

Imunossupressores na Dermatologia*

Immunosuppressive agents in Dermatology

Aline Lopes Bressan¹
Elisa Fontenelle³

Roberto Souto da Silva²
Alexandre Carlos Gripp⁴

Resumo: Os imunossupressores são drogas que agem na divisão celular e têm propriedades anti-inflamatórias. Sendo assim, são essencialmente prescritos na prevenção de rejeição de transplantes e no tratamento das doenças autoimunes e inflamatórias crônicas, que, na Dermatologia, têm a psoríase como maior representante. Nesta sessão serão descritas as principais drogas imunossupressoras, com orientações para seu manejo adequado.

Palavras-chave: Azatioprina; Ciclofosfamida; Ciclosporina; Imunossupressores; Metotrexato

Abstract: Immunosuppressants are drugs that act in cell division and have anti-inflammatory effects. Therefore, they are essentially prescribed in the prevention of transplant rejection and in the treatment of autoimmune disorders and chronic inflammatory diseases, whose main example in Dermatology is psoriasis. In this work the most important immunosuppressive drugs and orientation to properly administer them are going to be described.

Keywords: Azathioprine; Cyclophosphamide; Cyclosporine; Immunosuppressive agents; Methotrexate

INTRODUÇÃO

O tratamento imunossupressor é necessário para prevenir a rejeição de um órgão transplantado e também atua contra doenças inflamatórias, alvo principal da Dermatologia. Essa classe de drogas age inibindo a divisão celular, além de possuir propriedade anti-inflamatória. Seu uso é indicado em psoríase, pêmfigos e penfigoides, linfomas, entre outras patologias.

Antes de iniciar uma terapia imunossupressora, é necessário conhecer as indicações, as contraindicações, os efeitos adversos e as interações medicamentosas, para poder minimizar os riscos do tratamento. Em alguns casos, ela pode ser prescrita para crianças, mas o calendário vacinal deve estar atualizado (vacinar 2-4 semanas antes do início do tratamento) e é preciso evitar vacina de vírus vivo durante este.¹ Além

disso, algumas condutas deverão ser seguidas, como: anamnese (levando-se em conta a idade, os fármacos em uso e as comorbidades); realização de profilaxia para estreptococose e esclarecimento ao paciente sobre a nova terapia. A rotina de exames pré-tratamento determinará, com a clínica, o medicamento mais indicado e sua respectiva dose.

O objetivo de qualquer terapia médica é proporcionar cura e/ou alívio de doenças com o menor dano possível ao paciente. Isso está sendo alcançado graças ao vasto arsenal de drogas e agentes biológicos que tem possibilitado terapias imunossupressoras mais adaptadas às necessidades individuais dos pacientes. São as seguintes as premissas da individualização da imunossupressão: diferenças nos níveis de

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 18.11.2009.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (RJ) – Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Pós-graduanda em Dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Residente em Dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Membro efetivo da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD); professora substituta de Dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto; dermatologista do Hospital Municipal Jesus; chefe do ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Instituto de Dermatologia Prof. Azulay – Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴ Mestre em Dermatologia; professor assistente de Dermatologia e chefe da enfermaria de Dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

gravidade e na susceptibilidade à ocorrência de efeitos colaterais e a influência negativa das comorbidades. Logo, a individualização visa a maximizar os índices de sucesso, diminuir os efeitos colaterais e adaptar a imunossupressão às suas condições.^{2,3}

A perspectiva em relação à individualização da terapêutica é de que ela passe a ser progressivamente mais utilizada, pois o arsenal terapêutico atualmente disponível permite combinações racionais de drogas com elevada eficácia.

Em seguida, serão abordadas as drogas imunossupressoras mais prescritas na Dermatologia, relacionando-se seu mecanismo de ação com as indicações, a posologia, o controle, as interações medicamentosas e os possíveis eventos adversos.

AZATIOPRINA

A azatioprina é um análogo sintético da purina, desenvolvida no final dos anos 50 a partir da droga 6-mercaptopurina (6-MP).⁴ Após a descoberta de seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, a Dermatologia iniciou seu uso para doenças inflamatórias.

No que respeita ao mecanismo de ação e à farmacocinética, o metabólito ativo da azatioprina é a 6-tioguanina, um análogo da purina, estruturalmente similar à guanina e à adenina; em vez de conter um grupo hidroxila ou amino, contém um grupamento tiol. A incorporação da 6-tioguanina ao DNA e ao RNA inibe o metabolismo da purina e a divisão celular. Outras atividades da 6-tioguanina são supressão da função da célula T e da produção de anticorpos pelas células B, redução do número de células de Langerhans na pele e inibição da sua capacidade de apresentar antígenos. Ou seja, inibe as imunidades celular e humoral e a fase efetora da resposta imune.

A azatioprina tem 88% de biodisponibilidade. Após a administração oral, é rapidamente absorvida e aproximadamente 30% circulam ligados a proteínas plasmáticas.⁴ No fígado, sofre a ação da enzima xantina-oxidase, sendo convertida em 6-mercaptopurina, podendo seguir por três vias que competem entre si. As duas primeiras, da xantina oxidase e da tiopurina metiltransferase, geram metabólitos inativos. Já a via da hipoxantina guanina fosforibosiltransferase, a única via anabólica, gera o análogo da purina, monofosfato tioguanina, um metabólito ativo. Quando ocorre o bloqueio das vias da xantina-oxidase ou da tiopurina metiltransferase, a 6-mercaptopurina é desviada em maior quantidade para a via anabólica, formando mais metabólitos ativos, o que pode resultar em imunossupressão excessiva e pancitopenia.⁵

A via da tiopurina metiltransferase é guiada por polimorfismo genético, gerando três fenótipos com atividades diferentes. Estudos evidenciaram que 89% dos caucasianos são homocigotos para o alelo de alta

atividade, tendo níveis elevados; 11% são heterocigotos e têm atividade moderada; 1/300 é homocigoto para um dos sete alelos de baixa atividade, tendo menor atividade da tiopurina metiltransferase.⁶ Para melhor controle e ajuste da dose, desenvolveu-se um teste sanguíneo que avalia tal atividade. Seu nível basal pode orientar quanto à necessidade de aumentar a dose prescrita (para os pacientes com alta atividade enzimática), evitando-se o uso de subdoses, assim como diminuí-la (pacientes com baixa atividade enzimática), a fim de evitar mielotoxicidade. Atravessa a barreira placentária, mas não leva a anormalidades congênitas. Efeitos teratogênicos envolvendo, principalmente, o sistema ósseo foram relatados em pacientes que utilizavam regimes terapêuticos combinados de azatioprina e prednisona. É classificada como uma droga categoria D: oferece risco para fetos humanos e seu uso é indicado apenas se os benefícios claramente o justificam e, durante a amamentação, é considerado um fármaco moderadamente seguro.⁷ Há risco aumentado de infecções e alterações hematológicas fetais, pois a azatioprina altera a função leucocitária. Não se conhecem os riscos do tratamento a longo prazo em crianças.⁵

A azatioprina tem meia-vida curta, de cerca de três horas, mas os metabólitos permanecem ativos por muito tempo, o que permite que a administração do fármaco seja feita a cada 12 ou 24 horas. Posteriormente, é degradada a ácido nicotínico, sendo excretada pela via renal. Apesar de a azatioprina somente ter aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) para uso não dermatológico (por exemplo, transplante renal), os dermatologistas a têm usado há mais de 35 anos para tratar dermatoses graves, sempre considerando o risco-benefício.

A azatioprina é indicada em monoterapias ou como poupadora de corticosteroides⁴ em: pênfigo vulgar; penfigoide bolhoso; penfigoide gestacional; penfigoide cicatricial; lúpus eritematoso; dermatomiosite; vasculites; dermatite atópica; policondrite recidivante; esclerodermia; psoríase; pioderma gangrenoso; dermatite actínica crônica; *acne fulminans*; pitiríase rubra pilar; doença de Behçet; sarcoidose.

As contraindicações ao uso da azatioprina são hipersensibilidade à droga, gestação e infecção ativa.

A rotina laboratorial que antecede o tratamento inclui: hemograma completo; glicemia; ureia e creatinina; hepatograma; sorologias para hepatites, HIV e HTLV-1; hCG; elementos anormais e sedimentos urinários; exame parasitológico de fezes; radiografia de tórax; PPD; avaliação da atividade da enzima tiopurina metiltransferase (por ainda não ser amplamente disponível, não limita o início do tratamento).

Quanto à posologia, a azatioprina é disponibilizada em comprimidos de 50mg, devendo ser prescri-

ta na dose de 1-3mg/kg/dia durante a refeição.⁸ Pode ser prescrita em dose única ou ser dividida em duas tomadas, estando a última forma associada a menor incidência de náuseas e vômitos.

Os pacientes devem ser acompanhados com exame clínico e laboratorial durante o uso da azatioprina. No primeiro mês, realiza-se hemograma completo semanalmente. No segundo mês, quinzenalmente e, depois disso, a cada dois meses. As funções renal e hepática são verificadas mensalmente nos dois primeiros meses. Após esse período, são checadas a cada dois meses.

A azatioprina deve ser usada com cautela nos que tenham insuficiência hepática ou renal, podendo ser necessária a correção da dose. A droga tem sua resposta clínica notada após 4-6 semanas do início do tratamento. Se, após 16 semanas, não for observado benefício clínico em uso de dose terapêutica máxima, a terapia deverá ser suspensa.⁴ Quando a doença estiver sob controle, a dose deverá ser reduzida em 0,5mg/kg a cada 2-4 semanas. Leucometria abaixo de 4.000 ou plaquetopenia abaixo de 150.000 indicam necessidade de redução da dose e monitorização. Se a leucopenia for inferior a 2.000 ou as plaquetas estiverem abaixo de 100.000, a droga deverá ser suspensa até retorno aos níveis normais (após 2-3 semanas) e poderá, então, ser reintroduzida em dose 25%-50% inferior à inicial.⁴

O potencial carcinogênico da azatioprina é bem conhecido. Seu uso foi associado a aumento da incidência de tumores cutâneos, linfomas não-Hodgkin, carcinoma de cérvix, de vulva e sarcoma de Kaposi (em transplantados renais, em uso conjunto de corticosteroide).⁴ Exames físico e ginecológico de rotina precisam ser realizados para detecção precoce de tumores cutâneos, adenomegalias e carcinomas genitais. O rastreamento de neoplasias deve ser feito anualmente, mas parece não haver aumento da incidência de outros tumores. Há menor risco de neoplasias em pacientes não transplantados, provavelmente, pelo uso de doses menores, por período mais curto ou pela ausência de estímulo antigênico crônico pelo órgão transplantado.

Vários medicamentos interagem com a azatioprina, sendo o mais conhecido o alopurinol, que inibe a xantina oxidase, aumentando o risco de mielotoxicidade grave. Se houver necessidade do uso concomitante das duas drogas, a dose da azatioprina deverá ser reduzida de 25%-30%. Além disso, será necessário fazer contagens hematológicas com frequência.⁹ O captopril pode aumentar o risco de leucopenia e diminuir o efeito do warfarin e pancurônio, demandando doses maiores dessas drogas. A azatioprina pode diminuir a eficácia dos dispositivos intrauterinos, devendo a paciente usar métodos anticoncepcionais alternativos.^{5,10}

Podem ocorrer efeitos adversos à ministração da droga, entre os quais:

Hematológicos: por apresentar ação mais evidente sobre as células de divisão rápida, a supressão medular torna-se o mais importante efeito colateral, que é, em geral, dose-dependente e manifesta-se por leucopenia, trombocitopenia ou, mesmo, pancitopenia. Os efeitos mielotóxicos podem surgir tardiamente durante o tratamento.⁴ A quase totalidade dos casos se resolverá com a redução da dose ou com a descontinuação do tratamento;

Gastrointestinais: são os mais comuns – 10%-20% dos que recebem a dose padrão apresentam náuseas e vômitos. Tais sintomas podem ocorrer somente nas primeiras semanas ou ser intensos e dose-limitantes. Na maioria dos casos, a redução, o fracionamento da dose ou a administração durante as refeições produz alívio dos sintomas. Menos frequentemente, pode ocorrer diarreia, dor abdominal, úlceras orais;⁴

Hepáticos: geralmente, surgem quando a dose usada está acima de 2,5mg/kg/dia e manifestam-se com alterações das enzimas hepáticas (mais comum em pacientes transplantados). Há reversão com a diminuição ou suspensão da dose;⁴

Reações de hipersensibilidade: desenvolvem-se durante o primeiro mês de tratamento e caracterizam-se por febre, pneumonite, pancreatite, hipotensão, nefrite, diarreia, exantema morbiliforme.¹¹ Embora relativamente incomum, é uma complicação potencialmente séria.

METOTREXATO

Na década de 40, durante testes dos efeitos do ácido fólico na leucemia aguda em crianças, foi sintetizado o antifolato (metotrexato), que foi aprovado pelo FDA como droga oncológica em 1953. É um análogo do ácido fólico capaz de inibir de forma competitiva e irreversível a enzima diidrofolato redutase. Dessa forma, não ocorre a conversão do diidrofolato para tetraidrofolato, cofator necessário à transferência de átomos de carbono, essenciais para a síntese do DNA e do RNA.¹² Também age inibindo, de forma parcialmente reversível, a enzima timidilato sintetase, envolvida na proliferação celular.

Em 1951, foram vistos os primeiros efeitos da droga na psoríase, e ela foi aprovada pelo FDA como tratamento padronizado em 1971.¹³ Inicialmente, acreditou-se que seu efeito decorria somente da atividade sobre a proliferação dos queratinócitos (propriedade antiproliferativa), porém, mais recentemente, se descobriram novas frentes de atuação: a ação do metotrexato sobre os linfócitos e seu efeito sobre a adenosina, um potente mediador anti-inflamatório.

Foi demonstrado que o metotrexato tem efeito tanto nos linfócitos circulantes quanto nos cutâneos. *In vitro*, os queratinócitos se mostraram mil vezes mais resistentes aos seus efeitos citotóxicos do

que as células linfoides,¹³ confirmando sua propriedade imunossupressora. A droga age sobre o metabolismo da adenosina, gerando o seu acúmulo. A adenosina em excesso, por sua vez, se liga ao receptor A2A nas células endoteliais, inibindo apoptose, quimiotaxia de neutrófilos e liberação de TNF α , IFN γ , IL-12, IL-6 (Figura 1). Daí resulta sua atividade anti-inflamatória. Após uma hora de sua ingestão, a distribuição e a captação celulares estão completas.

Na circulação, 50% do metotrexato encontram-se ligados a proteínas. Ele tem afinidade particular com hepatócitos, precursores mielóides, eritrócitos e fibroblastos. É convertido na forma poliglutaminada (predominantemente ativa), que persiste por meses e permite posologia semanal. A sua excreção é predominantemente renal (via secreção ativa nos túbulos renais proximais) e se completa em quatro horas. Excreção biliar ocorre em menor grau. Nas 24 horas seguintes, a droga é liberada lentamente dos tecidos.⁵

O metotrexato é indicado para os seguintes casos: psoríase (eritrodérmica; artropática moderada a grave; pustulosa; em placas extensas; refratária ao tratamento com fototerapia e/ou retinoides; ungueal extensa; “social”); Síndrome de Sèzary; pitíriase rubra pilar; pitíriase liquenoide e varioliforme aguda; doença de Reiter; buloses (penfigoide bolhoso; pênfigos vulgar e foliáceo; porfíria cutânea; epidermólise bolhosa adquirida); colagenoses (lúpus eritematoso, dermatomiosite, esclerodermia); vasculites e dermatoses neutrofílicas (poliarterite nodosa, doença de Behçet, vasculite leucocitoclástica, doença de Kawasaki, pioderma gangrenoso); dermatite atópica. Outros: sarcoidose; papulose linfomatoide; micose fungoide; ceratoacantoma; doença de Crohn cutânea;

urticária idiopática crônica; síndrome disidrosiforme.

A droga apresenta algumas contraindicações: em alguns casos, absolutas – gravidez ou lactação; insuficiência hepática e/ou renal; úlcera péptica em atividade;¹⁴ leucopenia (< 3.500); plaquetopenia (< 100.000); anemia (Hb < 11); infecção ativa; em outros, relativa – hepatopatia;¹⁵ alteração da função renal; doença péptica crônica; infecção pelo HIV; ingestão excessiva de álcool; dificuldade de compreensão.

Os principais fatores de risco do uso do metotrexato são: obesidade, alcoolismo, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* e idade avançada.

A rotina laboratorial que precede o tratamento envolve: hemograma completo; ureia e creatinina (pequenas alterações da função renal podem trazer grandes efeitos no nível sérico do metotrexato e, em idosos, o nível de creatinina baixo pode não refletir a função renal verdadeira); glicemia; *clearance* de creatinina e proteinúria de 24 horas (se o *clearance* for \geq 50, aplicar a dose ideal; entre 10-50ml/min, 50% da dose; se for < 10, evitar o uso); hepatograma; proteínas totais e frações; cálcio sérico; sorologias para hepatites, HIV e HTLV-1; β hCG; EAS; radiografia de tórax; PPD.

O metotrexato é disponibilizado sob a forma de comprimidos de 2,5mg ou de solução injetável de 2ml contendo 50mg da droga (25mg/ml).

A dose de teste para paciente adulto internado deve ser de 10mg/sem IM; já para pacientes ambulatoriais, inicia-se com 7,5mg/sem VO. A dose semanal varia entre 7,5mg e 25mg. As doses administradas devem ser registradas pelo paciente para acompanhamento do total acumulado.

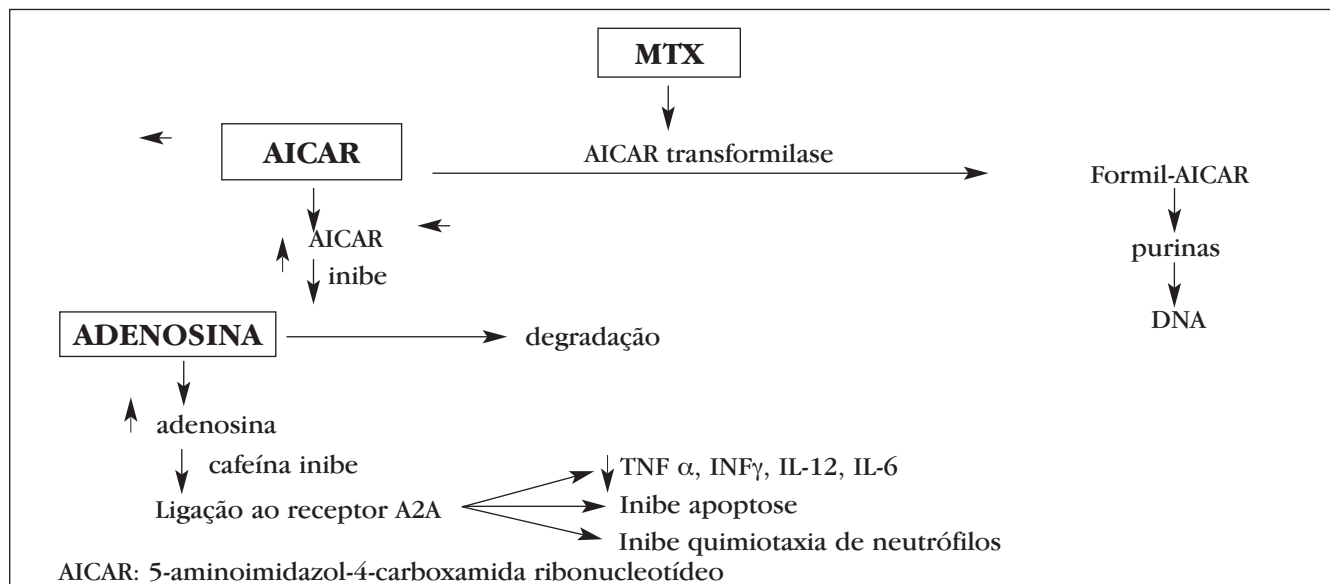


Figura 1: Esquema ilustrativo da ação do metotrexato

O metotrexato VO pode ser prescrito em dose única semanal ou subdividido em três tomadas a intervalos de 12 horas. A dose única deve ser ingerida, preferencialmente, à noite, na véspera do dia de descanso do paciente (se houver), pois mascara a fadiga e a náusea que podem ocorrer.

A solução injetável pode ser uma opção por VO em crianças, misturada a sucos de frutas, por exemplo. A dose na criança fica entre 0,25mg e 0,75mg/kg/semana.

A administração VO mantém sua biodisponibilidade equivalente à via IM até a dose de 7,5mg/sem, pois, além desse valor, satura o transportador ativo na luz intestinal, podendo reduzir em até 30% a sua absorção. A via IM tem biodisponibilidade equivalente à IV e corresponde a menor toxicidade gastrointestinal. A via de administração pode ser alterada a qualquer momento do tratamento em função de sintomas gastrointestinais e/ou baixa resposta terapêutica.

O metotrexato também pode ser usado de maneira intralesional, tendo como indicação o ceratocantoma.

No que diz respeito ao acompanhamento e ao ajuste da dose, após cinco dias da ingestão da primeira dose, o paciente deve realizar hemograma completo devido ao risco de pancitopenia. No primeiro mês, são necessários hemograma e hepatograma semanais e sempre após o aumento da dose. A partir do segundo mês, deverão ser realizados hemograma, hepatograma e dosagem de escórias nitrogenadas a cada dois meses. Acompanhamento laboratorial mais frequente deverá ser programado quando houver associações com outras drogas e/ou na presença de comorbidades. A dose semanal pode ser incrementada em 2,5-5,0mg a cada semana, até que se alcance resposta satisfatória, com mínima toxicidade. Geralmente, não ultrapassa 25mg/semana para a administração intramuscular e 20mg/semana para a via oral. Após o controle da doença por pelo menos dois meses, em função da forma poliglutaminada, o intervalo entre as tomadas poderá ser aumentado (com consequente redução da dose utilizada).

As enzimas hepáticas podem sofrer alteração transitória nos dois dias seguintes à ingestão da droga. Sendo assim, recomenda-se coletar as amostras cinco a sete dias depois. O volume corpuscular médio (VCM) pode ser um indicador precoce de mielotoxicidade, servindo de indicativo para a redução da dose.

Quanto às interações medicamentosas, as drogas que aumentam o nível plasmático do metotrexato são: salicilatos, anti-inflamatórios não hormonais, sulfonamidas, dipiridamol, probenecida, cloranfenicol, fenotiazinas, fenitoína, tetraciclina. As que inibem a síntese de folatos, aumentando a toxicidade hematológica, são: dapsona, trimetoprima, sulfonamídicos, e

as que têm o fígado como órgão-alvo, aumentando a hepatotoxicidade, são os retinoides e o álcool.

Os principais efeitos adversos relacionados ao metotrexato são:

A curto prazo: hematológicos, particularmente, a pancitopenia. Os pacientes sob maior risco são os idosos, os que fazem uso de drogas que também inibem a síntese de folato e os que têm hipoalbuminemia (maior nível de droga circulante). As alterações incluem: leucopenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica ou normocítica e pancitopenia. Os sinais de alerta para possível pancitopenia são: VCM elevado e mucosite,⁶ para o que se deve reduzir a dose ou suspender o metotrexato, otimizar a dose do ácido fólico e encaminhar o paciente ao hematologista, se houver pancitopenia.

Com base no mecanismo de ação e toxicidade do metotrexato por meio de depleção de folato, estudos têm sido realizados com suplementação diária de folato ou de ácido fólico e administração de ácido fólico após o metotrexato, todos evidenciando diminuição dos efeitos colaterais, sem perda de eficácia. O ácido fólico (ácido diidrofolico) é ingerido na dieta e o ácido folínico (ácido tetraidrofolico) é usado, efetivamente, pelas vias metabólicas, sendo este o antídoto à superdosagem do metotrexato (Leucovorin cálcico® - 10mg/m² de superfície corporal).¹⁷ A administração de ácido fólico pode ser feita de 1-5mg/dia, sendo 1mg a dose indicada regularmente e 5mg/dia a indicada quando a dose de metotrexato é > 15mg/sem ou quando existem sinais de mielotoxicidade. Em crianças, administrar 1mg/dia em maiores de um ano e 50lg/kg/dia em menores de um ano. O seu uso parece reduzir não somente a mielotoxicidade, mas também a mucosite, a hepatotoxicidade e as náuseas.

Outros efeitos a curto prazo são os mucocutâneos, que envolvem mucosite, úlceras orais e/ou gastrointestinais (depósito nas células pépticas, com hemorragia), *rash*, fotossensibilidade, ardor e ulceração nas lesões de psoríase (pode predizer toxicidade pelo metotrexato),¹⁸ acne, alopecia, nodulose reumatoide, os do sistema digestório, como anorexia, diarreia, náusea (próximo à administração) e a pneumonite intersticial, especialmente, nos pacientes com hipoalbuminemia.

A longo prazo: alterações hepáticas. O risco aumenta na presença de ingestão excessiva de álcool, uso concomitante de retinoide, *diabetes mellitus* ou obesidade. Podem ocorrer: elevação das transaminases, esteatose e cirrose (raro em crianças). O risco parece ser maior na psoríase do que na artrite reumatoide, pois a primeira tem grande associação com síndrome plurimetabólica. A dosagem das transaminases deve ser monitorada; se o valor for menor do que duas vezes o limite normal, deverá ser repetida em duas a

quatro semanas. Se estiver duas a três vezes o limite normal, repetir em duas a quatro semanas e reduzir a dose, se necessário. Se for maior do que duas vezes e persistir ou maior do que três vezes, suspender a droga e fazer avaliação com gastroenterologista.

A biópsia hepática deve ser realizada antes do tratamento nestas situações: uso abusivo de álcool; enzimas hepáticas persistentemente anormais; hepatopatia; uso prévio de metotrexato sem registro de dose acumulada ou de outras drogas hepatotóxicas. Durante o tratamento, a biópsia deve ser evitada, instituindo-se a terapia rotacional; nos pacientes sem alterações enzimáticas, deve ser avaliada após dose acumulada de 1,5g. Se esta for normal, deverá ser reavaliada após 4g de dose acumulada. Nos pacientes com hepatogramas repetidamente alterados, a biópsia é indicada, independentemente da dose acumulada. As recomendações para continuidade ou não do tratamento com o metotrexato precisam levar em consideração a interpretação dos achados e a classificação seguinte:¹⁹

Grau I: tecido hepático normal – manutenção do tratamento;

Grau II: esteatose moderada a grave – manutenção do tratamento;

Grau IIIA: fibrose leve – repetir a biópsia após seis meses e procurar outra terapia;

Grau IIIB: fibrose moderada a grave – suspender o tratamento;

Grau IV: cirrose – suspender o tratamento e fazer avaliar conjunta com o gastroenterologista.

Em alguns estudos, níveis elevados de peptídeo aminoterminal pró-colágeno III⁴ foram observados como sendo marcadores sorológicos de fibrose (sem especificidade de órgão) e, no futuro, poderão auxiliar para determinar quais pacientes devem ser submetidos à biópsia hepática.

Outros efeitos a longo prazo incluem:

Fibrose pulmonar, que ocorre de forma idiossincrásica. Valorizar qualquer sintoma respiratório. Pode determinar elevação do peptídeo aminoterminal pró-colágeno III;

Malignidade: o risco de linfomas parece estar aumentado em pacientes com psoríase²⁰ ou artrite reumatoide, mas não se sabe se pode estar relacionado à doença e/ou ao tratamento;

Cardiovascular: o ácido fólico ingerido trabalha na transformação da homocisteína em metionina. Na sua deficiência, as reações de metilação ficam comprometidas. A elevada concentração de homocisteína plasmática tem sido associada a aumento do risco de doenças vasculares oclusivas. Na prática, percebe-se um risco diminuto, pois se administra ácido fólico e contam-se as propriedades anti-inflamatórias do metotrexato;²¹

Aparelho reprodutor: o metotrexato é classificado como droga categoria GRX (tem risco bem definido para fetos humanos. Não deve ser usado na gravidez ou se há risco de gravidez) e LMX (contraindicado na amamentação), segundo a categoria de risco proposta pela *Food and Drug Administration*.⁷ Gera alteração da oogênese e da espermatogênese, abortamento e teratogenicidade. Se houver desejo de engravidar, a medicação deverá ser suspensa por quatro meses, pelo menos, e a suplementação de ácido fólico deverá ser mantida durante toda a gestação. O homem também deve evitar gerar filhos por até três meses após a suspensão da droga;²²

Osteoarticular: altas doses a longo prazo podem reduzir a densidade óssea. A osteopatia induzida pelo metotrexato caracteriza-se por dor óssea, osteoporose, fraturas (principalmente de tíbia distal e da região vertebral).²³ O risco se eleva em conjugação com terapia com corticosteroide. O diagnóstico precoce pode ser feito por ressonância nuclear magnética. A suplementação de cálcio é indicada para as crianças nas seguintes doses: 1-3 anos: 500mg/dia; 4-8 anos: 800mg/dia; > 9 anos: 1.300mg/dia, acompanhada da vitamina D (200UI/dia).

Quanto à resposta clínica, o início desta é esperado entre uma e sete semanas, mas é preciso que a resposta máxima seja detectada em dois a três meses. A falha terapêutica, por sua vez, caracteriza-se quando o paciente faz o tratamento conforme orientação médica, mas não há remissão clínica. Alguns fatores precisam ser analisados. O primeiro é a via de administração, pois há grande variação individual na sua absorção, assim como a saturação da absorção intestinal: trocar a via de oral para intramuscular ou subcutânea, com vantagem de permitir autoadministração; avaliar se há grande consumo de cafeína, pois esta é um antagonista do receptor de adenosina; por último, administrar a droga em horário distante das refeições (principalmente, de derivados de leite), pois estas podem alterar sua biodisponibilidade.

CICLOFOSFAMIDA

A ciclofosfamida é um agente alquilante que foi sintetizado a partir da mostarda nitrogenada em 1958.²⁴ Tem aprovação pelo FDA apenas para micose fungoide, entretanto, é utilizada para diversas doenças dermatológicas. Tem como característica principal não ser específico para nenhuma fase do ciclo celular, suprimir linfócitos B mais que os linfócitos T²⁵ e, entre estes, afetar mais intensamente as células T supressoras (CD8) do que as auxiliares (CD4).

O agente alquilante age da seguinte maneira: atravessa a membrana nuclear, liga-se ao DNA e inibe a síntese de guanina, citosina e adenina, suplantando a capacidade de reparo, com consequente apoptose

celular. É uma droga amplamente distribuída pelo corpo, inclusive, com passagem pela barreira hematoencefálica.²⁶ Apresenta biodisponibilidade oral de 75%, com picos plasmáticos em uma hora e meia-vida de duas a dez horas. Por si só, ela é inativa, necessitando de metabolização pelo citocromo P450 no fígado para sua forma ativa: 4-hidroxíciclofosfamida. Apesar de apenas 13% da droga serem ligados à proteína, aproximadamente 50% de seus metabólitos estão ligados. Os rins são responsáveis por até 50% da excreção de seus metabólitos inativos, sendo que, entre estes, a acroleína é a responsável por cistite hemorrágica e carcinoma de células transicionais da bexiga.

A ciclofosfamida é indicada em monoterapia ou como poupadora de corticosteroide nos casos de vasculites (principalmente a vasculite granulomatosa de Wegener), buloses, dermatoses neutrofilicas, colagenoses, doenças infiltrativas, histiocitose X. Apresenta algumas contraindicações absolutas: gravidez e/ou lactação, hipersensibilidade à ciclofosfamida, depressão da medula óssea, e outras relativas: infecções, hepatopatia, nefropatia.

A rotina laboratorial anterior ao tratamento prevê: hemograma completo (há necessidade de leucometria $> 5.000/\text{mm}^3$ e granulócitos $> 2.000/\text{mm}^3$); ureia e creatinina; hepatograma; elementos anormais e sedimentos urinários; exame parasitológico de fezes; sorologias (hepatites, HIV); PPD; radiografia de tórax; β -hCG.

No que respeita à posologia, a dose recomendada por via oral é de 1mg-5mg/kg/dia, podendo ser dividida ou tomada em única dose matinal. A droga se apresenta em comprimidos de 25mg e 50mg e em ampolas de 200mg. É essencial a ingestão de grande quantidade de líquido antes e durante a tomada, para reduzir os riscos de cistite hemorrágica. Para as doenças dermatológicas, a dose raramente ultrapassa 2mg-2,5mg/kg/dia. Outro ponto importante é que dosagens superiores a 200mg/dia trazem grande risco de mielossupressão, e esse efeito não é necessário para se conseguir a imunossupressão desejada. A ciclofosfamida também pode ser administrada via parenteral, sob a forma de pulsoterapia. Neste caso, realizam-se infusões mensais até a sexta infusão e depois trimestrais. A dose é aumentada até a terceira aplicação: 1ª infusão com 10mg/kg; 2ª com 12,5mg/kg e 3ª com 15mg/kg, sendo esta dose mantida até o final do tratamento. Quando realizada em pulsoterapia, a dose recomendada precisa ser diluída em 500ml de SG5% (soro glicosado), infundindo em três a quatro horas. Além disso, são necessárias algumas recomendações: generosa hidratação (1.000ml de SF0 9%), orientação ao paciente para manter elevado fluxo urinário, administração de ondansetrona (8mg IV) e dexametasona (4mg IV) antes da infusão e realização de hemograma após o décimo quarto dia (nadir).

Outra forma de utilizar a ciclofosfamida é pela pulsoterapia associada à dexametasona.²⁷ Essa combinação é indicada para casos de pêfigo refratário à terapia usual ou muito grave. Seriam realizados ciclos com intervalo de 21/21 ou 28/28 dias. No primeiro dia, realiza-se pulso de ciclofosfamida e dexametasona seguidos. No segundo e terceiro dias, usa-se apenas dexametasona. A ciclofosfamida (1.000mg ou 10-15mg/kg) é diluída em 500ml de SG5%, infundindo em três a quatro horas. A dexametasona 100mg (ampola de 2ml com 25mg – quatro ampolas) é diluída em 250ml de SG5%, infundindo em três a quatro horas. As principais recomendações são: manter hidratação intravenosa nos três dias, administrar bromoprida 10mg e/ou ondansetrona 8mg em casos de náusea e verificar os sinais vitais em intervalos curtos. Caso o paciente seja diabético, realizar hemogluco-teste de 6/6 horas e prescrever esquema de insulina regular. Deve-se progredir com redução do corticosteroide até a mínima dose possível, sendo necessários, no mínimo, seis ciclos. Estes podem ser mantidos por até dois anos. Se, após o sexto ciclo, houver resposta significativa, tentar ciclos de 2/2 meses ou 3/3 meses.

A experiência pessoal dos autores os leva a crer que a pulsoterapia com ciclofosfamida garante melhor resultado do que as doses diárias, assim como diminui a ocorrência de efeitos colaterais.

O acompanhamento do tratamento é feito por: avaliação clínica (exame físico, preventivo ginecológico e radiografia de tórax) a cada seis meses; hemograma completo, elementos anormais e sedimentos urinários (semanal, por dois a três meses; depois, quinzenalmente; após seis meses, se se observar estabilidade, a cada três meses); TGO e TGP mensais nos primeiros três meses e, posteriormente, a cada três meses. Durante o seguimento, deverá ser suspensa a medicação caso ocorra: leucometria inferior a 4.000 células/ mm^3 , plaquetas em número inferior a 100.000/ mm^3 ou hematúria.

Interações medicamentosas são passíveis de acontecer. As principais drogas que podem aumentar os níveis de ciclofosfamida são: cimetidina, alopurinol e cloranfenicol. O clorambucil e a mecloretamina têm reação cruzada, podendo gerar hipersensibilidade à ciclofosfamida.

Entre os eventos adversos mais comuns estão os hematológicos (leucemia, linfoma, pancitopenia); os gastrointestinais (hepatotoxicidade, náuseas, vômitos); os geniturinários (câncer de bexiga, cistite hemorrágica²⁸). Outros efeitos são amenorreia, azoospermia, convulsões, neuropatia periférica, pneumonia, infecções oportunistas, erupção cutânea, eflúvio anágeno, hiperpigmentação difusa. O uso crônico de baixas doses aumenta o risco de carcinoma de células transicionais quando comparado a doses elevadas por

curtos períodos. Além disso, o uso concomitante com corticosteroide gera imunossupressão mais intensa.

CICLOSPORINA

Pertencente à família dos inibidores da calcineurina, a ciclosporina foi inicialmente liberada pela FDA em 1983, para profilaxia de rejeição de transplante de órgãos. Posteriormente, foi aprovada para ser utilizada em artrite reumatoide e psoríase.

Ela age como uma pró-droga, pois fica inativa até se ligar ao seu receptor citoplasmático conhecido como ciclofilina. Dentro das células T, o complexo ciclosporina-ciclofilina inibe a atividade da fosfatase calcineurina responsável pela desfosforilação de fatores nucleares de linfócitos T ativados. A desfosforilação permite a translocação do fator nuclear de células T ativadas do citoplasma para o núcleo, ativando as células T e levando à produção de citocinas, como IL-2 e IFN γ . Isso explica por que as células T são particularmente sensíveis aos efeitos inibitórios da ciclosporina. Alguns estudos demonstram que a inibição da calcineurina afeta diretamente a proliferação de queratinócitos. Sendo assim, a ciclosporina inibe a liberação de citocinas, a ativação de linfócitos, a liberação de mediadores de mastócitos, a proliferação e a secreção de citocinas por queratinócitos, além de ter um importante efeito anti-inflamatório. Em contraste com outras drogas imunossupressoras com ação citotóxica, a ciclosporina não suprime a medula óssea e não apresenta risco de teratogenicidade.²⁹

Após ingestão, a ciclosporina apresenta biodisponibilidade entre 30% e 35%, com um pico de concentração que varia de duas a quatro horas. Ao ganhar a corrente sanguínea, a droga é metabolizada no fígado pelo citocromo P450 3A4, tendo como principal via de excreção a bile. Pacientes com insuficiência hepática podem ter o tempo de meia-vida aumentado, necessitando de ajuste da dose.

A ciclosporina é indicada nos casos de: psoríase (eritrodérmica, artropática, pustulosa, recalcitrante, “social”); dermatite atópica;³⁰ hidrosadenite supurativa; doença de Behçet; colagenoses; líquen plano;³¹ síndrome de *Sweet*; alopecia areata;³² pioderma gangrenoso.^{33,34}

Apresenta algumas contraindicações absolutas, como hipertensão arterial de difícil controle, disfunção renal, linfoma de células T, e algumas relativas, como hipertensão arterial controlada, gravidez e/ou lactação, infecção ativa, uso concomitante de outros imunossupressores, enxaqueca. Pacientes sob risco de eventos adversos são: idosos, obesos, diabéticos, hipertensos e usuários de álcool.

Antes do início do tratamento, os seguintes exames laboratoriais precisam ser feitos: hemograma completo; sódio, potássio, cálcio, magnésio, ácido úrico, glicemia; lipidograma; ureia e creatinina (três

dosagens);³⁵ hepatograma; sorologias (hepatites, HIV, HTLV-1); β hCG; elementos anormais e sedimentos urinários; *spot* urinário, *clearance* de creatinina; exame parasitológico de fezes; radiografia de tórax; USG de lojas renais; PPD; exame ginecológico.

A ciclosporina é apresentada em cápsulas (de 10mg, 25mg, 50mg e 100mg) e solução oral de 100mg/ml. Esta última constitui boa opção para crianças e deve ser diluída em suco de laranja, de maçã ou em refrigerante, imediatamente antes da ingestão, evitando-se o leite. Recomenda-se dose diária entre 3mg-5mg/kg/dia, dividindo-a em duas tomadas³⁶, com as refeições. Assim, um paciente que não apresente risco de interações medicamentosas poderá fazer uso de dose mais elevada, enquanto outro, que corra esse risco, deverá utilizar dose mais baixa.³⁷

Algumas considerações sobre a experiência com o uso da ciclosporina são, preferencialmente, não ultrapassar oito a 12 meses de uso ininterrupto, utilizar na fase aguda da dermatose³⁸, realizar terapia rotacional com outros medicamentos, reduzir lentamente de acordo com a melhora clínica, para evitar rebote (reduzir 0,5mg/kg a cada 15 dias) e fazer manutenção com pulsos (ao atingir dose baixa, 1,5mg-2mg/kg/dia, fazer a dose acumulada de três dias e deixar os próximos dois dias sem medicação).

Faz-se o acompanhamento do tratamento pela aferição da pressão arterial a cada consulta, dosagem quinzenal da creatinina no primeiro mês, além de hemograma, dosagem de escórias nitrogenadas, elementos anormais e sedimentos urinários, eletrólitos, hepatograma, ácido úrico e lipidograma mensais. Caso ocorra aumento da pressão arterial (diastólica > 90mmHg ou sistólica > 140mmHg), deve-se repetir após duas semanas a aferição. Se a pressão arterial persistir elevada, será necessário reduzir a dose em 25%-50% e avaliar a introdução de anti-hipertensivo. Em relação aos níveis de creatinina, caso haja elevação maior que 30% do valor basal, será preciso repetir o exame após duas semanas. Se os valores se mantiverem elevados, a dose deverá ser reduzida em 1mg/kg. Após um mês com a dose reduzida, a creatinina deverá ser reavaliada: 1) se tiver retornado aos valores normais, continuar a terapia com ciclosporina; 2) caso o aumento tenha se perpetuado, suspender o tratamento.

Outra avaliação importante a realizar é a dosagem da ciclosporinemia (solicitar os níveis de ciclosporina sanguínea matinal antes da ingestão da próxima dose, ou seja, em C zero, o que irá traduzir os níveis da droga nas últimas 12 horas). Convém que esse exame seja solicitado quando da ocorrência de melhora mais rápida do que o esperado, na ausência de resposta terapêutica, na vigência de alteração laboratorial importante ou na possibilidade de interação medicamentosa.

Quanto às interações medicamentosas, é importante considerar o uso de drogas que interferem na enzima P450 que podem tanto aumentar (dilatazem, verapamil, macrolídeos, fluoroquinolona, amiodarona, antifúngicos, cimetidina, fluoxetina), quanto reduzir (rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, griseofulvina)³⁹ os níveis de ciclosporina no plasma. O corticosteroide, por sua vez, gera aumento nos níveis de ciclosporina, assim como a furosemida e diuréticos tiazídicos.

Os principais possíveis eventos adversos são hipertensão arterial e nefrotoxicidade. Esta pode ser aguda, em consequência de uma alteração funcional dose-dependente⁴⁰ (vasoconstrição da arteríola aferente), ou crônica, com alteração estrutural (microangiopatia obstrutiva e fibrose intersticial relacionada à hipertensão e toxicidade da droga). A nefrotoxicidade crônica pode ocorrer na ausência de alterações nos níveis pressóricos ou de creatinina, sendo evidenciada por redução na ecogenicidade do parênquima renal mediante a ultrassonografia. Logo, quando se utiliza a ciclosporina por mais de um ano, deve-se solicitar avaliação pelo nefrologista para pesquisa de possíveis áreas de fibrose e, caso necessário, realizar biópsia renal. Entre os fatores de risco para o dano renal estão: dose diária maior que 5mg/kg, creatinina maior que 30% da basal, elevação da pressão arterial e idade avançada.

Outros possíveis efeitos colaterais incluem: oncogenicidade, hipertricose, acne, ceratose pilar, hiperplasia sebácea, foliculite, hiperplasia gengival (esta ocorre, principalmente, em indivíduos com má higiene oral)⁴¹, fadiga, mialgia, artralgia, cefaleia, tremor, parestesia, náusea, vômito, diarreia, alteração do hepatograma, hiperlipidemia⁴², hiperuricemia, aumento do cálcio e redução do magnésio. Alguns desses efeitos podem diminuir a adesão ao tratamento.

MICOFENOLATO MOFETIL

O micofenolato mofetil é uma pró-droga do ácido micofenólico, muito usado na década de 70 para o tratamento de psoríase refratária. O micofenolato mofetil tem como principais vantagens em relação ao ácido micofenólico o fato de apresentar maior biodisponibilidade, eficácia e tolerabilidade.

Uma de suas principais características é a atuação sobre a enzima inosina monofosfato desidrogenase, responsável pela metabolização de purinas. Como os linfócitos T e B utilizam essa via de metabolização, sua inibição gera supressão na proliferação dos linfócitos, na formação de autoanticorpos, no recrutamento de leucócitos e na glicosilação de proteínas de adesão ao endotélio. Devido a essa inibição seletiva de apenas uma enzima na síntese das purinas, essa droga é considerada mais seletiva quando

comparada à azatioprina, que afeta diversas linhagens celulares. Tal fato possibilita que o micofenolato mofetil seja utilizado em pacientes com deficiência da enzima tiopurina metiltransferase. Uma vantagem adicional em relação à azatioprina é o fato de a droga ser menos mutagênica.^{43,44}

Ao ser ingerida, ela apresenta biodisponibilidade de 94%, em comparação com a infusão venosa.⁴⁵ O fígado é o principal local de metabolização. A meia-vida é de 16 a 18 horas e 87% da dose administrada são eliminados pela via renal. Uma característica importante reside no fato de 97% da forma ativa (ácido micofenólico) estarem ligados à albumina. Qualquer alteração nos níveis séricos da albumina devido à disfunção renal, hepática ou medicação gera aumento nos níveis de ácido micofenólico, demandando redução da dose administrada. Em pacientes com alterações renais, a dose de micofenolato mofetil deve ser cuidadosamente ajustada.

A droga foi aprovada pela FDA para uso em transplantes de órgãos sólidos, porém, existe uso *off-label* em Dermatologia e Reumatologia para diversas doenças autoimunes e inflamatórias. Ela é indicada nas seguintes situações:

Como poupadora de corticosteroide⁴⁶: pêni-go vulgar, pêni-go foliáceo, penfigoide bolhoso, dermatite atópica.⁴⁷ Na experiência dos autores, ele é a melhor droga poupadora de corticosteroide nas doenças bolhosas;

Em monoterapia: buloses (quando há restrição ao uso de corticosteroide)^{48,49}, pioderma gangrenoso;⁵⁰

Combinada com outras drogas: vasculites, colagenoses.

Algumas contraindicações da droga são absolutas: gestação e/ou lactação; hipersensibilidade à medicação, enquanto outras são relativas: hepatopatia; nefropatia e uso concomitante com azatioprina.

Antes do início do tratamento, é necessário realizar os seguintes exames: hemograma completo; hepatograma; ureia e creatinina; glicemia; elementos anormais e sedimentos urinários; sorologias (hepatites, HIV, HTLV-1); β hCG; PPD; radiografia de tórax.

Quanto à posologia, o esquema terapêutico deve ser iniciado com aumento gradual da dose, a cada duas a quatro semanas, para evitar, principalmente, os efeitos gastrointestinais e, caso necessário, ajustar a dose em pacientes nefropatas. A dose recomendada é 35mg-45mg/kg/dia (até 2g), administrada de 12/12 horas com as refeições. A apresentação é em cápsulas de 500mg. O início dos efeitos terapêuticos se dá dentro de seis a oito semanas. Atualmente, existe outra forma, chamada micofenolato sódico, que causa menos efeito adverso gastrointestinal e é apresentada em cápsulas de 360mg (corresponde a 500mg do micofenolato mofetil).

O acompanhamento do tratamento é por meio de exame físico rigoroso (à procura de linfonodomegalia e de neoplasia cutânea) e ginecológico a cada seis meses. Os exames laboratoriais são realizados da seguinte forma: hemograma completo (semanal no 1º mês, quinzenal no 2º mês, bimensal no 3º mês) e bioquímica sérica (mensal nos dois primeiros meses e bimensal depois).

Entre as drogas que interagem⁵¹ com micofenolato mofetil, deve-se prestar atenção às que elevam seu nível no sangue (salicilatos, furosemida, probenidida) e às que o reduzem (fluoroquinolonas, metronidazol, corticosteroides, ciclosporina, antiácidos, colestiramina, sevelamer, cálcio, ferro).

Os principais possíveis eventos adversos ocorrem no trato gastrointestinal (náusea, vômito, cólica, diarreia) e são dose-dependentes, tendendo a melhorar com o tempo, assim como as alterações geniturinárias (urgência urinária, poliúria, disúria, piúria estéril). Outros efeitos importantes são a hepatotoxicidade e mielossupressão (menos hepatotóxico e mielotóxico que a azatioprina). Pode haver displasia neutrofílica (desvio para esquerda e hipolobulação nuclear à citologia, que indicam neutropenia subsequente); sintomas

constitucionais (febre, mialgia, cefaleia), edema periférico, hipertensão arterial, acne, urticária e disidrose. Ressalta-se a inexistência de trabalhos de longo prazo a respeito de infecções e malignidade (menor potencial oncogênico, pois não interfere no DNA).

Em função da pouca experiência, de poucos estudos prospectivos de longo tempo de uso dessa medicação e do possível risco de malignidade, deve-se reduzir sua dosagem à medida que for alcançada resposta favorável do tratamento até que se possa descontinuí-la.

CONCLUSÃO

Os imunossupressores são armas extremamente importantes no arsenal terapêutico do dermatologista que lida com doenças inflamatórias de maior gravidade. Pesando-se risco-benefício, ao se optar pela sua prescrição, deve-se ter conhecimento detalhado sobre suas indicações, exames laboratoriais prévios, seguimento clínico laboratorial, interações medicamentosas, além dos efeitos colaterais. Dessa forma, pode-se oferecer melhor qualidade de vida ao paciente com menores riscos. □

REFERÊNCIAS

1. Kiss MHB. Cuidado de vacinação com o paciente reumático imunossuprimido. Em: Moreira C, Castelar GR, Marques JF. Reumatologia Essencial. Guanabara Koogan; 2009. p.552-60.
2. www.medonline.com.br [homepage]. Individualização da imunossupressão em pacientes transplantados renais. Manfro RC. Revista Virtual de Medicina, 2007. [Acesso em: 8 Mar 2009]. Disponível em: <http://www.medonline.com.br/manfro1.html>.
3. Danovitch G. Immunosuppressive medications for renal transplantation: a multiple choice question. *Kidney Int.* 2001;59:388-402.
4. David F, Azulay-Abulafia L, Gripp AC. Azatioprina e psoríase. *An. Bras Dermatol.* 1997;72:561-4.
5. Nunley RJ, Wolverton S, Darst M. Systemic drugs. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. London: Mosby Elsevier; 2008. p.2005-20.
6. Lowitt MH, Shear NH. Pharmacogenomics and Dermatological Therapeutics. *Arch Dermatol.* 2001;137:1512-4.
7. Fda.gov [homepage]. Pregnancy and the drug dilemma, 2001. [acesso 8 Mar 2009]. Disponível em: http://www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html.
8. Halverstam CP, Lebwohl M. Nonstandard and off-label therapies for psoriasis. *Clin Dermatol.* 2008;26:546-53.
9. Wise M, Callen JP. Azathioprine: a guide for the management of dermatology patients. *Dermatol Ther.* 2007;20:206-15.
10. Levy RA, Pacheco MS. Uso de medicamentos na gravidez e lactação. In: Moreira C, Castelar GR, Marques JF. Reumatologia essencial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p.508-17.
11. Patel AP, Ewrick RA, McCall CO. Azathioprine in dermatology: the past, the present, the future. *J Am Acad Dermatol.* 2006;5:390-1.
12. Marques AS. Metotrexato na psoríase. In: Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso brasileiro de psoríase e guias de tratamento; 2008. p.61-6.
13. Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. London: Mosby Elsevier; 2008. p.115-35.
14. Rocha GL, Ferraro A, Argeiro AL. Tratamento da psoríase. *An Bras Dermatol.* 1981;56:14-8.
15. Collin B, Vani A, Ogboli M, Moss C. Methotrexate treatment in 13 children with severe plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:295-8.
16. Romiti R, Arnone M, Maragno L, Takahashi MDF. Psoríase na infância e na adolescência. *An Bras Dermatol.* 2009;84:9-22.
17. Martins GA, Arruda L. Tratamento sistêmico da psoríase – parte I: metotrexato e acitretina. *An Bras Dermatol.* 2004;79:263-78.
18. Ataíde DST, Esmanhoto LDK, Helmer KA, Guerra IRC, Guimarães CCG, Moritz S. Ulceração das placas psoriáticas - efeito cutâneo adverso do metotrexato em altas doses no tratamento da psoríase: relato de três casos. *An Bras Dermatol.* 2003;78:749-53.
19. Nunes ES, Rocha GL. Psoríase e fígado. *An Bras Dermatol.* 1981;56:19-20.
20. Richardson SK, Gelfand JM. Update on the natural history and systemic treatment of psoriasis. *Adv Dermatol.* 2008;24:171-96.
21. Albuquerque EMN, Klumb EM. Imunossupressores. In: Moreira C, Castelar GR, Marques JF. Reumatologia essencial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p.476-83.
22. Arruda LHF, Campbell GAM, Takahashi MDF. Psoríase. *An Bras Dermatol.* 2001;76:141-167.
23. Fernandes EGC, Moraes AJP, Pereira RMR, Silva CAA. Artrite idiopática juvenil com fratura vertebral: relato de dois casos. *Pediatria (São Paulo).* 2004;26:198-202.
24. Lima HC. Fatos e mitos sobre imunomoduladores. *An Bras Dermatol.* 2007;82:207-21.
25. Fernandes NC, Zubaty VM. Pulsoterapia com ciclofosfamida nos pênfigos: relato de sete casos. *An Bras Dermatol.* 2005;80:165-8.
26. Perlis C, Pan TD, McDonald CJ. Cytotoxic agents. In: *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Wolverton SE. China: Saunders Elsevier; 2007. p.197-217.
27. Gripp AC, Lugon NV, Wrobel R, Brito MA, Assis SF, Campello AMM, et al. Pulsoterapia em buloses: relato de nove casos. *An Bras Dermatol.* 1992;67:309-13.
28. Tabora PRO, Tabora VBA. Granulomatose de Wegener. *An Bras Dermatol.* 1998;73:135-41.
29. Lee SC, Koo JYM. Cyclosporine. In: *Comprehensive dermatologic drug therapy*. Wolverton SE. Saunders Elsevier. 2007; 11: p. 220-37.
30. Yamada, Sacramento, Simis e Bohnenstengel. Ciclosporina e dermatite atópica: revisão bibliográfica: 1993-1998. *An Bras Dermatol.* 2001;76:617-24.
31. Griffiths CEM, Madan V. Systemic cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatologic Therapic.* 2007;20:239-50.
32. Rivitti EA. Alopecia areata: revisão e atualização. *An Bras Dermatol.* 2005;80:57-68.
33. Zanini M, Lacaz EG, Neves SRC, Paschoal LHC. Emprego clínico da ciclosporina em Dermatologia. *An Bras Dermatol.* 2001;76:361-78.
34. Souza CS, Chioffi MPV, Takada MH, Foss NT, Roselino AMF. Pioderma gangrenoso: casuística e revisão de aspectos clínico-laboratoriais e terapêuticos. *An Bras Dermatol.* 1999;74:465-72.
35. Griffiths CEM, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol.* 2004;150:11-23.
36. Griffiths CEM, Katsambas A, Dijkmans BA, Finlay AY, Ho VC, Johnston A, et al. Update on the use of cyclosporine in immune-mediated dematoses. *Br J Dermatol.* 2006;155:1-16.
37. Schwartz J, Magnabosco EM, Oliveira MTC, Abreu MLM, Biasi TB. Ciclosporina microemulsão no tratamento da psoríase grave: estudo de nove casos. *An Bras Dermatol.* 2002;77:79-86.
38. Ho VC. The use of cyclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol.* 2004;150 Suppl 67:1-10.
39. Ferreira DM, Brandão MG, Nascimento MCF, Carneiro

- SCS, Pereira AC. Ciclosporina A em psoríase. *An Bras Dermatol.* 1991;66:203-5.
40. Takahashi MDF. Ciclosporina A na psoríase grave. *An Bras Dermatol.* 1993;68:173-180.
41. Correia SS, Boraso RZ, Silva Jr HT, Almeida FA. Ciclosporina no tratamento do pêfígo vulgar. *An Bras Dermatol.* 1993;68:291-3.
42. Warren RB, Griffiths CEM. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol.* 2008;26:438-47.
43. Heller M, Shuin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol.* 2007;157:127-32.
44. Orvis AK, Wesson ST, Breza TS, Church AA, Mitchell CL, Watkins SW. Mycophenolate mofetil in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:183-99.
45. Esmaili N, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Farshidfar F, Parvaneh N, Tamizifar B. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *Eur J Dermatol.* 2008;18:159-64.
46. Beiisert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol.* 2006;142:1447-54.
47. Beiisert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2007;143:1536-42.
48. Kawashita MY, Tasi K, Aoki V, Santi CG, Maruta CW, Rivitti E. Mycophenolate mofetil as an adjuvant therapy for classic and endemic pemphigus foliaceus. *J Dermatol.* 2005;32:574-80.
49. Cunha PR, Barraviera SRCS. Dermatoses bolhosas auto-imunes. *An Bras Dermatol.* 2009;84:111-24.
50. Costa IMC, Nogueira LSC. Pioderma gangrenoso e artrite reumatóide: relato de caso. *An Bras Dermatol.* 2005;80:81-2.
51. Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH. Drug interactions. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology.* London: Mosby Elsevier; 2008. p.2021-33.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Alexandre Carlos Gripp
Rua Barata Ribeiro, 543/906
Copacabana
20040-001 Rio de Janeiro - RJ
Telefone: (21) 2255-6970
E-mail: alexandregripp@yahoo.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Bressan AL, Souto RS, Fontenelle E, Gripp AC. Imunossupressores na Dermatologia. *An Bras Dermatol.* 2010;85(1):9-22

QUESTÕES



- 1) O bloqueio da via da xantina oxidase desvia a 6-mercaptopurina para a via anabólica e forma mais metabólitos ativos da azatioprina, gerando pancitopenia. Qual droga, dentre as listadas abaixo, pode bloquear essa via?
 - a) dipirona;
 - b) alopurinol;
 - c) antidepressivos tricíclicos;
 - d) anticoncepcionais orais.
- 2) O metotrexato inibe de forma competitiva e irreversível a enzima:
 - a) diidrofolato redutase;
 - b) timidilato sintetase;
 - c) xantina oxidase;
 - d) α -redutase.
- 3) Qual parâmetro laboratorial pode ser usado como indicador precoce de mielotoxicidade pelo metotrexato?
 - a) leucócitos;
 - b) plaquetas;
 - c) hematócrito;
 - d) volume corpuscular médio.
- 4) A ulceração nas lesões de psoríase após o uso de metotrexato significa:
 - a) ausência de resposta;
 - b) dose inadequada;
 - c) toxicidade pela droga;
 - d) alergia à droga.
- 5) Nas formas graves e resistentes de dermatite atópica do adulto, sem complicações clínicas, o melhor tratamento é:
 - a) hidrocortisona em curativo oclusivo;
 - b) prednisona na dose média de 40mg/dia;
 - c) ciclosporina, via oral, na dose de 3mg-5mg/kg/dia;
 - d) ciclofosfamida em pulso.
- 6) Qual o efeito colateral mais comum do micofenolato mofetil?
 - a) mialgia;
 - b) hipertensão;
 - c) alteração gastrointestinal;
 - d) anemia.
- 7) Um paciente de 65 anos, obeso, alcoólatra, em tratamento para psoríase, chegou ao ambulatório de dermatologia apresentando mucosite oral grave, associada a lesões purpúricas nos membros inferiores. Relatava tratamento irregular com medicação oral para psoríase. Os exames laboratoriais mostravam hipoalbuminemia, pancitopenia (anemia com aumento do volume corpuscular médio). O medicamento em questão e a melhor forma de tratamento devem ser, respectivamente:
 - a) metotrexato e ácido fólico;
 - b) ciclosporina e ácido fólico;
 - c) metotrexato e ácido fólico;
 - d) acitretina e conduta expectante.
- 8) A pressão arterial deve ser monitorada em pacientes portadores de psoríase em tratamento com:
 - a) calcipotriol;
 - b) ciclosporin;
 - c) metotrexato;
 - d) PUVA.
- 9) A curto prazo, o efeito colateral mais grave e frequente do metotrexato é:
 - a) hepatotoxicidade;
 - b) mucosite;
 - c) cefaleia;
 - d) mielotoxicidade.
- 10) Para minimizar o desconforto gástrico induzido pelo metotrexato, pode-se empregar:
 - a) cimetidina;
 - b) ácido fólico;
 - c) ácido fólico;
 - d) metionina.
- 11) A longo prazo, o efeito colateral mais grave e frequente do metotrexato é:
 - a) necrose cutânea;
 - b) plaquetopenia;
 - c) hepatotoxicidade;
 - d) anemia megaloblástica.
- 12) Entre as afirmativas abaixo, assinale a única opção incorreta:
 - a) gravidez e aleitamento são contraindicações para o tratamento com metotrexato;
 - b) os níveis de AST e ALT podem estar elevados quando o sangue é colhido um a dois dias após a tomada do metotrexato;
 - c) na monitorização do tratamento com metotrexato, durante o primeiro mês, o hemograma deverá ser feito semanalmente;
 - d) em caso de mielotoxicidade aguda, deve-se suspender o tratamento e aplicar imediatamente heparina via parenteral.
- 13) O metotrexato é um análogo do:
 - a) ácido ascórbico;
 - b) ácido nítrico;
 - c) ácido nicotínico;
 - d) ácido fólico.
- 14) A avaliação da atividade da enzima tiopurina

- metiltransferase é válida previamente ao emprego de qual imunossupressor?
- ciclosporina;
 - azatioprina;
 - metotrexato;
 - ciclofosfamida.
- 15) Com relação à azatioprina, é correto afirmar:
- é menos hepatotóxica que o micofenolato sódico;
 - devem ser monitorados, durante seu uso, hemograma e hepatograma, principalmente;
 - tem rápido início de ação;
 - age inibindo a calcineurina.
- 16) Para diminuir o risco de cistite hemorrágica associada à ciclofosfamida, é importante:
- fazer uso de grande quantidade de diuréticos;
 - diminuir ao máximo a hidratação, para evitar concentração de urina na bexiga;
 - orientar hidratação generosa;
 - seguir com exames laboratoriais apenas na vigência de queixas urinárias.
- 17) A ciclosporina tem como principal efeito colateral:
- mielotoxicidade;
 - ulceração de lesões de dermatite atópica;
 - hepatotoxicidade;
 - nefrotoxicidade.
- 18) Com relação à ciclosporina, é errado afirmar:
- pode ser utilizada tranquilamente com a prednisona, pois não tem interação medicamentosa;
 - é interessante a dosagem da ciclosporinemia sérica na vigência de importante alteração laboratorial durante o tratamento;
 - pode causar hipertricose;
 - tem rápido início de ação.
- 19) Um paciente em uso de metotrexato por via oral, quando não apresenta resposta clínica adequada, pode ser orientado da seguinte forma:
- aumentar a dose, até alcançar melhora clínica;
 - administrar o medicamento imediatamente após as refeições;
 - passar a administração para via parenteral;
 - aumentar a ingestão de cafeína.
- 20) Com relação ao micofenolato mofetil, é errado afirmar que:
- pode ser hepatotóxico e mielotóxico;
 - pode causar displasia neutrofílica;
 - quando surgem queixas do trato geniturinário, estas, em geral, pioram na manutenção do tratamento;
 - pode determinar o aparecimento de edema periférico.

Gabarito

Transtorno dismórfico corporal em dermatologia: diagnóstico, epidemiologia e aspectos clínicos. 2009; 84(6):569-81.

1	d	11	d
2	d	12	d
3	d	13	d
4	b	14	d
5	c	15	d
6	d	16	b
7	a	17	a
8	d	18	d
9	b	19	b
10	d	20	d

AVISO

Caros associados, para responder ao questionário de EMC-D, por favor, acessem ao site dos Anais Brasileiros de Dermatologia. O prazo para responder é de 60 dias a partir da publicação online no link a seguir, www.anaisdedermatologia.org.br