



**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS
FACULDADES INTEGRADAS DE FERNANDÓPOLIS**

**ISABELA GOMES DO NASCIMENTO
JANAÍNA BESSA ASSUMPTÃO
JÔNATAS ROGÉRIO ALVES
TAINÁ LACERDA DE ALMEIDA**

**AÇÃO DOS FÁRMACOS IMUNOSSUPRESSORES NO TRATAMENTO
DE REJEIÇÃO DE ÓRGÃOS TRANSPLANTADOS**

FERNANDÓPOLIS

2018

**ISABELA GOMES DO NASCIMENTO
JANAÍNA BESSA ASSUMPÇÃO
JÔNATAS ROGÉRIO ALVES
TAINÁ LACERDA DE ALMEIDA**

**AÇÃO DOS FÁRMACOS IMUNOSSUPRESSORES NO TRATAMENTO DE
REJEIÇÃO DE ÓRGÃOS TRANSPLANTADOS**

Artigo científico apresentado à Banca Examinadora do Curso de Graduação em Farmácia da Fundação Educacional de Fernandópolis como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em farmácia.

Orientador: Prof. Me. Giovanni Carlos de Oliveira

**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS
FERNANDÓPOLIS – SP**

2018

ACÇÃO DOS FÁRMACOS IMUNOSSUPRESSORES NO TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DE ÓRGÃOS TRANSPLANTADOS

ACTION OF IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS IN THE TREATMENT OF REJECTION OF TRANSPLANTED ORGANS

¹NASCIMENTO, Isabela Gomes; ¹ASSUMPÇÃO, Janaina Bessa; ¹ALVES, Jônatas Rogério; ¹ALMEIDA, Tainá Lacerda; ²OLIVEIRA, Giovanni Carlos.

E-mail: ta.ferpa@hotmail.com

ABSTRACT: In a treatment process based on immunosuppressive drugs, the drug itself acts against rejections of transplanted organs and inflammatory diseases, inhibits cell division having anti-inflammatory properties. When initiating therapy with immunosuppressants, the patient should always be aware of the side effects, indications, contraindications and drug interactions thus minimizing the risks throughout the treatment. The aim is to demonstrate new immunosuppressive agents in the treatment of transplant organ rejection and the non-impairment of the immune system's ability to fight infection. The present study was carried out using a bibliographic and electronic research base with several data sources that underwent a careful evaluation in order to obtain a material with greater relevance in the subject approach. It was concluded that after the development and improvement of these drugs, an expressive increase in transplants was observed. In contrast to the research, the technological progress and improvement of the care with these transplanted patients, significantly reduced morbimortality and persuasively improved their quality of life.

Keywords: *Immunomodulators; Immunossupressores; transplants*

RESUMO: Em um processo de tratamento com base nas drogas imunossupressoras, o fármaco em si atua contra rejeições de órgãos transplantados e doenças inflamatórias, inibe a divisão celular possuindo propriedades anti-inflamatórias. Ao iniciar uma terapia com imunossupressores, o paciente deve sempre ficar atento nos efeitos colaterais, indicações, contraindicações e interações medicamentosas minimizando assim os riscos durante todo o tratamento. O objetivo é demonstrar agentes imunossupressores no tratamento de rejeição de órgãos transplantados. O presente estudo foi realizado utilizando a base de uma pesquisa bibliográfica e eletrônica com diversas fontes de dados que passaram por uma avaliação criteriosa, afim de obter um material com maior relevância na abordagem do assunto. Conclui-se que devido aos estudos e o progresso da tecnologia, e ao aperfeiçoamento da medicina juntamente com os fármacos tem-se obtido cada vez mais sucesso nos transplantes. Em contrapartida às pesquisas, o progresso tecnológico e do aperfeiçoamento dos cuidados com esses pacientes transplantados, diminuiu significativamente a morbimortalidade e melhorou persuasivamente a qualidade de vida dos mesmos.

Palavras-chave: *Imunomoduladores; Imunossupressores; transplantes.*

¹Acadêmicos do curso de Farmácia das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

²Mestre em Ciências Farmacêuticas, orientador e professor do curso de Farmácia das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

1. INTRODUÇÃO

Durante um processo de tratamento com base nas drogas imunossupressoras, o fármaco em si atua contra rejeições de órgãos transplantados e doenças inflamatórias, inibe a divisão celular possuindo propriedades anti-inflamatórias. Ao iniciar uma terapia com imunossupressores, o paciente deve sempre ficar atento nos efeitos colaterais, indicações, contraindicações e interações medicamentosas minimizando assim os riscos durante todo o tratamento (DALPONTE; RODRIGUES, 2014).

Segundo Murray (2011) o objetivo dessa terapia é condicionar ao paciente cura e alívio da doença, sempre em busca de um benefício maior para o paciente, deve-se ao vasto arsenal de drogas o sucesso medicamentoso que possibilitam terapias com imunossupressores se adaptando individualmente a cada paciente, podendo ser utilizado para o tratamento de doenças causadas por hipersensibilidades ou imunodeficiências.

Para a adesão destes imunossupressores o paciente deve ter um autorização de procedimento de alto custo APAC (O Manual de Bases Técnicas para Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade), esta requisição sempre deve ser preenchida pelo médico e os medicamentos retirada pelos pacientes em locais específicos como farmácias do Sistema Único de Saúde (SUS), após dar entrada ao processo a equipe ambulatorial é responsável pela dispensação de medicamentos mensalmente mediante à apresentação do receituário médico. (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2016).

No diagnóstico do paciente transplantado geralmente o tratamento é disponibilizado em forma de esquemas medicamentosos tríplexes, coquetel medicamentoso que consiste na combinação de três fármacos imunossupressores, atuando em conjunto para garantir melhor efetividade no tratamento, cada um deles possui um mecanismo de ação diferente, a união dos medicamentos imunossupressores evita efeitos adversos, possibilita doses mais seguros. (PHILIP; HALLORAN, 2004).

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi demonstrar a ação de agentes imunossupressores no tratamento de rejeição de órgãos transplantados.

3. METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado utilizando levantamentos bibliográficos e eletrônicos em bases de dados: Scielo, Pubmed, BVS, Lilacs além de sites governamentais com diversas fontes de dados que passaram por uma avaliação criteriosa, a fim de obter um material com maior relevância na abordagem do assunto.

4. DESENVOLVIMENTO TEÓRICO

Alguns teóricos alertam que o processo de realização de um transplante tem como foco o preenchimento de falhas ou ainda melhora em algum déficit funcional, neste sentido o paciente passa por uma remoção parcial ou isoladamente de uma das partes do corpo. No procedimento terapêutico propõe-se a utilização de medicamentos imunossupressores, como meio de atingir respostas técnicas cirúrgicas mais eficazes, neste sentido é fundamental a compreensão de uma série de estudos realizados para o desenvolvimento deste trabalho.

A ascensão tecnológica e científicas aplicadas em transplantes proporcionou dezenas de procedimentos, favorecendo os receptores de órgãos e tecidos mundialmente. Os pacientes transplantados recebem órgãos sólidos, tecidos e células através da evolução e aprimoramento das técnicas cirúrgicas, equipamentos e fármacos imunossupressores são indispensáveis para a terapia. Na última década observou-se um progresso relevante em transplantes renais efetuados e na lista de solicitantes de transplantes, esses procedimentos representam o exclusivo recurso para a manutenção da vida, sendo disponível para aqueles pacientes que já realizaram o transplante (INTERNATIONAL TRANSPLANT NURSES SOCIETY, 2011).

Vem sendo a cirúrgica definida como padrão-ouro no tratamento da insuficiência cardíaca refratária o transplante de coração, situação na qual o

paciente apresenta grande limitação funcional e transcendente mortalidade. (BACAL et al., 2010).

Paciente com doença hepática terminal usa o transplante de fígado como uma oportunidade de aumentar sua qualidade de vida, associado à maior sobrevivência. Entretanto, os resultados estão visceralmente ligados ao comprometimento diário do paciente com sua terapia imunossupressora (MARTIN; DIMARTINI; FENG, 2013).

Transplante de córnea proporciona a recuperação visual, de forma eficiente e a baixo custo, de pessoas cujos olhos apresentem distúrbios da transparência e da regularidade óptica da córnea. Mas, como em qualquer transplante, tem a potencialidade de transmitir doenças devastadoras, na maioria dos casos, o candidato à cirurgia não é cego literalmente. Pode estar incapacitado para o trabalho, para o estudo, mas não para as atividades corriqueiras da vida. Se o transplante falhar, há chances de perda completa da visão, além do surgimento de dor provocada pelo edema de córnea, glaucoma ou ambos. Acrescentando que as indicações dos transplantes de córnea ainda não estarem devidamente sistematizadas. A seleção das córneas está ligada à filosofia de captação. Os Bancos de Olhos definem uma região de atuação, onde cada óbito é imediatamente comunicado à central de trabalho. A seleção do tecido doador se assenta em três princípios: inocuidade, transparência e vitalidade (MARCOMINI, 2011).

As doenças renais crônicas foram as pioneiras dentre as demais técnicas de transplante de órgãos; os primeiros transplantes que resultaram em êxito foram realizados na década de 1950 em Boston. Atualmente esses procedimentos apresentam alto índice de sucesso. A maioria dos pacientes com doença renal em estágio terminal tem como tratamento de escolha o transplante de rim, devido ao desejo de evitar a diálise ou de melhorar sua qualidade de vida, por crer que esta pode ser levada normalmente. Os pacientes que são submetidos ao transplante renal, após serem transplantados são indicados a terapia de imunossupressores, medicamentos que evitam ou tratam a rejeição do órgão transplantado, conhecida como a principal causa de perda do enxerto (MANFRON; CARVALHAL, 2003).

De acordo com o Registro Brasileiro de Transplante em junho de 2013, haviam 22.187 pacientes registrados na lista de espera para transplantes de órgãos sólidos. Desses 19.913 (89,75%) esperavam transplantes renais. Para se efetuar um transplante renal é realizado tipagem de antígenos de leucócitos humanos (HLA) a

fim de obter compatibilidade entre os tecidos, enquanto o paciente aguarda a realização do transplante renal são oferecidas outras formas de terapias de substituição renal (TSR) permitindo o sustento da vida isso justifica o grande número de pacientes que aguardam na lista de espera de um transplante renal. (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2016).

Dentre as terapias mundialmente aceitas para tratamento de algumas pneumopatias avançadas, usa-se o transplante de pulmão. No entanto, seu sucesso depende de uma seleção bastante rigorosa de candidatos, a fim de se obterem sobrevida satisfatória e progresso da qualidade de vida (YUSEN; EDWARDS; KUCHERYARVAYA, 2014).

O transplante vascularizado de pâncreas é um tratamento que estabelece a normoglicêmica e normaliza os níveis séricos de hemoglobina glicosada em pacientes diabéticos tipo 1. A evolução do mesmo, no tratamento do diabetes tipo 1, foi determinada pelo avanço da tecnologia dos transplantes quanto à técnica cirúrgica, à preservação de órgãos e à imunossupressão (SUTHERLAND et al., 2013).

As primeiras experiências ao utilizar imunossupressores em técnicas cirúrgicas aconteceram em 1956. Os índices de sucesso em transplantes aumentaram disparadamente após a adesão das drogas imunossupressoras, tendo uma grande revolução no meio médico científico, a partir dos anos 60 com o descobrimento da azatioprina, considerado um imunossupressor de grande eficácia, mas pouco seletivo, atua impedindo a proliferação unânime de células ativadas. Em seguida no ano de 1975 foi descoberta a Ciclosporina, sendo mais específicas por interferir na produção das linfocinas, sendo elas o grande pivô da rejeição de transplantes ocorrendo um grande avanço nas cirurgias, sendo eles: rim, coração e fígado (STARZ; HAKALA; ROSENTHAL, 1983).

Com a grande necessidade de se evitar a rejeição dos órgãos houve-se um desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras. A terapêutica de um paciente para transplante de órgãos envolve em média 5 (princípios) gerais. Sendo o primeiro deles a elaboração atenciosa dos pacientes e a triagem do melhor doador de HLA e ABO compatível à estruturação para doação do órgão transplantado. Sobre o segundo lugar, utiliza-se uma terapia medicamentosa semelhante na quimioterapia do câncer, terapia esta, sequenciada farmacológica imunossupressora. Os agentes são usados em conjuntos, cada um visando um alvo molecular oposto da resposta

ao aloenxerto. Após administradas doses relativamente baixas nota-se os efeitos sinérgicos que são obtidos através da aplicação de vários agentes, cenário clínico que reduz os efeitos tóxicos específicos, em conjunto enfatizando o efeito imunossupressor. Em terceiro lugar precisa-se ter a segurança de que ocorra implantação imediata do enxerto, ou tratar a rejeição que já está definida, é preciso fazer a utilização da imunossupressão intensamente para acondicionar a imunossupressão por um longo espaço de tempo. Sendo assim é requerido protocolo de inferência intensa e preservação com doses mais baixas. O quarto lugar é observado a ocorrência da disfunção do transplante, englobando-se avaliações para rejeição, infecção e efeitos tóxicos dos fármacos, sempre tendo em mente os contratempos que podem concomitar e ocorrer frequentemente. Ao irrevogável quinto princípio aplica-se ao aminguamento ou retirada do uso de um agente terapêutico, se os efeitos tóxicos do mesmo forem maiores que os seus benefícios (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2016).

Mais adiante na década de 1960 a implantação dos glicocorticóides como imunossupressores teve uma grande importância na evolução dos transplantes de órgãos. Os fármacos como prednisona, prednisolona e outros glicocorticóides são usados em conjunto ou isoladamente com outros imunossupressores, no tratamento de doenças auto-imunes e no tratamento da rejeição de transplante. Quatro classes principais de imunossupressores: glicocorticóides, inibidores da calcineurina, agentes antiproliferativos e antimetabólitos, e os anticorpos (ELLENHORN et al., 1990).

4.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS FÁRMACOS

4.1.1 GLICOCORTICÓIDES

A consequência imunossupressora dos glicocorticóides é conhecida há muito tempo. Os esteróides induzem e lisam a redistribuição dos linfócitos causando restringimento transitório e rápido na contagem dos linfócitos no sangue periférico, os esteróides juntam-se aos receptores presentes dentro das células e os receptores induzido por glicocorticóides ou proteínas se unem ao DNA próximo aos elementos de resposta, esses regulam a transcrição de vários genes, a expressão da I κ B é aumentada através dos complexos formados pelo glicocorticóides e receptores, fazendo assim que sua expressão aumente, impedindo a ativação da NF κ B resultando na estimulação da apoptose das células ativadas, tendo importância

essencial a hiporregulação das citocinas pró-inflamatórias, são elas: IL-1 IL-6. Os linfócitos T são bloqueados de produzir IL-2 e se manifestar, inibindo assim à ativação dos linfócitos T citotóxicos (KRENSKY; STROM; BLUESTONE, 2003).

Neutrófilos e monócitos tem diminuído quimiotaxia liberando quantidade menores de enzimas lisossômicas, pelo conjunto dessas razões o efeito antiinflamatório é produzida pelos glicocorticóides, extenso na imunidade celular, de outro modo esses fármacos produzem efeitos parcialmente pequenos na imunidade humoral, mecanismo da ação dos imunossupressores ainda é incógnito (KRENSKY; STROM; BLUESTONE, 2003).

Via de regra os glicocorticóides são ligados aos imunossupressores, evitando e tratando a rejeição de transplante. Para reverter rejeição aguda de transplantes e exacerbações agudas de distúrbios auto-imunes são usadas doses altas do succinato sódico de metilprednisonolona. Os glicocorticóides são indicados em várias situações. Essas drogas são potentes no tratamento de doenças de enfermidades do enxerto versus hospedeiro agregado ao transplante de medula óssea. Entre as disfunções auto-imunes, os glicocorticóides são empregados regularmente tratando artrite reumatóide e outras artrites, lúpus eritematoso sistema, dermatomiosite sistêmica, psoríase e outras doenças cutâneas, asma, distúrbios alérgicos, doenças intestinal inflamatória, doenças oftálmicas inflamatórias, distúrbios hematológicos auto-imunes, exacerbações agudas da esclerose múltipla (KRENSKY; STROM; BLUESTONE, 2003).

Os glicocorticóides diminuem reações alérgicas, que decorrem com outros agentes imunossupressores, utilizados pelos receptores de transplantes com a função de bloquear a “tempestade” de citocinas, que são causadas na primeira dose do tratamento com muromonad-CD3, anticorpo este, monoclonal CD3 de células T humanas (KRENSKY; STROM; BLUESTONE, 2003).

É encontrado em vários tecidos e genes sensíveis as ações dos esteróides, devido ao uso amplo desses fármacos pode provocar efeitos adversos incapacitantes e potencialmente fatais, em vários pacientes. Essas consequências ocorrem devido ao atraso do crescimento, necrose óssea avascular, osteopenia, aumento do risco de infecção, dificuldade de cicatrização das feridas, cataratas, hiperglicemia e hipertensão. O surgimento dos protocolos que unem glicocorticóides e inibidores de calcineurina, com o seu efeito sinérgico, ao qual o fármaco utilizado em conjunto com outros fármacos possui uma maior efetividade, do que utilizado

separado, proporcionaram a diminuição das doses dos esteróides utilizadas, entretanto a morbidade induzida por tais fármacos é considerada um contratempo importante para diversos pacientes transplantados (KRENSKY; STROM; BLUESTONE, 2003).

3.1.2 INIBIDORES DA CALCINEURINA

A calcineurina é uma proteína plasmática que está presente em várias células, linfócitos e células dendríticas. Depois de serem ativadas atuam como fator de transcrição para IL inflamatória, como IL-2, IL-3, IL-4 e TNF-alfa. Ao acontecer esta ativação denomina-se de mecanismo cálcio-dependente aplicada à dois tipos de proteínas: imunofilinas e as calmodulina (KRENSKY; STROM; BLUESTONE, 2003).

Ao inibir a ação da calcineurina, quer dizer minimizar o funcionamento dos linfócitos, processo caracterizado de maneira muito controlada, para melhorar a garantia do quadro alérgico e não comprometer a função imune do organismo. Fármacos com capacidade na redução da ação da calcineurina atuam inibindo vários imunofilinas. Encontram-se inibidores da calcineurina com ação sistêmica, a ciclosporina (KRENSKY; STROM; BLUESTONE, 2003).

3.1.3 FÁRMACOS ANTIPROLIFERATIVOS E ANTIMETABÓLITOS

O Sirolimus ou Rapamicina inibe a ativação e proliferação, downstream o receptor da IL-2. A ação terapêutica do Sirolimus de complexo com imunofilina, como a FKBP-12, o que não afeta a atividade da calcineurina. O fármaco liga-se a uma proteína cinase designada *mammalian target of rapamycin* (mTOR), enzima está classificada chave na progressão do ciclo celular. Após ocorrer a inibição do mTOR ocorre o bloqueio da progressão do ciclo celular na transcrição de fases. O Sirolimus não inibe apenas a rejeição de transplantes e dentre outras doenças autoimunes, mas o seu efeito continua por vários meses após o rompimento da terapia, surgindo um efeito toleragénico. O uso possibilita desviar-se dos inibidores de calcineurina, até mesmo em pacientes que se encontram em um quadro clínico estável, sendo assim protegendo a função renal (MAGRO, 2007).

3.1.4 ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-CD3

Anticorpo guiado contra a cadeia ϵ do CD3 (uma molécula trimétrica localizada próximo ao receptor das células T, parte superior dos linfócitos T humanos, incluída no reconhecimento de antígenos, sinalização celular e proliferação). Com a presença desse anticorpo, o tratamento provoca interiorização dos receptores de células T e evita assim o reconhecimento de antígenos. A aplicação deste anticorpo é conduzida rapidamente por depleção e extravasão da maior parte das células T da corrente sanguínea e os órgãos linfóides periféricos. Devido o desaparecimento de células T nas regiões linfóides, onde normalmente são encontradas é secundária à morte celular por ativação do complemento, a morte celular instigam a ativação e a marginação das células T, nas paredes endoteliais vasculares, e a sua consecutiva distribuição por órgãos não linfóides. Diminuem a função das excedentes células T, provocando desaparecimento da geração IL-2 e intenso decrescimento produção de diversas citocinas, talvez com exceção de IL-4, responsáveis pelas respostas alérgicas, IL-10, inibe a expressão de receptores para captar IgE (MAGRO, 2007).

3.1.5 ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-CD25 (ANTI-RECEPTOR DAIL-2)

Daclizumab possui uma afinidade mais baixa que o Basiliximab, porém possui uma semi-vida longa no período de 20 dias, não é estabelecido o mecanismo de ação exato, mas resulta hipoteticamente a sua ligação com os receptores IL-2 nas extremidades dos linfócitos T ativado, pois este estudo está sendo testado (MAGRO, 2007).

3.1.6 ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-CD52

Conhecido como Alemtuzumab, é utilizado em casos de leucemia linfocíticas crônica e no transplantes. O anticorpo atinge o CD-52, uma glicoproteína expressa nos linfócitos, monócitos, macrófagos e células natural killer. O medicamento provoca lise extensa dos linfócitos, ao conduzir a apoptose das células alvo, alcançando eficácia no transplante renal por produzir depleção extensa das células B e T, permitindo a diminuição de uso de fármacos (MAGRO, 2007).

3.1.7 ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-LFA-1

O Efalizumab é um anticorpo monoclonal IgG, que impossibilita o LFA-1, evitando a ligação das células T ao ICAM-1, tendo como alvo a cadeia CD11a do LFA-1. Ele se liga a LFA-1 impedindo a relação LFA-1-ICAM, sendo assim bloqueia a adesão, tráfico e ativação das células T (MAGRO, 2007).

3.1.8 AZATIOPRINA

Foi desenvolvida na década de 1950, sendo alvo de inúmeros estudos, sua principal ação farmacológica, deve-se a incorporação do metabólito ativo – a 6-tioguanina (6-TGN) – ao DNA das células. A 6-TGN possui estrutura análoga às bases púricas, adenina e hipoxantina (PACHECO NETO, 2008).

É utilizada na terapia medicamentosa de pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DIIs), leucemia linfóide aguda (LLA) e na imunossupressão pós-transplante. Com o seu efeito anti-inflamatório, também tem sido utilizada em pacientes com doenças auto-imunes, como lúpus, vasculites, alterações dermatológicas e artrite reumatóide. Em relação à imunossupressão pós-transplante induzida pela Azatioprina, é importante reconhecer que o conhecimento atual necessita ser aprimorado por meio de estudos da atividade enzimática, da genotipagem da Tiopurinamiltransferase e da monitoração terapêutica de seus metabólitos ativos e tóxicos (PACHECO NETO, 2008).

3.1.9 CICLOSPORINA

Usado depois do transplante de rim, fígado, pâncreas, coração, pulmão e medula óssea. Dificulta as reações do organismo contra os tecidos estranhos, no sentido de prevenir a rejeição e assegurar o funcionamento apropriado do órgão ou medula óssea transplantado. Mecanismo de ação impede o progresso das reações mediadas por células, contendo imunidade ao aloenxerto, hipersensibilidade cutânea tardia, encefalomielite alérgica, artrite por adjuvante de Freund, reação enxerto versus hospedeiro (GVHD) e também produção de anticorpos Timo-dependentes. em um nível celular, impossibilita a produção e a liberação de linfocinas (fator de crescimento das células T). No que assemelha, bloqueia os linfócitos durante a fase G0 ou fase G1 o ciclo celular e inibindo a liberação de linfocinas, provocadas por antígenos, pelas células T ativas. Contudo não deprime a hematopoiese e não tem efeito sobre a função das células fagocitárias (ROZA, 2002).

3.1.10 TACROLIMO

O tacrolimo tem o mesmo mecanismo de ação da ciclosporina, porém tem sido mais utilizado com evidência de melhores resultados. Comparado os dois a tacrolimo reduz as taxas de rejeição aguda e tem se uma perda insignificativa de enxertos. Além disso, a incidência de rejeições agudas e rejeições resistentes a corticosteroides foram menores nos pacientes que recebiam tacrolimo. Na nefrotoxicidade, não parece haver diferença, seu uso exige rígida monitorização dos níveis sanguíneos para adequado acerto de dose e prevenção de lesão renal aguda ou crônica. Hirsutismo, hipertensão arterial, hiperplasia gengival são mais frequentes com o uso de ciclosporina e também para esses pacientes a substituição pelo tacrolimo geralmente é benéfica. Por outro lado, diabetes mellitus é mais observado nos que recebem tacrolimo (WEBSTER, 2005).

Entretanto, estudo de coorte realizado no Brasil, que comparou pacientes que utilizaram esquemas imunossupressores com ciclosporina ou tacrolimo, por 5 anos, demonstrou que a razão de chances de falha terapêutica (perda do enxerto ou morte) foi maior com tacrolimo. (RC 1,38 IC95% 1,14-1,67) (GUERRA, 2010).

3.1.11 SULFASSALAZINA

A sulfassalazina é uma pró-droga heteróclita por ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) ligado com sulfapiridina (SP) através de um anel azo. O 5-ASA é responsável pela efetividade da sulfassalazina, no mesmo tempo que a SP é responsável pela maior parte dos seus efeitos adversos. Tem como mecanismo de ação suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras constatadas em modelos experimentais in vitro. Os mecanismos tem sido apresentado: inibição da síntese de citocinas, prostaglandinas e leucotrienos; ação 4 antioxidante; inibição da expansão clonal de populações de linfócitos B e T patogênicas e redução da adesão e função de leucócitos. Contra indicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade a sulfas, salicilatos ou quaisquer componentes da fórmula, e em indivíduos que tenham distúrbios que afeta a síntese da heme (MOTA, 2012).

3.1.12 MICOFENOLATO DE MOFETILA

Apesar de representar como uma das novas drogas imunossupressoras para transplante, é interessante recordar que o ácido micofenólico não é uma droga nova: foi isolado em 1896 a baseada na cultura de *Penicillium* e purificado em 1913. Na

década de 40 foi reconhecida sua atividade antibacteriana e antifúngica. O ácido micofenólico é uma droga antiproliferativa que atuam na biossíntese das purinas. Especificamente, o ácido micofenólico é um potente inibidor, não competitivo, da enzima inosinamonofosfatodesidrogenase (IMPDH), que é uma enzima chave da via de novo da biossíntese das purinas, ribose-5-fosfato, precursor essencial na síntese de nucleótidos (ALLISON; EUGUI, 1993).

3.1.13 METOTREXATO

O metotrexato atua na fase S do ciclo celular, na qual ocorre a duplicação do DNA e a síntese de histonas. Desta forma, seu efeito imediato consiste na interrupção abrupta da síntese de DNA. Em decorrência, as células não conseguem se duplicar, dando em morte celular de todas as células que estejam nessa fase do ciclo. Dessa maneira a quimioterápica afeta tanto as células saudáveis quanto as neoplásicas. Como agente quimioterápico é usado no tratamento da leucemia linfobástica aguda, coriocarcinoma, tumores trofoblásticos em mulheres, osteosarcoma, linfomas de Burkitt e não Hodgkin, carcinomas de mama, cabeça pescoço, ovários e bexigas (BARBISAN, 2014).

3.1.14 FTY720

O FTY720 é um imunossupressor que atua como agonista de alta afinidade pelo receptor esfingosina-1-fosfato. Seu mecanismo de ação está relacionado ao desenvolvimento de linfopenia, que pode ser decorrente de migração linfocitária para os órgãos linfóides ou de indução do apoptose. Diferente dos demais imunossupressores, o FTY720 não prejudica as funções de proliferação e ativação das células T e B e pode ser utilizado em associação com os inibidores de calcineurina (MOTA, 2012).

Com o avanço de transplante de órgão, acredita-se que este seja um imunossupressor com grande probabilidade de aplicação clínica nos próximos anos. Em setembro de 2010, o FTY720 foi aprovado pelo FDA como tratamento de primeira escolha para a esclerose múltipla, nos Estados Unidos (MOTA, 2012).

3.1.15 SIROLIMO E EVEROLIMO

Sirolimo é o derivado hidroxietil da rapamicina, everolimo é um derivado sintético do sirolimo. A rapamicina e ambos derivados produzem efeitos de

imunossupressão e antiproliferativos, inibindo a proliferação de fibroblastos e células de músculo liso vascular, da mesma maneira que interferem nos fatores de crescimento dos linfócitos e fibroblastos, e aumentam a produção de óxido nítrico. Os dois funcionam como um substrato para estas enzimas hepáticas, bem como para a glicoproteína P. Apesar das semelhanças na estrutura química entre sirolimo e everolimo, há diferenças na farmacocinética e farmacodinâmica (BRASIL, 2015).

O everolimo é de absorção mais rápida, atingindo um pico de concentração/meia-vida dentro de 1 a 2 horas, tem uma disponibilidade oral mais elevada e mais baixa ligação com proteínas do plasma, sua meia-vida média e eliminação é mais curta (cerca de 30 ± 11 h) permitindo a administração duas vezes por dia. A filtração de everolimo é 20% maior em pacientes negros. Regimes com uma dose inicial fixa (administração de 2mg de sirolimo ou 0,75mg de everolimo duas vezes por dia) e subsequente dosagem para monitoramento de nível mínimo terapêutico, respectivamente entre 5 a 15mg/dL ou 3 a 8mg/DI (BRASIL, 2015).

Estudos apontam que existem evidências não conclusivas, na qual as alternativas terapêuticas com everolimo e sirolimo não trouxeram redução da mortalidade ou de rejeição crônica (BRASIL, 2015).

Everolimo é um inibitório do mTOR (alvo da rapamicina nos mamíferos), uma quinaseserina-treonina na cascata de sinalização PI3K/AKT, uma via conhecida por se encontrar desregulada na maioria dos cânceres humanos. O everolimo liga-se à proteína intracelular FKBP-12, fazendo um complexo que inibe a atividade do complexo 1 do mTOR (mTORC1). A inibição da via de sinalização do mTORC1 interfere com a síntese de proteínas no decorrer da redução da atividade da proteína quinase ribossômica S6 (S6K1) e da proteína de ligação do fator eucariótico de alongação 4E (4EBP-1), que estabelecem as proteínas envolvidas no ciclo celular, na angiogênese e na glicólise. O everolimo determina os níveis de fator de crescimento endotélio vascular, que potencializa os processos angiogênicos tumorais (FURP, 2018).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerou-se neste estudo, o quão importante é a terapia e os efeitos gerados pelos imunoestimuladores, que conduzem ao aumento da imunidade inata e adaptativa, e os imunossupressores, que diminuem a atividade do sistema imune

responsáveis por evitar a rejeição parcial ou total dos órgãos em transplantados, além de suas ações na profilaxia de doenças autoimunes.

Observou-se que devido o vasto arsenal de drogas hoje no mercado que possibilitam terapias com imunossuppressores, adaptando-se individualmente a cada paciente, podendo ser utilizado para o tratamento de doenças causadas por hipersensibilidades ou imunodeficiências, condicionando cura ou alívio da doença, sempre em busca de um benefício maior para o paciente.

Considerando ainda, que atuam em diferentes etapas da ativação do sistema imunológico fazendo com que a resposta imune seja bloqueada, prevenindo a rejeição do órgão transplantado e evitando retorno do paciente à mesa cirúrgica.

Conclui-se que após o desenvolvimento e melhoramento desses fármacos, notou-se aumento expressivo nos transplantes. Em contrapartida às pesquisas, o progresso tecnológico e do aperfeiçoamento dos cuidados com esses pacientes transplantados, diminuiu significativamente a morbimortalidade e melhorou persuasivamente a qualidade de vida dos mesmos.

6. AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar sempre presente na nossa vida e tornar tudo possível.

A nossas famílias, por todo apoio e confiança, o que tornou possível a realização deste projeto.

Ao nosso orientador Prof. Me. Giovanni Carlos de Oliveira, por sua compreensão nos momentos difíceis, dedicação e apoio ao longo desta jornada.

À banca examinadora pela disponibilidade e contribuição com este trabalho.

Aos nossos professores do curso de graduação em Farmácia, pela contribuição na nossa formação profissional e pelos preciosos ensinamentos.

Aos nossos amigos da graduação em Farmácia de 2018, que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

A todos que direta ou indiretamente, contribuíram na realização deste trabalho, que nos acompanharam e ajudaram nesta jornada.

REFERÊNCIAS

ALLISON, A.C; EUGUI, E.M. **Inibidores da purina de novo e síntese de pirimidina como drogas imunossupressoras**. *Transplante Proc.* Vol. 25, 1993, p. 8-18

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. **Medicamentos imunossupressores**. São Paulo: Abto, 2016.

_____. **Registro brasileiro de transplantes**. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado, 2016. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2016/RBT2016-leitura.pdf>>. Acesso em: 11 nov. 2018.

BACAL, F. et al. **II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco**. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.*, São Paulo, v. 94, n. 1, supl. 1, p. 16-76, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010000700001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 09Nov. 2018.

BARBISAN, F. **Efeito farmacogenético e farmacogenômico do metotrexato na resposta citotóxica de células mononucleares periféricas do sangue**. 2014. 82f. Orientadora: Ivana Beatrice Manica da Cruz. Dissertação.. (Mestrado em Farmacologia). Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2014. Disponível em:<<https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/9011/BARBISAN%2C%20FERNA%20NDA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 11 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Uso de imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes pulmonares**. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília, 2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Imunossupressores_TransplantePulmonar_CP.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2018.

DALPONTE, G.C.; RODRIGUES, F.S.S.. Transplante renal: orientações de enfermagem para alta hospitalar. **Jornal Brasileiro de Transplantes**, V. 17, ed. 1, jan/mar, 2014, p. 1-137. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/JBT/2014/1.pdf>>. Acesso em: 04 dez. 2018.

ELLENHORN, J. D. et al. Ativação de células T humanas in vivo após o tratamento de receptores de transplante com OKT3. **Transplantation**, v. 50, n. 4, 1990. p. 608-12.

FURP. Fundação para o Remédio Popular. **Everolismo**. 2018. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10222222015&pIdAnexo=2960944>. Acesso em: 11 nov. 2018.

GUERRA, A. A; CÉSAR, C. C; CHERCHIGLIA, M. L, et al. **Ciclosporina versus tacrolimus em esquemas de manutenção imunossupressora em transplantes**

renais no Brasil: análise de sobrevivência de 2000 a 2004. Ann Pharmacother. Vol. 44, n. 1, 2010, p. 192-201..

INTERNATIONAL TRANSPLANT NURSES SOCIETY (ITNS). **Introdução à enfermagem de transplante: competências essenciais.** Pittsburg: International Transplant Nurses Society, ITNS; 2011.

KRENKSY, A. M.; STROM, T. B.; BLUESTONE, J. A.; **AS BASES FARMACOLÓGICAS DA TERAPEUTICA: IMUNOMODULADORES:** agentes imunossuppressores, tolerógenos e imunoestimulantes. 10. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2003. 1647 p.

MAGRO, F. **Intervenções farmacológicas:** sistema Imunológico, 2007. (Aula desgravada por Filipa Costa e Joana Ferreira) Disponível em: <<http://cc04-10.med.up.pt/Farmacologia/Imunomoduladores.pdf>> Acesso em: 30 de outubro de 2018.

MANFRO, R. C, CARVALHAL, G. F. **Transplante renal.** AMRIGS. Vol. 47, ed. 01, 2003; 14-19.

MARCOMINI, L. A. G. et al. Seleção de córneas para transplantes. **Revista brasileira oftalmologia.** Rio de Janeiro, v. 70, n. 6, p. 430-436, dez. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802011000600020&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 19 de novembro de 2018.

MARTIN, P.; DIMARTINI, A.; FENG, S. **Avaliação para Transplante de Fígado em Adultos: 2013 Orientação Prática da American Association for o estudo das doenças hepáticas e da sociedade americana de transplante. Hepatologia.** (Baltim) Versão Internet. Volume 53, edição 03, 2014, p.1144-65. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/hep.26972/asset/hep26972.pdf?v=1&t=ielajflb&s=1a448929d7b59e4517354f77eae4bdb161295246>> Acesso 10 set 18

MOTA, A. P. L. **Pacientes transplantados renais com função renal estável:** estudo de biomarcadores inflamatórios/ hemostáticos e relação com a função renal e o tempo pós-transplantes. Belo Horizonte: 2012. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/EMCO-9BENP2/tese_versao_final_30_08_2013_ana_paula_lucas_mota.pdf?sequence=1>. Acesso em: 11 nov. 2018.

MOTA, L. M. H. et al. **Consenso 2012 da sociedade brasileira de reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide.** Brasília: Elsevier Editora Ltda, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n2/v52n2a02.pdf>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

MURRAY, J. O que é esclerose múltipla. **News Medical.** 2011. Disponível em <<https://www.news-medical.net/health/What-is-Immunosuppression-%28Portuguese%29.aspx>> . Acesso em: 18 set. 2018.

OLIVEIRA, R. A.; TURRIN, R. N. T.; POVEDA, V. B.. **Adesão à terapêutica imunossupressora após o transplante de fígado:** revisão integrativa. Sao Paulo: Revista Latino-americana de Enfermagem, 2016. Disponível em:

<http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/pt_0104-1169-rlae-24-02778.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2018.

PACHECO NETO, M. et al. **Monitoração terapêutica da azatioprina: uma revisão**. Sao Paulo: BrasPatolMedLab, 2008. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v44n3/02.pdf>>. Acesso em: 09 nov. 2018.

PHILIP, F., HALLORAN, N. **O transplante de órgãos sólidos: drogas imunossupressoras**. Ribeirão. Med. 2004, p. 351:2715-29.

ROZA, B. A; NUNES, C. F. P. **Cuidados com drogas Imunossupressoras**. 2002. Disponível em:

<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/Biblioteca_Teses/Textos/Cuidados_com_Drogas_Imunossupressoras.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2018.

STARZ, T. E; HAKALA, T. R; ROSENTHAL, J. T. **Estudo de transplante com ciclosporina**. TransplantProc 1983, p. 2459-63.

SUTHERLAND, D. E.; et. al. **Lições aprendidas com mais de 1.000 Transplantes de pâncreas em uma única instituição**. Ed. 4, 2013, p. 463-501.

WEBSTER, A. C; WOODROFFE, R. C; TAYLOR, R.S; et al. **Tacrolimus versus ciclosporina como primário imunossupressão para receptores de transplante renal: meta-análise e meta-regressão de dados de ensaios randomizados**. BMJ. 2005, p.752-810.

YUSEN R. D.; EDWARDS, L. B., KUCHERYAVAYA, A. Y. O registro da sociedade internacional para transplantes de coração e pulmão: trigésimo primeiro transplante de pulmão e coração-pulmão de adulto relatório - 2014; foco: retransplante.

Sociedade Internacional para Transplante Cardíaco e Pulmonar. Vol. 33, ed 10: 2014; 1009-24.