferromoxitol é uma nanopartícula de óxido de ferro superparamagnético revestido com carboidrato semissintético aprovado para tratamento de anemia ferropriva em pacientes com doença renal crônica. As indicações para as preparações de ferrodextrano incluem o tratamento de qualquer paciente com deficiência e intolerância ao ferro documentada ou sem resposta ao ferro oral. Em contrapartida, as indicações para o gliconato férrico e ferro-sacarose são limitadas a pacientes com doença renal crônica.

Ferrodextrano. A injeção de ferrodextrano é uma solução coloidal de oxiidróxido férrico complexado com dextrano polimerizado (peso molecular cerca de 180.000 Da), que contém 50 mg/mL de ferro elementar. O uso de ferrodextrano de baixo peso molecular reduz a incidência de toxicidade relativa a observada com preparações de alto peso molecular. O ferrodextrano pode ser administrado por injeção intravenosa (via preferida) ou intramuscular. Quando administrado por via intravenosa em uma dose < 500 mg, o complexo de ferrodextrano sofre depuração exponencial com meia-vida plasmática de 6 h. Com a administração intravenosa de ≥ 1 g como dose total, a depuração pelas células reticuloendoteliais é constante, da ordem de 10-20 mg/horas.

A injeção intramuscular de ferrodextrano só deve ser iniciada após uma dose teste de 0,5 mL (25 mg de ferro). Se não for observada reação adversa, as injeções poderão ser continuadas. Normalmente, a dose diária não deve ultrapassar 0,5 mL (25 mg de ferro) para lactentes pesando < 4,5 kg, 1 mL (50 mg de ferro) para crianças com peso < 9 kg e 2 mL (100 mg de ferro) para os outros pacientes. Entretanto, as reações locais e a preocupação quanto à possível ocorrência de alteração maligna no local de injeção tornam a administração intramuscular inapropriada exceto quando a via intravenosa é inacessível. O paciente deve ser observado à procura de sinais de anafilaxia imediata, bem como durante 1 hora após a injeção para detectar sinais de instabilidade vascular ou de hipersensibilidade, incluindo angústia respiratória, hipotensão, taquicardia ou dor nas costas ou no tórax. São também observadas reações de hipersensibilidade tardia, particularmente em pacientes com artrite reumatoide ou história de alergia. Pode surgir febre, mal-estar, linfadenopatia, artralrias e urticária dentro de vários dias ou semanas após a injeção, com persistência dessas reações durante um período prolongado de tempo. Por isso, o ferrodextrano deve ser utilizado com muito cuidado em pacientes com artrite reumatoide ou outras doenças do tecido conectivo, bem como durante a fase aguda de doença inflamatória. Uma vez documentada a ocorrência de hipersensibilidade, deve-se abandonar a terapia com ferrodextrano. Com doses repetidas de ferrodextrano — particularmente múltiplas infusões de dose total, como as utilizadas algumas vezes no tratamento do sangramento GI crônico —, o acúmulo de reservas de ferrodextrano de metabolismo lento nas células reticuloendoteliais pode ser impressionante. O nível plasmático de ferritina também pode aumentar e atingir valores associados aos da sobrecarga de ferro. Entretanto, parece ser prudente suspender o fármaco sempre que houver elevação dos níveis plasmáticos de ferritina acima de 800 µg/L.

Gliconato férrico de sódio. O gliconato férrico de sódio é uma preparação de ferro intravenosa com tamanho molecular de ~ 295.000 Da e osmolalidade de 990 mOsm/kg⁻¹. A administração de gliconato férrico em doses que variam de 62,5-125 mg durante a hemodiálise está associada a uma saturação de transferrina excedendo 100%. Diferente do ferrodextrano, que requer o processamento pelos macrófagos que pode levar várias semanas, cerca de 80% do gliconato férrico de sódio é liberado para transferrina em 24 h. Ele também tem um menor risco de induzir reações anafiláticas graves em relação ao ferrodextrano.

Ferro-sacarose. O ferro-sacarose é um complexo de hidróxido de ferro (III) polinuclear com sacarose. Após a administração intravenosa, o complexo é capturado pelo sistema reticuloendotelial, onde ele se dissocia em ferro e sacarose. O ferro-sacarose é, geralmente, administrado em doses diárias de 100-200 mg em um período de 14 dias para uma dose total acumulada de 1.000 mg. Como o gliconato férrico de sódio, o ferro-sacarose parece ser mais bem tolerado e causar menos eventos adversos do que o ferrodextrano. Esse agente é aprovado pelo FDA para o tratamento de deficiência de ferro em pacientes com doença renal crônica.

COBRE

O cobre tem propriedades redox semelhantes às do ferro, o qual é simultaneamente essencial e potencialmente tóxico para as células. As células praticamente não têm cobre livre, pelo contrário, o cobre é armazenado por metalotioneínas e distribuído por carreadores especializados para locais que usam suas propriedades redox.

É extremamente raro observar deficiência de cobre. Mesmo nos estados clínicos associados à hipocupremia (espru, doença celíaca e síndrome nefrótica), os efeitos da deficiência de cobre geralmente não são demonstráveis. Foi descrita a ocorrência de anemia por deficiência de cobre em indivíduos submetidos à cirurgia de derivação intestinal, em pacientes que recebem nutrição parenteral, em lactentes desnutridos e em pacientes que ingerem quantidades excessivas de zinco. A deficiência de cobre interfere na absorção de ferro e na sua liberação das células reticuloendoteliais. Nos seres humanos, os achados mais evidentes eram leucopenia, particularmente granulocitopenia, e anemia. As concentrações plasmáticas de ferro são variáveis, e a anemia nem sempre é microcítica. Quando é observada baixa concentração plasmática de cobre na presença de leucopenia e anemia, é conveniente realizar uma prova terapêutica com cobre. Foram administradas doses diárias de até 0,1 mg/kg de sulfato cúprico por via oral, podendo-se adicionar 1 ou 2 mg/dia à solução de nutrientes para administração parenteral.

PIRIDOXINA. Pacientes com a anemia sideroblástica hereditária ou adquirida apresentam síntese da hemoglobina prejudicada e acumulam ferro nas mitocôndrias perinucleares das células precursoras eritroides, chamadas de sideroblastos em anel. A terapia oral com piridoxina tem benefício

comprovado na correção das anemias sideroblásticas associadas aos agentes tuberculostáticos isoniazida e pirazinamida, que atuam como antagonistas da vitamina B₆. A administração de uma dose diária de 50 mg de piridoxina corrige por completo o defeito, sem interferir no tratamento, e, com frequência, recomenda-se uma suplementação rotineira de piridoxina ([Capítulo 56](#)). Se a piridoxina for administrada para corrigir a anormalidade sideroblástica associada à administração de levodopa, a eficiência deste último no controle da doença de Parkinson diminuirá. A terapia com piridoxina não corrige as anormalidades sideroblásticas provocadas pelo cloranfenicol ou pelo chumbo. Em geral, os pacientes com anemia sideroblástica adquirida idiopática não conseguem responder à piridoxina oral, e os indivíduos que parecem ter anemia responsiva à piridoxina necessitam de terapia prolongada com grandes doses da vitamina, de 50-500 mg/dia.

RIBOFLAVINA. Nos humanos, o aparecimento espontâneo de aplasia eritroide devido à deficiência de riboflavina é, sem dúvida alguma, raro, se é que realmente ocorre. Entretanto, parece razoável incluir a riboflavina no controle nutricional dos pacientes com desnutrição generalizada.

Vitamina B₁₂, ácido fólico e tratamento das anemias megaloblásticas

A vitamina B₁₂ e o ácido fólico são componentes indispensáveis na dieta. A deficiência de uma dessas vitaminas compromete a síntese do DNA em qualquer célula na qual ocorram replicação e divisão dos cromossomos. Como os tecidos com maior taxa de renovação celular são os que exibem as alterações mais radicais, o sistema hematopoiético é particularmente sensível à deficiência dessas vitaminas.

RELAÇÕES ENTRE A VITAMINA B₁₂ E O ÁCIDO FÓLICO. Os principais papéis da vitamina B₁₂ e do ácido fólico no metabolismo intracelular estão resumidos na Figura 37-4. A vitamina B₁₂ intracelular é mantida na forma de duas coenzimas ativas: a *metilcobalamina* e *desoxiadenosilcobalamina*.

carboidratos e lipídeos. Essa reação não tem relação direta com as vias metabólicas que envolvem o folato.

Como o metiltetraidrofolato constitui o principal congênere do folato fornecido às células, a transferência do grupo metila para a cobalamina é essencial para o suprimento adequado de tetraidrofolato ($\text{H}_4\text{PteGlu}_1$). O tetraidrofolato é um precursor na formação de folilpoliglutamatos intracelulares; além disso, atua como aceptor de uma unidade de um carbono na conversão da serina em glicina com a consequente formação de 5,10-metilenotetraidrofolato ($5,10\text{-CH}_2\text{H}_4\text{PteGlu}$). O último derivado doa o grupo metileno ao desoxiuridilato (dUMP) para a síntese do timidilato (dTMP) — uma reação extremamente importante na síntese do DNA. No processo, o $5,10\text{-CH}_2\text{H}_4\text{PteGlu}$ é convertido em di-hidrofolato (H_2PteGlu). O ciclo completa-se, então, com a redução do H_2PteGlu a H_4PteGlu pela di-hidrofolato redutase, a etapa bloqueada por antagonistas do folato, como o metotrexato ([Capítulo 61](#)). Como mostra a Figura 37-4, outras vias também levam à síntese do 5,10-metilenotetraidrofolato. Essas vias são importantes no metabolismo do ácido formiminoglutâmico (FIGLU), bem como das purinas e pirimidinas.

Na presença de deficiência de vitamina B_{12} ou de folato, a síntese diminuída da metionina e SAM interfere na biossíntese das proteínas, em várias reações de metilação e na síntese das poliaminas. Além disso, a célula responde à deficiência ao redirecionar as vias metabólicas do folato para suprir quantidades crescentes de metiltetraidrofolato, o que tende a preservar as reações de metilação essenciais à custa da síntese do ácido nucleico. Na deficiência de vitamina B_{12} , a atividade da metilenotetraidrofolato redutase aumenta, orientando os folatos intracelulares disponíveis para o reservatório de metiltetraidrofolato (não indicado na Figura 37-4). A seguir, o metiltetraidrofolato é retido pela ausência de vitamina B_{12} em quantidade suficiente para aceitar e transferir grupos metila, e as etapas subsequentes no metabolismo do folato, que exigem tetraidrofolato, ficam privadas do substrato. Esse processo constitui a base comum para o desenvolvimento de anemia megaloblástica com deficiência de vitamina B_{12} ou de ácido fólico.

Os mecanismos responsáveis pelas lesões neurológicas da deficiência de vitamina B_{12} não estão totalmente compreendidos. A lesão da bainha de mielina constitui a lesão mais evidente nessa neuropatia. Tal observação

levou à sugestão inicial de que a reação da metilmalonil CoA mutase, dependente de desoxiadenosil B₁₂, uma etapa no metabolismo do propionato, está relacionada com a anormalidade. Entretanto, outras evidências sugerem que é provável que a deficiência de metionina sintase e o bloqueio da conversão da metionina em SAM sejam os responsáveis.

VITAMINA B₁₂

Os humanos dependem de fontes exógenas de vitamina B₁₂ (Figura 37-5). Na natureza, as principais fontes consistem em certos microrganismos que crescem no solo, em esgotos, na água ou no lúmen intestinal de animais que sintetizam a vitamina. A necessidade nutricional diária, de 3-5 µg, deve ser obtida de produtos de origem animal na dieta. Existe uma quantidade de vitamina B₁₂ disponível nos legumes, contaminados por bactérias capazes de sintetizar a vitamina, e os vegetarianos frequentemente enriquecem suas dietas com uma grande variedade de vitaminas e minerais; desta forma os vegetarianos estritos raramente desenvolvem deficiência da vitamina B₁₂. Os termos *vitamina B₁₂* e *cianocobalamina* são utilizados de modo intercambiável como termos genéricos para todas as cobamidas ativas nos humanos. As preparações de vitamina B₁₂ para uso terapêutico contêm cianocobalamina ou hidroxocobalamina, porque apenas esses derivados mantêm a sua atividade após o armazenamento.

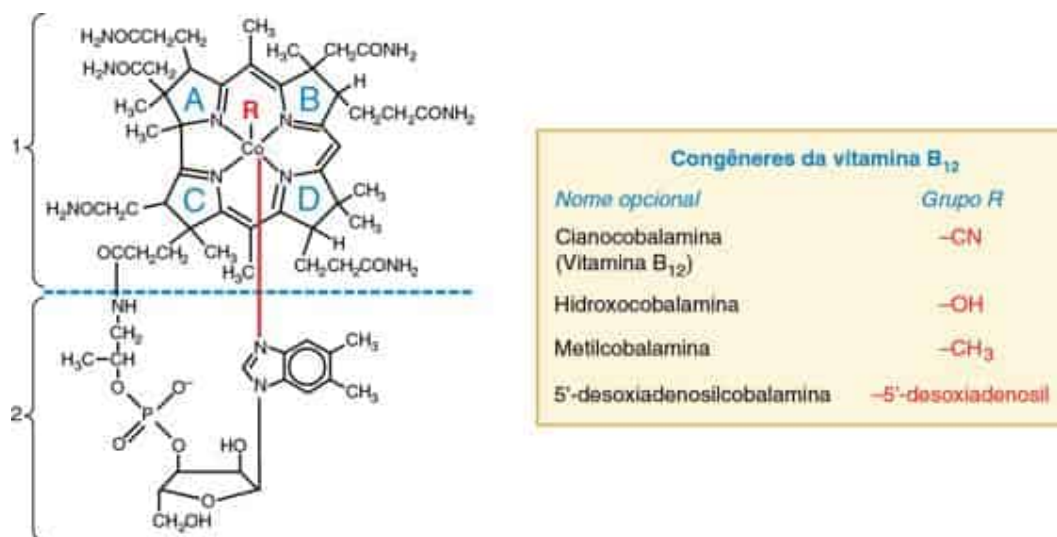


Figura 37-5 Estruturas e nomenclatura dos congêneres da vitamina B₁₂. A molécula da vitamina B₁₂ tem 3 partes principais:

1. Uma estrutura de anel semelhante ao grupo plano da porfirina com 4 anéis pirróis reduzidos (A-D) ligados ao átomo de cobalto central e extensivamente substituídos por resíduos de metila, acetamida e propionamida.
2. Um nucleotídeo 5,6-dimetilbenzimidazolil, que se liga em quase todos os ângulos do anel ao núcleo plano com ligações ao átomo de cobalto e a cadeia lateral de propionato do anel pirrol C.
3. Um grupo R variável - o mais importante de todos é encontrado nos compostos estáveis cianocobalamina e hidroxocobalamina e nas coenzimas ativas metilcobalamina e 5-desoxiadenosilcobalamina.

FUNÇÕES METABÓLICAS. As coenzimas ativas metilcobalamina e 5-desoxiadenosilcobalamina são essenciais para o crescimento e para a replicação das células. A metilcobalamina é necessária à conversão da homocisteína em metionina e seu derivado S-adenosilmetionina. Além disso, quando as concentrações de vitamina B₁₂ estão inadequadas, o folato é “aprisionado” na forma de metiltetraidrofolato, causando deficiência funcional de outras formas intracelulares necessárias de ácido fólico (Figura 37-4). As anormalidades hematológicas observadas em pacientes com deficiência de vitamina B₁₂ são causadas por esse processo. A 5-desoxiadenosilcobalamina é necessária ao rearranjo da metilmalonil CoA a succinil CoA (Figura 37-4).

ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, ELIMINAÇÃO E NECESSIDADES DIÁRIAS. Na presença de ácido gástrico e proteases pancreáticas, a vitamina B₁₂ da dieta é liberada do alimento e da proteína de ligação salivar, ligando-se ao fator intrínseco gástrico. Quando atinge o íleo, o complexo vitamina B₁₂-fator intrínseco interage com um receptor na superfície das células da mucosa, sendo ativamente transportado na circulação. Nos adultos, é raro observar a deficiência de vitamina B₁₂ como resultado da dieta deficiente propriamente dita; na verdade, reflete geralmente um defeito em um ou outro aspecto dessa complexa sequência de absorção (Figura 37-6). Os anticorpos dirigidos contra as células parietais ou contra o complexo do fator intrínseco também podem desempenhar um papel proeminente na produção de deficiência. Várias doenças intestinais podem interferir na absorção da vitamina, incluindo distúrbios pancreáticos (perda da secreção das proteases pancreáticas), proliferação bacteriana, parasitos intestinais, espru e lesão localizada das células da mucosa ileal por doença ou em consequência de cirurgia.

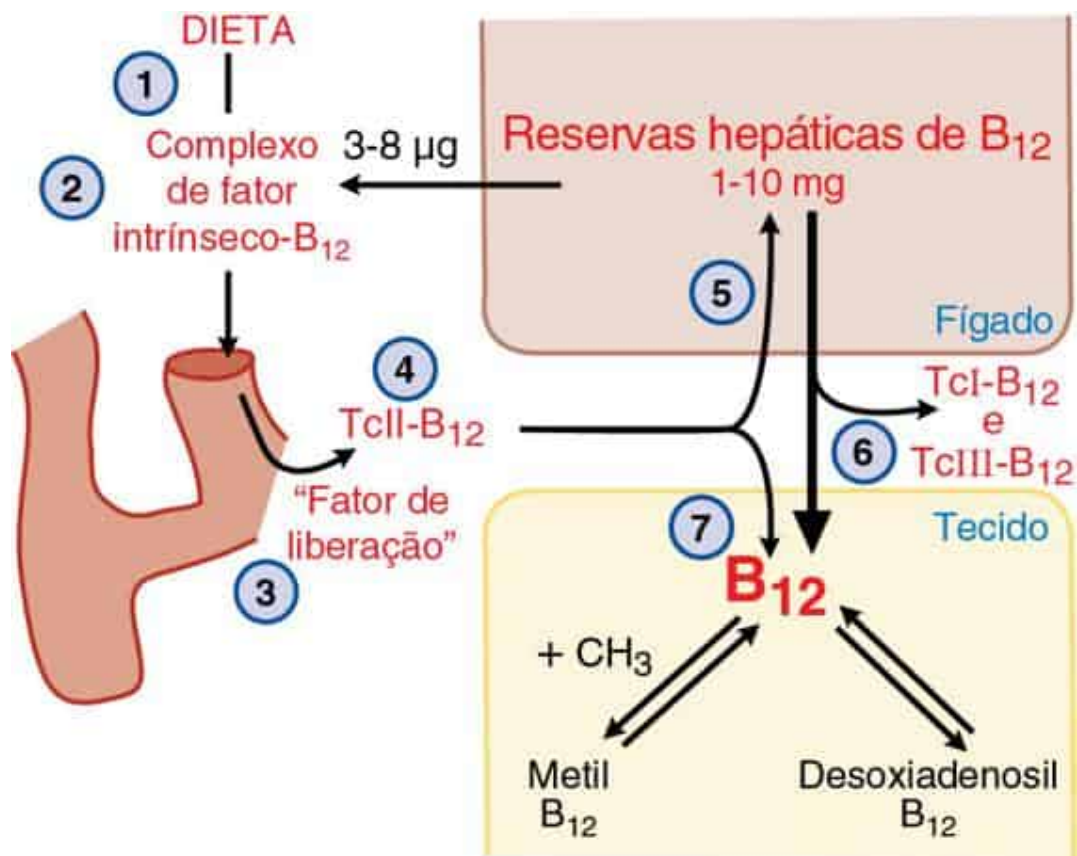


Figura 37-6 Absorção e distribuição da vitamina B₁₂. A deficiência de vitamina B₁₂ pode surgir de um defeito congênito ou adquirido em qualquer um dos seguintes pontos: (1) suprimento inadequado na dieta; (2) secreção inadequada de fator intrínseco (anemia perniciosa clássica); (3) doença ileal; (4) ausência congênita de transcobalamina II (TcII); ou (5) rápida depleção das reservas hepáticas em decorrência da interferência na reabsorção da vitamina B₁₂ excretada na bile. A utilidade das determinações das concentrações plasmáticas de vitamina B₁₂ para estimar o suprimento disponível aos tecidos pode ser prejudicada pela presença de doença hepática; (6) aparecimento de quantidades anormais de transcobalaminas I e III (TcI e TcIII) no plasma. A formação de metilcobalamina requer um transporte normal (7) no interior das células e um suprimento adequado de ácido fólico na forma de CH₃H₄PteGlu₁.

Uma vez absorvida, a vitamina B₁₂ liga-se à transcobalamina II, uma betaglobulina plasmática, para ser transportada até os tecidos. O suprimento de vitamina B₁₂ disponível para os tecidos está diretamente relacionado ao tamanho do compartimento de reserva hepático e a quantidade da vitamina

ligada à transcobalamina II (Figura 37-6). A vitamina B₁₂ ligada à transcobalamina II sofre rápida depuração do plasma e distribui-se preferencialmente para as células parenquimatosas hepáticas. No adulto normal, até 90% das reservas corporais de vitamina B₁₂, de 1-10 mg, estão no fígado. A vitamina B₁₂ é armazenada na forma de coenzima ativa, com uma taxa de renovação de 0,5-8 µg/dia. O aporte diário recomendado da vitamina em adultos é de 2,4 µg. Aproximadamente, 3 µg de cobalaminas são secretados diariamente na bile, dos quais 50-60% não sofrem reabsorção. A interferência na reabsorção por doença intestinal pode causar depleção progressiva das reservas hepáticas da vitamina.

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B₁₂. Essa deficiência é reconhecida clinicamente pelo seu impacto sobre os sistemas hematopoiético e nervoso. A sensibilidade do sistema hematopoiético está relacionada com a sua elevada taxa de renovação celular. Outros tecidos com altas taxas de renovação celular (p. ex., mucosa e epitélio cervical) também apresentam necessidades altas da vitamina. Com o resultado do suprimento inadequado de vitamina B₁₂, a replicação do DNA torna-se extremamente anormal. Quando uma célula-tronco hematopoiética está condicionada a sofrer uma série programada de divisões celulares, o defeito na replicação dos cromossomos resulta em uma incapacidade das células no processo de maturação para completar as divisões nucleares, enquanto a maturação citoplasmática prossegue em uma taxa relativamente normal, o que resulta na produção de células morfológicamente anormais e, em morte das células durante a maturação, fenômeno conhecido como *hematopoiese ineficaz*. A deficiência grave afeta todas as linhagens celulares, resultando em pancitopenia pronunciada.

Em geral, o diagnóstico de deficiência de vitamina B₁₂ pode ser estabelecido com base na determinação dos níveis séricos de vitamina B₁₂ e/ou ácido metilmalônico (que é ligeiramente mais sensível e tem sido utilizado para identificar a deficiência metabólica em pacientes com níveis séricos normais de vitamina B₁₂). Como parte do controle clínico de um paciente com anemia megaloblástica grave, pode ser feita uma prova terapêutica utilizando doses muito pequenas da vitamina para confirmar o diagnóstico. São efetuadas determinações seriadas da contagem dos reticulócitos, nível sérico de ferro e hematócrito para definir a recuperação

característica da produção normal de eritrócitos. O *teste de Schilling* pode ser utilizado para medir a absorção da vitamina e delinear o mecanismo da doença. Ao efetuar o referido teste, com ou sem adição de fator intrínseco, é possível discriminar entre a deficiência de fator intrínseco em si e a presença de doença ileal primária. *A deficiência de vitamina B₁₂ pode causar lesão irreversível do sistema nervoso.* Como a lesão neurológica pode ser dissociada das alterações no sistema hematopoiético, deve-se considerar a possibilidade da deficiência de vitamina B₁₂ em pacientes idosos com demência ou transtornos psiquiátricos, mesmo se não forem anêmicos.

TERAPIA COM VITAMINA B₁₂. A vitamina B₁₂ está disponível para injeção ou administração oral; as combinações com outras vitaminas e minerais também podem ser administradas pelas vias oral ou parenteral. A escolha de uma preparação depende sempre da causa da deficiência. Não se pode confiar na via oral de administração para a terapia efetiva do paciente com deficiência acentuada de vitamina B₁₂ e hematopoiese anormal ou déficits neurológicos. Por conseguinte, a preparação de escolha para o tratamento do estado de deficiência de vitamina B₁₂ é a cianocobalamina, que deve ser administrada por injeção intramuscular ou subcutânea. O uso efetivo da vitamina depende do diagnóstico preciso e da compreensão dos seguintes princípios gerais de terapia:

- A vitamina B₁₂ só deve ser administrada de modo profilático quando houver probabilidade razoável de deficiência atual ou futura (ou seja, deficiência dietética em vegetarianos estritos, má absorção previsível de vitamina B₁₂ em pacientes submetidos à gastrectomia e certas doenças do intestino delgado). Quando a função GI está normal, pode-se indicar um suplemento profilático oral de vitaminas e minerais, incluindo a vitamina B₁₂. Caso contrário, o paciente deve receber injeções mensais de cianocobalamina.
- A relativa facilidade do tratamento com vitamina B₁₂ não deve impedir uma investigação completa da etiologia da deficiência. Em geral, o diagnóstico inicial é sugerido pela presença de anemia macrocítica ou de distúrbio neuropsiquiátrico inexplicado.
- A terapia deve ser sempre a mais específica possível. Apesar da disponibilidade de um grande número de preparações multivitamínicas, o uso da terapia vitamínica “de chumbo grosso” pode ser perigoso no

tratamento da deficiência de vitamina B₁₂: pode-se administrar ácido fólico suficiente para produzir uma recuperação hematológica, que pode mascarar a deficiência contínua de vitamina B₁₂ e permitir o desenvolvimento de lesão neurológica ou sua progressão.

- Embora uma prova terapêutica clássica com pequenas quantidades de vitamina B₁₂ possa ajudar a confirmar o diagnóstico, os pacientes idosos com doença aguda podem não tolerar a demora na correção da anemia grave. Esses pacientes necessitam de transfusões sanguíneas suplementares e de terapia imediata com ácido fólico e vitamina B₁₂ para assegurar uma rápida recuperação.
- A terapia prolongada com vitamina B₁₂ deve ser avaliada em intervalos de 6-12 meses em pacientes que estão bem nos demais aspectos. A reavaliação deverá ser efetuada com maior frequência se houver alguma outra doença ou condição passível de aumentar as necessidades da vitamina (p. ex., gravidez).

ÁCIDO FÓLICO

O *ácido pteroilglutâmico* (PteGlu) (Figura 37-7) é a forma farmacêutica comum do ácido fólico. Mas ele não é o principal congênere do folato nos alimentos nem a coenzima ativa para o metabolismo intracelular. Após absorção, o PteGlu é rapidamente reduzido nas posições 5, 6, 7 e 8 a *ácido tetraidrofólico* (H₄PteGlu) que passa a atuar como aceptor de várias unidades de um carbono. Tais unidades ligam-se às posições 5 ou 10 do anel de pteridina, ou podem fazer uma ponte entre esses átomos, formando um novo anel de cinco membros. As formas da coenzima mais importantes, sintetizadas por essas reações, estão relacionadas na Figura 37-4 e cada uma delas desempenha um papel específico no metabolismo intracelular:

- *Conversão da homocisteína em metionina.* Essa reação necessita de CH₃H₄PteGlu como doador de metila e usa a vitamina B₁₂ como cofator.
- *Conversão da serina em glicina.* Tal reação requer tetraidrofolato como aceptor de um grupo metileno da serina e usa o fosfato de piridoxal como cofator. Resulta na formação de 5,10-CH₂H₄PteGlu, uma coenzima essencial para a síntese do timidilato.
- *Síntese do timidilato.* O 5,10-CH₂H₄PteGlu doa um grupo metileno e equivalentes redutores ao desoxiuridilato para a síntese do timidilato — etapa que limita a velocidade na síntese do DNA.

- *Metabolismo da histidina.* O $H_4PteGlu$ também atua como aceptor de um grupo formimino na conversão do ácido formiminoglutâmico em ácido glutâmico.
- *Síntese das purinas.* Duas etapas na síntese dos nucleotídeos de purina exigem a participação de $10-CH_2H_4PteGlu$ como o doador de grupo formila nas reações catalisadas pelas transformilases de ribotida: a formilação do ribonucleotídeo glicinamida e do ribonucleotídeo 5-aminoimidazol-4-carboxamida. Por meio dessas reações, os átomos de carbono nas posições 8 e 2, respectivamente, são incorporados ao anel de purina em formação.
- *Utilização ou geração de formato.* Essa reação reversível usa $H_4PteGlu$ e $10-CHOH_4PteGlu$.

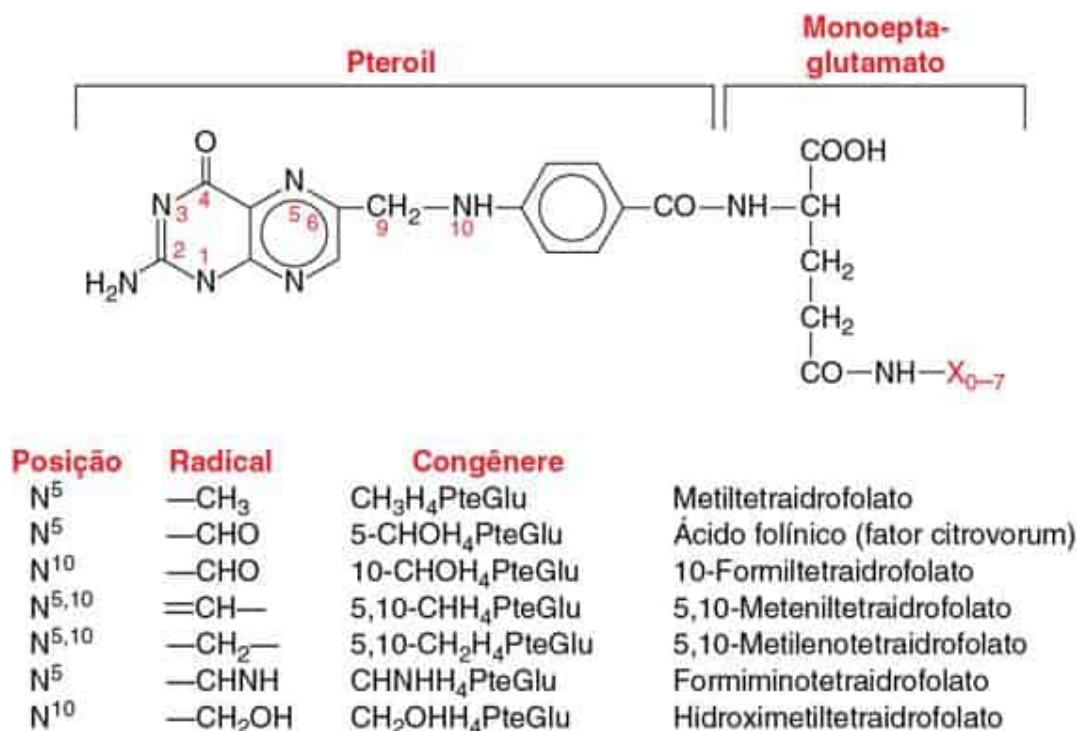


Figura 37-7 Estruturas e nomenclatura do ácido pteroilglutâmico (ácido fólico) e seus congêneres. O X representa resíduos adicionais de glutamato; os poliglutamatos constituem as formas ativas e de armazenamento da vitamina. O número de resíduos de glutamato é variável.

NECESSIDADES DIÁRIAS. Muitos alimentos são ricos em folatos, especialmente, os vegetais verdes frescos, o fígado, a levedura e algumas frutas. Entretanto,

o cozimento prolongado pode destruir até 90% do conteúdo de folato desses alimentos. Em geral, a dieta padrão nos EUA fornece 50-500 µg de folato absorvível por dia, embora os indivíduos com alto consumo de vegetais frescos e carnes possam ingerir até 2 mg/dia. No adulto normal, a ingestão diária recomendada é de 400 µg; mulheres grávidas ou durante a lactação, e pacientes com altas taxas de renovação celular (como os pacientes com anemia hemolítica) podem necessitar de 500-600 µg ou mais por dia. Para a prevenção de defeitos do tubo neural, recomenda-se uma ingestão diária de pelo menos 400 µg de folato nos alimentos ou na forma de suplementos, começando um mês antes da gravidez e prosseguindo durante pelo menos o primeiro trimestre. A suplementação de folato também está sendo considerada para os pacientes com níveis plasmáticos elevados de homocisteína.

ADME. A exemplo da deficiência de vitamina B₁₂, o diagnóstico e tratamento das deficiências de ácido fólico dependem do conhecimento das vias de transporte e do metabolismo intracelular da vitamina (Figura 37-8). Os folatos presentes nos alimentos estão, em grande parte, na forma de poliglutamatos reduzidos, e a absorção requer o transporte e a ação de uma *pteroilglutamil carboxipeptidase* associada às membranas das células da mucosa. A mucosa do duodeno e da parte proximal do jejuno é rica em *di-hidrofolato redutase* e tem a capacidade de metilar a maior parte do folato reduzido que é absorvido ou todo ele. Como a maior parte da absorção ocorre na porção proximal do intestino delgado, não é rara a ocorrência de deficiência de folato quando o jejuno está doente. Tanto o espru não tropical quanto o espru tropical constituem causas comuns de deficiência de folato e anemia megaloblástica.

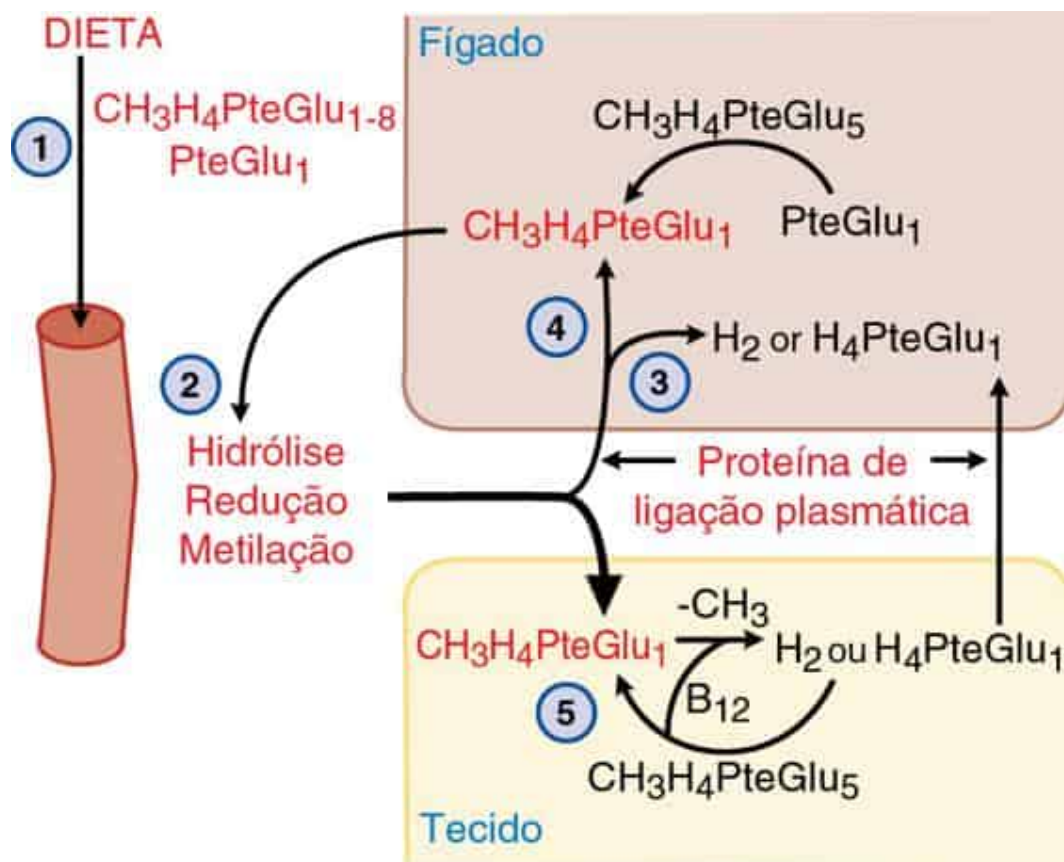


Figura 37-8 Absorção e distribuição dos derivados do folato. As fontes dietéticas de poliglutamatos de folato são hidrolisadas a monoglutamato, reduzidas e metiladas a $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}_1$ durante o transporte gastrointestinal. A deficiência de folato surge comumente de (1) suprimento dietético inadequado e (2) doença do intestino delgado. Em pacientes com uremia, alcoolismo ou hepatopatia, podem-se observar defeitos (3) na concentração das proteínas de ligação do folato no plasma e (4) no fluxo de $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}_1$ na bile para reabsorção e transporte até os tecidos (ciclo entero-hepático do folato). Por fim, a deficiência de vitamina B_{12} (5) “retém” o folato na forma de $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$, diminuindo, assim, a disponibilidade de $\text{H}_4\text{PteGlu}_1$ para o seu papel essencial na síntese das purinas e pirimidinas.

Uma vez absorvido, o folato é rapidamente transportado até os tecidos na forma de $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$. Embora certas proteínas plasmáticas se liguem efetivamente aos derivados do folato, elas possuem maior afinidade por análogos não metilados. O papel dessas proteínas de ligação na homeostasia do folato não está esclarecido por completo. É possível detectar um aumento

da capacidade de ligação na deficiência de folato e em certos estados mórbidos, como uremia, câncer e alcoolismo. Os alimentos e o ciclo entero-hepático da vitamina mantêm um suprimento constante de $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$. O fígado reduz e metila ativamente o PteGlu (e H_2 ou H_4PteGlu) e, a seguir, transporta o $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$ na bile para reabsorção pelo intestino e suprimento subsequente aos tecidos. Essa via pode fornecer $\geq 200 \mu\text{g}$ de folato a cada dia para recirculação até os tecidos. A importância do ciclo entero-hepático é sugerida por estudos em animais que mostram rápida redução da concentração plasmática de folato após a drenagem da bile ou consumo de álcool, que aparentemente bloqueia a liberação de $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$ das células parenquimatosas hepáticas.

DEFICIÊNCIA DE FOLATO. Tal deficiência é uma complicação comum de doenças do intestino delgado que interfere na absorção do folato dos alimentos e na sua recirculação por meio do ciclo entero-hepático. No alcoolismo agudo ou crônico, a ingestão diária de folato nos alimentos pode estar gravemente restrita, e o ciclo entero-hepático da vitamina pode ficar comprometido em consequência dos efeitos tóxicos do álcool sobre as células parenquimatosas do fígado, constituindo a causa mais comum de eritropoiese megaloblástica por deficiência de folato; entretanto, é também a mais acessível à terapia, visto que a reinstituição de uma dieta normal é suficiente para superar o efeito do álcool. Os estados mórbidos que se caracterizam por elevada taxa de renovação celular, como as anemias hemolíticas, também podem ser complicados pela deficiência de folato. Além disso, os fármacos que inibem a di-hidrofolato redutase (p. ex., metotrexato e trimetoprima) ou que interferem na absorção e no armazenamento do folato nos tecidos (p. ex., certos anticonvulsivantes e anticoncepcionais orais) são capazes de reduzir a concentração plasmática de folato, podendo causar anemia megaloblástica.

A deficiência de folato é reconhecida pelo seu impacto sobre o sistema hematopoiético. Como ocorre com a vitamina B_{12} , esse fato reflete maior necessidade associada às taxas elevadas de renovação celular. A anemia megaloblástica que resulta da deficiência de folato não pode ser diferenciada da causada pela deficiência de vitamina B_{12} . Ao mesmo tempo, a deficiência de folato raramente ou nunca está associada a anormalidades neurológicas. Após a privação de folato, verifica-se o desenvolvimento de anemia megaloblástica muito mais rapidamente do que a que ocorre após interrupção

da absorção de vitamina B₁₂ (p. ex., cirurgia gástrica). Essa observação reflete o fato de que as reservas corporais de folato são limitadas. Embora a taxa de indução da eritropoiese megaloblástica possa variar, o estado de deficiência de folato pode aparecer dentro de 1-4 semanas conforme os hábitos dietéticos do indivíduo e as reservas da vitamina. A deficiência de folato tem sido implicada na incidência de defeitos do tubo neural. Uma ingestão de folato inferior à quantidade adequada também pode resultar em elevações dos níveis plasmáticos de homocisteína. Como mesmo a hiperhomocisteinemia moderada é considerada um fator de risco independente para coronariopatia e doença vascular periférica, bem como para trombose venosa, o papel do folato como doador de metila na conversão da homocisteína em metionina está sendo alvo de maior atenção.

O ácido fólico é comercializado na forma de comprimidos orais contendo ácido pteroilglutâmico ou L-metilfolato, na forma de solução aquosa para injeção (5 mg/mL) e combinado com outras vitaminas e minerais. O ácido folínico (leucovorina cálcica, fator “citrovorum”) é o derivado 5-formil do ácido tetraidrofólico. Os principais usos terapêuticos do ácido folínico consistem em evitar a inibição da di-hidrofolato redutase como parte da terapia com metotrexato em altas doses, e em potencializar a fluorouracila no tratamento do câncer colorretal ([Capítulo 61](#)). Além disso, tem sido utilizado como antídoto para abolir a toxicidade de antagonistas do folato, como a pirimetamina ou trimetoprima. O ácido folínico não tem qualquer vantagem sobre o ácido fólico; além disso, o seu custo é mais elevado, por isso não é recomendado. Uma única exceção é a anemia megaloblástica associada à deficiência congênita de di-hidrofolato redutase.

EFEITOS ADVERSOS. Existem relatos de casos raros de reações às injeções parenterais de ácido fólico e leucovorina. O ácido fólico oral não é habitualmente tóxico. O ácido fólico em grandes quantidades pode anular o efeito antiepilético do fenobarbital, da fenitoína e da primidona, bem como aumentar a frequência de convulsões em crianças suscetíveis. O FDA recomenda que os comprimidos orais de ácido fólico sejam limitados a uma concentração de ≤ 1 mg.

PRINCÍPIOS GERAIS DE TERAPIA. O uso terapêutico do ácido fólico limita-se à prevenção e ao tratamento das deficiências da vitamina. Como no caso da terapia com vitamina B₁₂, o uso efetivo da vitamina depende do diagnóstico

acurado e do conhecimento dos mecanismos que atuam em um estado mórbido específico. Devem-se respeitar os seguintes princípios gerais de terapia:

- Será necessária suplementação dietética quando houver necessidade que não possa ser suprida por uma dieta “normal”. A ingestão diária de uma preparação multivitamínica contendo 400-500 µg de ácido fólico tornou-se prática padrão antes e no decorrer da gravidez, a fim de reduzir a incidência de defeitos do tubo neural, bem como durante a lactação. Em mulheres com história pregressa de gravidez complicada por defeito do tubo neural, foi recomendada uma dose ainda maior de 4 mg/dia. Os pacientes submetidos à nutrição parenteral total devem receber suplementos de ácido fólico como parte do esquema de líquidos, pois as reservas hepáticas de folato são limitadas. Os pacientes adultos com doença caracterizada por alta renovação celular (p. ex., anemia hemolítica) geralmente necessitam de doses maiores, de 1 mg de ácido fólico administrado 1 ou 2 vezes/dia. A dose de 1 mg também tem sido utilizada no tratamento dos pacientes com níveis elevados de homocisteína.
- Como no caso da deficiência de vitamina B₁₂, todo o paciente com deficiência de folato e anemia megaloblástica deve ser cuidadosamente avaliado para estabelecer a causa subjacente da deficiência. Essa avaliação deve incluir os efeitos de medicações, a quantidade de álcool consumido, o histórico do paciente e a função do trato GI.
- A terapia deve ser sempre a mais específica possível. Devem-se evitar as preparações multivitamínicas, a não ser que exista uma razão para se suspeitar de deficiência de várias vitaminas.
- Deve-se ter em mente o perigo potencial de tratar incorretamente um paciente portador de deficiência de vitamina B₁₂ com ácido fólico. A administração de grandes doses de ácido fólico pode resultar em melhora aparente da anemia megaloblástica, visto que o PteGlu é convertido pela di-hidrofolato redutase em H₄PteGlu, transpondo o “aprisionamento” do metilfolato. Entretanto, a terapia com folato não impede nem alivia os defeitos neurológicos resultantes da deficiência de vitamina B₁₂, que podem progredir e tornar-se irreversíveis.

Consulte a 12ª edição do texto original para detalhes sobre o tratamento do paciente muito enfermo com anemia megaloblástica.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*, 12^a edição.

Seção

V

Hormônios e seus antagonistas