

IMUNOSSUPRESSORES E RETINOIDES

- IMUNOSSUPRESSORES
- Drogas que inibem a divisão celular e tem propriedades anti-inflamatorias. Normalmente prescritos na rejeição de transplantes, doenças auto-imunes e inflamatórias crônicas.
- RESUMO
- **Azatioprina** – antiproliferativo e inibe a síntese de purinas.
- **Metotrexate** – antimetabolico, imunomodulador, inibe a diidrofolato redutase.
- **Ciclofosfamida** – agente alquilante, inibe a síntese de guanina, citosina e adenina, consequente a apoptose celular.
- **Ciclosporina** – inibidor da calcineurina, inibe a ativação das células T.
- **Micofenolato mofetil** – citotóxico, inibe síntese de purinas e inosina monofosfato desidrogenase.

- **AZATIOPRINA**
- Análogo sintético da purina.
- Suprime função da célula T, diminui ACS da célula B e redução das células de Langerhans da pele. Inibe imunidade humoral e celular e fase efetora da resposta imune. Rapidamente absorvida. 30% se liga a proteínas plasmáticas e no fígado é convertido em 6-mercaptopurina e segue por 3 vias que competem entre si. Isso é importante. As 2 primeiras levam a metabolitos inativos e a via da hipoxantina gera o análogo da purina que é metabolito ativo.
- Se bloqueio as 2 primeiras vias, desvio para a via anabólica da hipoxantina, levando a imunossupressão excessiva e pancitopenia – causada principalmente por algumas medicações. Cuidado com uso de algumas medicações do paciente.
- Vamos dosar a tiopurina metiltransferase e vamos controlar a dose medicamentosa a ser administrada e a mielotoxicidade da droga.
- → avaliação da atividade da enzima tiopurina metiltransferase é valida previamente ao emprego da AZATIOPRINA.
- Atravessa barreira placentária mas não causa alterações congênicas. Tem efeitos teratogênicos em pacientes com combinação com prednisona. **Altera sistema ósseo apenas em combinação com prednisona.**
- Droga categoria D – risco para fetos humanos e usado se beneficio claro, seguro na amamentação. Aumenta risco de infecções por alteração dos leucócitos. Meia vida de 3 horas.
- Usado no pênfigo vulgar, penfigoide bolhoso, penfigoide gestacional e cicatricial, LES, dermatomiosite, vasculites, pioderma, DA, policondrite, esclerodermia, psoríase, dermatite actinica crônica, acne fulminans.
- **Contra-indicacoes** – hipersensibilidade, infecções ativas, gestação.
- **Exames laboratoriais** – hmg completo, glicemia, ureia e creatinina, hepatograma, sorologias hepatite, HIV, HTLV-1, urina 1, PPF, RX tórax, PPD, avaliação da enzima tiopurina metiltransferase quando possível.

- 50mg comprimido. Dose única ou 2 tomadas. Náuseas e vômitos. 1 a 3 mg-kg-dia durante a refeição.
- **Acompanhamento** –
- Hemograma – primeiro mês semanal, segundo mês quinzenal, a partir do 3º mês a cada 2 meses.
- Função renal e hepática – mensalmente nos 2 meses iniciais e após este período a cada 2 meses.
- Pode ser usada com cautela na IR e hepática, correção da dose de acordo com a fc renal do paciente. Resposta com 1 mês a 1,5 mês. Se não tem resposta com 16 semanas na dose máxima, não precisa continuar.
- Quando atingimos o controle da doença, diminuímos a dose 0,5mg-kg a cada 2 a 4 semanas. Leucometria abaixo de 4.000 ou plaquetopenia abaixo de 150.000 indicam redução da dose. Suspensão em casos de leuco menor de 2.000 ou plaquetopenia abaixo de 100.000. depois pode ser reintroduzida após 2-3 semanas com 25 a 50% da dose anterior.
- **Potencial carcinogênico** - aumento da incidência: tumores cutâneos, linfomas não Hodgkin, carcinomas de cervix e de vulva, sarcoma de Kaposi.
- Deve ser feito rastreamento anual de neoplasias, mesmo não tendo incidência de outros tumores. Há menor risco de tumores nos não trasplantados.
- Interações – principalmente com alopurinol pq inibe a xantina oxidase e aumenta a mielotoxicidade. Pode combinar com dose menor de azatioprina e acompanhamento hematológico mais frequente. Captopril aumenta risco de leucopenia e DIU tem eficácia diminuída pelo uso de azatioprina – prevenção para gestação deve ser suplementada.
- → Bloqueio da via da xantina oxidase desvia a 6-mercaptopurina para a via anabólica e forma mais metabólitos ativos da azatioprina, gerando pancitopenia. A droga que pode bloquear esta via é o alopurinol.
- **Efeitos adversos** – pancitopenia e mielotoxicidade tardia e dose dependente. Efeito hematológico é o principal, tbm pode ter efeitos TGI, hepáticas, reações de hipersensibilidade.
- → em relação à azatioprina – micofenolato mofetil é mto parecido e age similar, sua vantagem é que tem menos efeitos colaterais que a azatioprina (mesmos efeitos que azatioprina, mas em menor grau). Devem ser monitorados com hemograma e hepatograma. Resposta clinica após 4-6 semanas, efeito colateral tardio. Se não melhorou com 4-6 semanas, vou aumetar a dose 1 a 3mg-kg-dia. Se já esta com dose máxima em 16 semanas, não surtiu efeito, então temos que trocar o remédio.
- Mielotoxicidade, alterações hepáticas, Ca cutâneo e linfoma não Hodgkin, tumores de cervix
- **METOTREXATE**
- Análogo do ácido fólico capaz de inibir a **enzima dihidrofolato redutase**. Não ocorre a conversão para tetraidrofolato, cofator da transferência de átomos de carbono, essenciais para a síntese do DNA e RNA. Também inibe a enzima **timidilato sintetase** envolvida na proliferação celular.
- → MTX é análogo do ácido fólico e inibe a enzima dihidrofolato redutase (inibe de forma competitiva).

- Antiproliferativo sobre os queratinocitos, supressor sobre os linfócitos, gera acúmulo de adenosina com liberação de citocinas.
- Após 1h da ingestão, a distribuição e captação celulares estão completas. Na circulação, 50% do MTX está ligado a proteínas. É convertido em forma poliglutaminada que persiste por meses e permite dose semanal. Excreção principalmente renal e parte biliar. Essa forma que persiste por meses que nos permite dar uma dose semanal do medicamento.
- Maior indicação na dermatologia é na psoríase, principalmente formas eritrodermica, atropática, pustulosa, em placas extensas, retratada a fototerapia ou retinóides, ugueal extensa. Síndrome de Sezary, Pitiríase Rubra Pilar, PLEVA, doença de Reiter, bulosidades e colagenoses, vasculites, DA dentre outras.
- **Contra-indicações:**
 - Absolutas – gravidez ou lactação, insuficiência hepática ou renal, úlcera péptica em atividade, leucopenia menor de 3.500, plaquetopenia menor de 100.000, anemia com Hb < 11, infecção ativa.
 - Relativas – hepatopatia, alteração da função renal, doença péptica crônica, infecção pelo HIV, ingestão excessiva do álcool, dificuldade de compreensão.
- **Fatores de risco para uso** – obesidade, alcoolismo, hipocalcemia, hipoalbuminemia, HAS, DM, idade avançada.
- **Rotina laboratorial pré tratamento** – hmg completo, ureia e creatinina, clearance de creatinina (pq muitas vezes o nível de Cr isolada não reflete a função renal verdadeira, principalmente no idoso), glicemia, proteinúria de 24h, hepatograma, proteínas totais e frações, cálcio sérico. Sorologias para hepatites, HIV, HTLV, beta-HCG, urina I, RX tórax, PPD, G-6PD.
- POSOLOGIA – Cp de 2,5mg ou solução injetável de 2ml contendo 50mg da droga, podendo ser usado até 10mg IM por semana. Começamos com média de 7,5mg por semana e temos que registrar as doses, pq precisamos somar a dose acumulada para no futuro ver se ele já atingiu a dose máxima que pode ser usado. A partir de um determinado nível tem que fazer bx hepática se quiser continuar. Pode ser feito em uma 2ª vez no futuro. Podemos dar em dose única ou 3 tomadas com intervalo de 3 horas.
- Ccas – solução injetável por VO. 0,25 a 0,75mg/kg-semana.
- BIODISPONIBILIDADE – VO temos redução de 30% na absorção a partir da dose de 7,5mg. Por via IM ou IV temos menor toxicidade para TGI e não tem a perda quando chega na dose maior. Embora só indiquemos Máximo de 10mg-semana. Ceratoacantoma podemos usar MTX intralesional.
- AJUSTE DA DOSE – hmg após 5 dias da primeira dose para avaliar pancitopenia. No 1º mês hemogramas e hepatogramas mensais e aumento da dose a cada 5 dias de acordo com a monitorização. No 2º mês podemos aumentar o intervalo. Geralmente aumentamos a dose 2,5 a 5mg por semana, vendo o paciente toda semana, até ter resposta satisfatória. Podemos levar a 20mg-semana por VO ou até 25mg-sem IM sem ter grandes problemas. Após controle da doença por 2 meses em função da forma poliglutaminada, o intervalo entre as tomadas pode ser aumentado. As enzimas hepáticas sofrem alterações em 48h, portanto dose-se em 5 a 7 dias após a tomada.

- **VCM** – se tiver alterado temos que diminuir a dose – sinal de alerta de mielotoxicidade. Parâmetro laboratorial.
- **Mucosite** – padrão clínico de mielotoxicidade.
- **Interações medicamentosas** – diversas.
- **Efeitos adversos de curto prazo**: hematológicos principalmente em idosos, hipoalbuminêmicos, usuários de drogas que inibem a síntese de folato, pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica ou normocítica. Sinais de alerta para pancitopenia – VCM elevado ou mucosite. Deve-se otimizar a dose do ácido fólico, alterar ou suspender a droga e encaminhar ao hematologista se houver pancitopenia.
- Tbm inibem a síntese de folatos – dapsona, trimetopim, sulfonamidas. Hepatotóxicas – retinoides e álcool. Há drogas que fazem aumentar o nível plasmático de MTX. Bactrim é proscrito em paciente em uso de MTX.
- → parâmetro que pode ser indicativo de mielotoxicidade – VCM elevado.
- → *a curto prazo, o efeito colateral mais grave e frequente do MTX é mielotoxicidade (a curto prazo).*
- Outros efeitos adversos: mucosite, úlceras orais e GI (deposição nas células pépticas com hemorragia), rash, fotossensibilidade, ardor, ulceração nas lesões de psoríase (prediz toxicidade).
- → a ulceração de psoríase após uso de MTX significa toxicidade pela droga.
- Pode dar alterações de acne, alopecia, nódulos reumatóides, pneumonites intersticiais.
- **Efeitos adversos de longo prazo** – alterações hepáticas, risco aumentado em alcoólicos, alteração de transaminases, esteatose, cirrose, risco maior na psoríase (associação com síndrome plurimetabólica da psoríase).
- → *a longo prazo o efeito colateral mais grave e frequente é hepatotoxicidade.*
- Monitorar transaminases – se for 2 a 3x acima do valor normal, vamos repetir e se mantiver, vamos reduzir a dose e monitorar. Se esse valor persistir, vamos suspender a droga.
- **Biopsia hepática pré –tratamento** – uso abusivo de álcool, enzimas hepáticas previamente anormais, hepatopatia e uso prévio sem cálculo da dose acumulada. Isso pq faz efeito cumulativo que leva a alterações hepáticas e cirrose hepática.
- **Biopsia hepática pos tratamento** – primeira vez com dose acumulada de **1,5gr** e na 2ª vez com **4gr**. Pacientes com hepatograma sucessivamente alterado – independente da dose acumulada. A continuidade do tratamento depende dos achados hepáticos. Se com a primeira bx está tudo bem com 1,5gr acumulados, vamos continuar até 4gr. É difícil usar até 4gr, mas se chegar vamos fazer nova bx. Se tiver grau I ou II, podemos continuar com MTX. Grau III normalmente pede para repetir bx após 6 meses e se necessário trocar a terapia. Grau III B – fibrose moderada a grave – suspensão do tratamento. Grau IV – cirrose – suspensão do tto e avaliação conjunta com gastro.
- Grau I – tecido hepático normal – manutenção do tto
- Grau II – esteatose moderada a grave – manutenção do tto.
- Grau IIIA – fibrose leve – repetir a bx após 6 meses e trocar a terapia.
- Grau IIIB – fibrose moderada a grave – suspensão do tto.

- Grau IV – cirrose – suspensão do tto e avaliação conjunta com gastroenterologia.
- Peptídeo aminoterminal pro-colagênio III – marcador sorológico de fibrose – sem especificidade de órgão. Poderá auxiliar no futuro para evitar a bx hepática.
- **Fibrose pulmonar**, malignidade (linfomas, geralmente quando associados a psoríase ou AR). Pode aumentar índice de aparecimento de linfomas quando relacionado a psoríase ou AR – não se sabe se é a doença ou o tratamento. Alterações cardiovasculares – pode ter transformação de homocisteína em metionina dependente de ácido fólico. Aumento de homocisteína eleva o risco de doenças cardiovasculares oclusivas (na prática não é tão evidente).
- **Aparelho reprodutor** – pode ter alteração de oogenese e espermatogenese, teratogenicidade, risco de abortamento, pra engravidar – suspensão por 4 meses e suplementação de ácido fólico por toda gestação. Homem tem que suspender 3 meses antes de engravidar.
- **Osteoarticular** – diminui densidade óssea, principalmente se usado com corticoide contomitante. Para ccas usamos suplementação de cálcio.
- USO DE ACIDO FOLICO
- Diariamente e deve administrar ácido folínico depois do MTX. Diminui efeitos colaterais sem perda de eficácia (mielotoxicidade, mucosite, hepatotoxicidade e náuseas).
- (muito controverso) há autores que dizem que ácido fólico no mesmo dia do MTX diminui o efeito, assim como uso de ácido folínico após o tto. O que a maioria das pessoas preconizam é usar 2 dias da semana o MTX e os outros dias o ácido fólico. O ácido folínico não é usado normalmente, mas em casos de mielotoxicidade.
- Adultos – 1 a 5mg-dia. 1mg na dose regular e 5mg quando usamos mais de 15mg por semana ou sinal de mielotoxicidade.
- **Ácido folínico** – antídoto a superdosagem do MTX. Leucovorin cálcico – 10mg por metro quadrado de superfície corporal. Tratamento de toxicidade já instalada.
- → 65 anos, obeso e alcoólatra, com psoríase, mucosite oral grave, lesões purpúricas dos MMII, tratamento irregular VO para psoríase, hipoalbuminemia, aumento de VCM, pancitopenia. Ulceração das lesões de psoríase é reflexo de toxicidade. O remédio que o paciente estava tomando é MTX e vamos tratar esse problema com ácido folínico (não confundir).
- → aleitamento e gravidez são contra-indicações para o tratamento com MTX. Os níveis de TGO e TGP podem estar elevados quando o sg é colhido após 1 a 2 dias (48h) após a tomada do MTX. Na monitorização do tratamento com MTX, durante o 1º mês o hemograma deverá ser feito semanalmente. Em caso de mielotoxicidade aguda vamos suspender e usar ácido folínico.
- → para minimizar desconforto gástrico causado pelo MTX – vamos usar ácido fólico.
- RESPOSTA CLINICA
- → Paciente de MTX VO quando não tem resposta clínica adequada – pode passar a administração para parenteral. A partir de 7,5mg por semana, diminuímos a absorção do MTX por VO. Aumentamos a dose, há algum ganho, mas já é menor. A resposta mais eficaz é trocar para parenteral. Mas é capciosa a questão.
- MTX – MAIS IMPORTANTE DESSA AULA.

- **CICLOFOSFAMIDA**

- Agente alquilante sintetizado a partir da mostarda nitrogenada. Supressão de linfócitos B, mais que os T e entre os linfócitos T mais os supressores (CD8) dos que os auxiliares (CD4). Atravessa MB nuclear, se liga ao DNA e inibe a síntese de guanina, citosina e adenina, levando a diminuição da capacidade de reparo e apoptose celular.
- Amplamente distribuída pelo corpo, atravessa a BHE, biodisponibilidade oral de 75% com picos plasmáticos de uma hora e meia de vida de 2 a 10 horas. Forma ativa – após metabolização pela P-450: 4-hidroxi-ciclofosfamida.
- Medicação extremamente rápida! Tomou e 1h depois já tem resposta da droga, diferente da azatioprina.
- 13% é ligada a proteína e 50% dos seus metabolitos tbm, metade é excretada via renal e um dos metabolitos é responsável por **cistite hemorrágica e carcinoma de células transicionais de bexiga** (MUITO IMPORTANTE);
- INDICAÇÕES
- Monoterapia ou poupadora de corticoides, vasculites, bulos, dermatoses neutrofilicas, colagenoses, doenças infiltrativas, histiocitose X.
- CONTRA-INDICAÇÕES
 - **Absolutas** – gravidez, lactação, depressão da MO.
 - **Relativas** – infecções, nefropatias, hepatopatias.
- LABORATORIO PRE TRATAMENTO
- Hmg com leuco maior de 5.000, granulocitos maior de 2.000, Ur, Cr, Hepatograma, urina I, PPF, sorologias, RX tórax, PPD, beta-HCG.
- POSOLOGIA
- 1-5mg/kg-dia em dose única matinal ou divididos.
- Doses dermatológicas – 2 a 2.5mg/kg-dia. Comprimidos 25-50mg e ampolas de 200mg.
- Ingestão de grande quantidade de líquido para evitar cistite hemorrágica.
- Dosagens maior de 200mg-dia tem grande risco de mielossupressão
- → para diminuir risco de cistite hemorrágica relacionado a ciclofosfamida – é indicado hidratação generosa.
- PULSOTERAPIA
- IV, com infusões mensais até a 6ª e após trimestrais, podemos aumentar a dose a partir da 3ª aplicação. Primeira de 10mg/kg, 2ª de 12,5mg/kg, 3ª de 15mg/kg sendo esta dose mantida até o final do tratamento.
- **Para a pulsoterapia a dose recomendada precisa ser diluída em 500ml de SG5% infundidas em 3 a 4 horas. Generosa hidratação com 1000ml de SF, manter fluxo urinário, ondansetrona 8mg IV (para inibir a náusea), dexametasona 4mg IV antes da infusão. Hemograma após 14º dia.**
- Posso tbm associar a dexametasona nos casos de pênfigo refratário a terapia usual. Ciclos de 21-21 ou 28-28 dias. 1º dia pulso de dexametasona e ciclofosfamida seguidos. 2º e 3º dia só dexametasona. Ciclofosfamida 1000mg ou 10-15mg/kg em SG5% em 3 a 4 horas. Dexametasona 100mg (4 ampolas de 25mg=2ml) diluída em 250ml de SG5% em 3 a 4 horas.

- Acompanhamento clínico – exame físico, preventivo ginecológico e RX de tórax a cada 6 meses. Hemograma completo e elementos anormais e sedimentos urinários. Semanal por 2-3 meses, após, quinzenal, após 6 meses se estável trimestral.
- TGO e TGP nos primeiros 3 meses.
- Leucometria menor de 4.000, plaquetopenia menor de 100.000 ou hematuria – indicação de suspender.
- Efeitos adversos:
- ***Hematológicos, GI, GU. Uso crônico em baixas doses aumenta o risco de carcinoma de células transitórias quando comparado a doses elevadas por curtos períodos. Ideal é fazer pulsoterapia do que tratamento crônico a longo prazo com baixas doses.***
- **CICLOSPORINA**
- Inibidor da calcineurina, artrite reumatoide e psoríase, pro-droga – inativa até ligação com seu receptor citoplasmático (ciclofilina).
- Muito utilizada em DA do adulto – graves e de difícil controle. Até mais usada que psoríase em nosso meio.
- Inibe a liberação de citocinas, ativação de linfócitos, mediadores de mastócitos, secreção de citocinas e efeito anti-inflamatório.
- **NÃO SUPRIME MO E NÃO TEM TERATOGENICIDADE.** Bem diferente das outras drogas até agora.
- Biodisponibilidade de 30-35%, pico de concentração de 2-4h, metabolizada no citocromo P-450, temos que cuidar com insuficiência hepática.
- Usada na psoríase, DA e outras.
- **Contra-indicações:**
 - **Absolutas** – *HAS de difícil controle, disfunção renal*, linfoma de células T.
 - **Relativas** – HAS controlada, gestação ou lactação, infecção ativa, uso de outros imunossupressores, enxaqueca.
- **Fatores de risco para efeitos adversos:**
- Idade, obesidade, diabéticos, hipertensos, usuários de álcool.
- **Exames pré-tratamento:**
- Hemograma, sódio, potássio, cálcio, MG, ácido úrico, lipidograma, ur, Cr, sorologias, teste spot urinário além do clearance de creatinina, Beta-HCG.
- POSOLOGIA
- Capsulas orais e solução oral. Evitar leite logo antes da ingestão.
- Utilizado nas fases agudas das dermatoses. Não deve ser usado para vida toda. Máximo de limite é 12 meses consecutivos. Depois disso, fazemos terapia rotacional com outras medicações, outros imunossupressores de acordo com a resposta.
- Reduzimos lentamente com desmame progressivo para diminuir efeito rebote e manutenção com pulsos quando atingimos doses baixas.
- Importante aferir PA em cada consulta, Ur e Cr bem intenso e severo.

- Hemograma e outras dosagens de escórias nitrogenadas, urina I, eletrólitos, hepatograma, ácido úrico e lipidograma mensais.
- Interessante dosar ciclosporina no sangue – ciclosporinemia matinal – traduz o nível da droga nas últimas 12h – isso quando temos resposta muito rápida, não temos nada de resposta, alterações laboratoriais ou interações medicamentosas.
- Pode interagir com diltiazem, verapamil, macrolídeos.
- Diminuem os níveis de ciclosporina – rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, griseofulvina.
- Aumentam os níveis de ciclosporina – sem relação com citocromo P-450 – corticoide, furosemida, diuréticos tiazídicos.
- Eventos adversos:
 - HAS e nefrotoxicidade. Muito importante. Aguda em função de alteração funcional dose dependente e crônica por microangiopatia obstrutiva e fibrose intersticial. A nefrotoxicidade crônica pode ocorrer na ausência de alteração de níveis pressóricos. Após 1 ano, nefrologista deve pesquisar áreas de fibrose e se necessário realizar biópsia renal.
 - Fatores de risco para dano renal – dose maior de 5mg/kg-dia, Cr maior de 30% da basal, elevação da PA, idade avançada.
- → PA deve ser monitorizada em pacientes com psoríase tratados com ciclosporina e tem como principal efeito colateral a nefrotoxicidade.
- → ciclosporina – rápido início de ação, é interessante a dosagem de ciclosporinemia sérica na vigência de importante alteração laboratorial durante o tratamento, pode causar hipertricose. Interage com a prednisona.
- Dose 3 a 5mg/kg-dia em 2 tomadas junto com as refeições. Cápsulas orais de 10, 25, 50 e 100mg.
- **MICOFENOLATO MOFETIL**
- Pro droga do ácido micofenólico. Atuação sobre a enzima inosina monofosfato desidrogenase, responsável pela metabolização das purinas.
- Linfócitos T e B usam essa via de metabolização, então há supressão de linfócitos.
- Inibe apenas uma enzima da síntese da purina, é mais seletivo que azatioprina. É uma azatioprina Junior, tem os mesmos efeitos colaterais, mas menos intensos.
- Isso permite a utilização em pacientes com deficiência de tiopurina metiltransferase, é também menos mutagênica que a azatioprina.
- Ótima biodisponibilidade, eliminada no rim, vinculada a albumina, se houver hipoproteinemia, pode solicitar redução da dose administrada. Cuidado muito grande com pacientes renais.
- Indicação – poupador de corticoide, melhor droga nas bolhasas – pênfigo vulgar, bolhoso, foleaceo, DA.
- Pode ser usado como monoterapia nas bulosidades e pioderma gangrenoso.
- **Contra-indicações:**
 - **Absolutas** – gestação ou lactação, hipersensibilidade à medicação.
 - **Relativas** – hepatopatia, nefropatia, uso concomitante com azatioprina.

- EXAMES PRE TRATAMENTO
- Gerais
- Ajustar a dose em nefropatas. Início dos efeitos com 6-8 semanas.
- Há uma forma de apresentação com efeitos menores gastrointestinais – micofenolato sódico.
- Há risco de linfonodomegalia e neoplasia cutânea, então precisamos de exame físico e ginecológico semestral.
- Tem interações com salicilatos, furosema e probenecida.
- **Efeitos adversos mais relevantes** – TGI, GU, hepatotoxicidade, mielossupressão, displasia neutrofilica, menos efeitos que azatioprina.
- Droga relativamente nova, não se tem tanta experiência de larga escala, apesar de ter uso crescente. Há carência de trabalho sobre infecções e malignidade.
- Até o momento sabemos que tem menor potencial oncogenico que azatioprina pq não interfere no DNA.
- → efeito colateral mais comum do micofenolato mofetil – alteração TGI.
- → com relação ao micofenolato mofetil – pode ser hepatotóxico e mielotóxico, pode causar displasia neutrofilica, pode determinar aparecimento de edema periférico. Quando mantemos efeito com micofenolato, apesar dos efeitos do TGI e GU, há abrandamento dos efeitos colaterais na persistência do tratamento.
- → nas formas graves e resistentes da DA do adulto, o melhor tratamento é ciclosporina.

HOT TOPICS EM IMUNOSSUPRESSORES

- Imunossupressores comprometem a imunidade.
- MTX aumenta o risco de pneumonia.
- Vacinas vivas devem ser dadas 3 a 4 semanas antes da terapia, evita o uso de vacinas vivas durante a imunossupressão, status imunológico é normal após 3 meses da suspensão dos imunossupressores.
- Hepatite B, pneumococo, no paciente que usa MTX ou biológicos é interessante. Melhor a conjugada do que com polissacarídeos.
- Vacina de gripe – resposta diminuída quando associamos com TNF ou Rituximabe.
- Varicela zoster – a vacina viva não é indicada, na prática não tem problema e na dúvida fazemos sorologias.
- Pneumonia pneumocística – drogas que favorecem – corticoides, MTX, ciclosporina e infliximab.
- Existem tbm relato de pacientes que usam MTX e portadores de hepatite C – que pelo uso de mTX temos menos cirrose.
- Malignidade do MTX aumenta em 50% o risco de neoplasia de pulmão, linfoma não Hodgkin e melanoma, aumenta o risco de linfomas, aumenta o risco de CEC cutâneo.
- Ciclosporina aumenta risco de linfoma.

- Micofenolato mofetil pode ter efeito protetor contra pneumonia pneumocística, aumenta risco para CMV, varicela, infecções bacterianas em geral, carcinogênese indeterminada, mas comprovou aumento de chance de CEC cutâneo.
- SABER associação de malignidade do MTX, azatioprina, ciclofosfamida.
- **RETINOIDES**
- Formas sintéticas ou naturais da vitamina A.
- Termo vitamina A inclui: Álcool de vitamina A preformada (retinol), seu aldeído (retinal), seu ácido (ácido trans-retinoico), e sua provitamina (betacaroteno).
- Todos são formas derivadas da vitamina A.
- Modo de ação não é elucidado, mas atuam na diferenciação, crescimento celular e reposta imune. Usados desde 1977 na dermatologia, usado na prevenção e talvez tratamento de neoplasias.
- Efeitos na diferenciação celular:
- Suprir carência de vitamina A reverte a metaplasia epitelial escamosa, pode induzir regressão de metaplasia em tabagistas, efeito nos desmossomos gerando efeito queratolítico, inibem a enzima ornitina descarboxilase presente na carcinogênese, inibe crescimento tumoral, não está estabelecido como terapia do câncer, altas concentrações de retinoide são citotóxicas para a labilização da membrana celular, baixas concentrações de retinoide levam a estabilização da membrana.
- IMUNOESTIMULAÇÃO
- Ajudam na formação de ACS.
- Migração de neutrófilos é reduzida, tem papel na inflamação e acne. Não tem efeito direto palpável na flora cutânea – não tem efeito bactericida, mas sim na secreção.
- EFEITOS COLATERAIS
- Queilite, conjuntivite, secura das membranas mucosas, epistaxe, descamação palmoplantar, prurido, mialgia, artralgia.
- Letargia, alopecia, depressão e intenção suicida – controverso sobre os retinoides. Não há relação causal, há relatos, mas sem evidência de que cause depressão e intenção suicida. Pode aumentar enzimas hepáticas e elas podem não voltar ao valor normal.
- Aumento de VLDL, diminui HDL e doença da ossificação já foi relatada.
- TERATOGENICIDADE
- ***Principalmente no 1º trimestre, esperar 1 mês para engravidar após uso de isotretinoína e 2 anos após acitretina para engravidar.***
- Ideal devemos dosar as drogas no metabolismo, homens podem tomar normalmente. Para o homem não é teratogênico. Homem pode usar normalmente.
- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- Tetraciclina – causa hipertensão intracraniana benigna.
- Vitamina A – não devemos usar associação com retinoides sintéticos.
- Metotrexate – aumenta hepatotoxicidade.

*PSORIASSE PALMOPLANTAR – acitretina direto. MTX não tem bons resultados para couro cabeludo e mãos.

- **ISOTRETINOINA**
- Tratamento de acne – superior ao etretinato. O etretinato nem chegou no Brasil, so usamos acitretina mesmo. Reduz a flora bacteriana secundariamente a redução da secreção de sebo.
- Etretinato – semelhante a acitretina.
- Efeito antiinflamatório e descamativo.
- Não pe afetada pelo uso do álcool.
- Indicações na acne:
 - Acne grave grau III, moderada que não responde aos tratamentos convencionais, com cicatrizes e com acne e distorções.
- Contra-indicações:
 - Gestação, dislipidemias, insuficiência hepática e renal.
- Interações:
 - Tetraciclínicas, anticonvulsivantes e insulina.
- Efeitos colaterais:
 - Queilite, nariz seco, paroniquia e unha encravada (não é tão comum, mas acontece), etc. mialgia, cefaleia. Alterações ósseas – não é comum, acontecem pelo uso crônico.
- Off label – usado anti-envelhecimento e pode ter quadros de osteoporose. Pode ter fratura séptica de cabeça de fêmur. Depressão não tem evidencia suficiente. O efeito mais temido é a teratogênese com 20% de abortamento e 20 a 40% de deformidades, anticoncepção até 1 mês após.
- Exames gerais.
- Monitorização laboratorial mensal.
- Dosagem – segundo o ROK – 0,1 a 2mg/kg-dia o mais comum é 1mg/kg-dia por 16 semanas. 85% melhoram, 69% curam, 23% necessitam de 2º curso relacionado a baixas dosagens.
- Prática – 0,5 a 1mg/kg-dia. Podemos dar 120 a 150mg/kg-peso.
- Início de 20 a 40mg-dia, dura 6 meses a 1 ano.
- Recidivas – quando usamos a dose suficiente – dose total maior de 100mg/kg. 39% tem cura permanente e até 61% tem recidivas. Podemos retratar ou permanecer com uso de tópicos, atb's orais ou 19% precisam de isotretinoína oral.
- Pacientes que respondem mal ou recidivam – macrocomedões, muito jovens, mulheres com hiperandrogenismo e acnes com fístulas.
- A maior parte das recidivas é no 1º ano após o tratamento, sendo raro após 3 anos, nos retratados tbm pode ter. Destes, 17% precisam de 2 ciclos, 5% de 3 ciclos e 1% de 4 a 5 ciclos.
- Os efeitos colaterais permanecem de 6 meses a 1 ano – intervalo para dizer que acabou de tratar e vamos tratar a cicatriz de acne. Para oleosidade da pele retornar leva uns 3 meses se com isso já tem lesão de novo – pode começar novamente. Se só começou a ter lesão depois de 6 meses a 1 ano – começo quando aparecer. Antes de 3 meses de término não vale retratar.

- **ETRETINATO**

- Foi substituído pela acitretina que é seu metabolito. Desvantagem é que se gruda na gordura corporal por 2 anos, impedindo a gravidez.
- É 50x mais lipofílico que a acitretina, sendo que sua meia vida é de 100 dias (acitretina 2 dias).

- **ACITRETINA**

- Pacientes podem com uso de acitretina, podem ter reversão ao etretinato, por isso tem restrição de gravidez por 2 anos.
- Principal indicação psoríase, pode ser associado com PUVA ou UVB.
- Psoríase pustulosa palmo-plantar e generalizada. Vários distúrbios da queratinização, alguns tumores – queratoses solares, queratoacantomas, EDV, poroqueratose de Mibelli, remissões após cessar o tratamento não costumam ser relatadas.

- **BEXAROTENO**

- 3ª geração de retinoides sistêmicos. Usado para tto de linfoma cutâneo de células T. 45% de resposta com monoterapia.

- **CONTROVERSIAS EM USO DE ISOTRETINOINA**

- 66 casos relatados e 2 óbitos com envolvimento para Stevens Johnson e NET.
- Dano ocular permanente – diminuição da visão noturna, a perda da visão normalmente é associada a presença de pseudotumor, não deve ser dada em pilotos, camioneiros – que exigem destreza ocular.
- Efeitos músculo-esqueléticos – mialgia, hiperostose intersticial difusa – raríssima. Fechamento precoce das epífises – relatado, diminui com a idade do paciente. Diminuição de densidade mineral óssea em adultos – estudos sugerem efeitos mensuráveis e de significância clínica. Ainda há necessidade de mais estudos.
- Dislipidemias – aumento de tgs em 45%, CT e LDL em 30%. Se tiver aumentado mais de 89 de tgs provavelmente vai evoluir para sd plurimetabólica 4 anos após o tto. Não se sabe se isso é associação ou constatação.
- Elevação de transaminases em 11% dos pacientes, leucopenia em 2,5% dos pacientes grau I.
- Doença de Crohn e RCU – há associação porém sem relação de causalidade. Uso de tetraciclina e doxiciclina pode estar associado. Acne associada???
- Depressão – não tem relação estabelecida. Casos relatados ocorreram meses após o tratamento e não durante.
- Terapia de baixa dosagem – acne leve ou moderada – 0,25 a 0,4mg-dia por 6 meses.
- Favorecem a recidiva – idade precoce no surgimento, acne do tronco, SOP, dose total menor de 120mg.

-
-
-

-
-
-
-