

MODIFICAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE POR AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

Tem havido uma dificuldade crescente para se distinguir as drogas pertencentes ao grupo dos quimioterápicos daquelas classificadas como agentes imunossuppressores ou imunostimulantes, já que se tem constatado que seus efeitos são frequentemente superponíveis. Assim é que dois importantes agentes quimioterápicos, o levamisol empregado na terapêutica da ascariíase e o niridazol utilizado na esquistossomose, são atualmente empregados como poderosos agentes imunostimulante e imunossupressor, respectivamente. Por outro lado, a droga imunostimulante inosiplex é provavelmente dotada de atividade antiviral¹ enquanto que a ciclosporina A, um dos principais imunossuppressores atuais, é capaz de causar importante redução da carga parasitária em camundongos infectados com *Schistosoma mansoni*⁴.

Os agentes quimioterápicos capazes de modificar a resposta imune se comportam como um grupo heterogêneo de drogas, de natureza química diversa, algumas com atividade antiprotazoário e outras que agem sobre helmintos, bactérias, fungos ou vírus. Podem estimular ou deprimir os sistemas de defesa do organismo e agir seletivamente sobre determinado mecanismo ou mais globalmente sobre vários. Por outro lado, a resposta imune pode se normalizar poucos dias após a interrupção da droga²⁹ ou pode persistir alterada por até dois anos¹⁷.

À já longa lista de agentes quimioterápicos com ação imunossupressora (Tabela 1) vem agora se juntar um novo membro — o benzimidazol — droga utilizada no tratamento da doença de Chagas e que, segundo demonstram Teixeira e colaboradores (neste número), é capaz de causar acentuada depressão da resposta

imune celular tanto a antígenos de *Trypanosoma cruzi* como a outros não relacionados (sensibilização com BCG e DNCB) sem, entretanto, interferir com a resposta imune humoral²⁹. Alteração de testes de função de imunidade celular com preservação daqueles de imunidade humoral foi anteriormente descrita em relação a outra droga utilizada na terapêutica da doença de Chagas, o nifurtimox^{17 18} e parece ser a modificação mais frequentemente associada aos quimioterápicos com ação imunossupressora. O mais estudado deles — o niridazol — causa intensa inibição de diversas manifestações da resposta celular, dependente de linfócitos T, sem interferir com as respostas devidas à anticorpos e os linfócitos B que os originam. O niridazol é dotado de ação inibitória sobre a formação de granuloma anti- *S. mansoni* e a reação de hipersensibilidade contra o antígeno solúvel ovular²¹, a rejeição de enxertos cutâneos²¹ e cardíacos³, a transferência de imunidade por linfócitos³³, a produção de fator de inibição da migração de macrófagos por linfócitos^{5 6} e o papel do linfócito T na cooperação com outras células imunocompetentes³³. O metronidazol, o tiabendazol e a dietilcarbamazina¹² têm ação comparável à do niridazol, embora menos acentuada. Alguns poucos quimioterápicos têm ação depressora conhecida sobre a imunidade humoral: a mefloquina inibe a formação de anticorpos anti-eritrócitos heterólogos em camundongos³¹ e o dapsone reduz a reação de Arthus passiva, dependente de complexos antígeno-anticorpo, em coelhos²⁶.

A ação estimulatória dos quimioterápicos sobre os sistemas de defesa do organismo é bem variada (Tabela 2). Alguns, como o levamisol e

a anfotericina B estimulam a capacidade fagocitária de macrófagos^{20 25}, a rejeição de enxertos²⁵ e o desenvolvimento de encefalomielite alérgica²⁸. A pirimetamina estimula tanto as respostas de linfócitos T como as de linfócitos B em camundongos sensibilizados com eritrócitos heterólogos³², enquanto que o trimetoprim exerce função estimulatória sobre a atividade de células NK ("natural killer"), sistema de defesa com possível ação antitumoral, entre outras.

Não existe qualquer relação evidente entre a atividade quimioterápica da droga e seu efeito sobre a resposta imune. Algumas drogas como o levamisol²⁵ e a anfotericina B², manifestam acentuado efeito imunestimulante após uma única administração, enquanto a mefloquina, mesmo em doses terapêuticas, apresenta reduzida atividade imunossupressora³¹. Kasik e Monick¹⁵ compararam a atividade antibacteriana de cinco rifamicinas com seu efeito imunossupressor e, embora demonstrando uma boa correlação entre atividade antibacteriana e a capacidade da droga de inibir a polimerase de DNA — dependente de RNA, não puderam correlacionar aquele efeito com a atividade imunossupressora.

Uma importante questão se impõe, ao se tratar do efeito de agentes quimioterápicos sobre a resposta imune: quais seriam as consequências desta interferência com os sistemas de defesa do organismo? Ainda não existem respostas definitivas por várias razões. Muitos dos resultados disponíveis se referem à estudos *in vitro* em que a droga é posta em contato com células e, em seguida, avalia-se a modificação de determinada função. A interpretação de tais resultados apresenta certas dificuldades¹⁰. Inicialmente, sabe-se que mesmo utilizando-se *in vitro* concentrações equivalentes àquelas obtidas *in vivo*, a droga *in natura* pode apresentar efeitos diferentes daqueles obtidos *in vivo*. O niridazol, que apresenta potente ação imunossupressora *in vivo*, é praticamente destituído desta ação quando testado *in vitro*: o efeito depressor sobre a resposta imune é mediado por um metabólito encontrado no soro de indivíduos tratados e removível por diálise⁶. A importância de fatores dependentes do organismo nas manifestações do efeito de drogas quimioterápicas sobre a resposta imune

fica também evidente no caso da doxiciclina que causa aumento da fagocitose de neutrófilos somente na presença de soro; na sua ausência o efeito é inverso²³.

A maior parte das drogas testadas *in vivo* o foram em modelos experimentais. Resta, entretanto, se estabelecer até que ponto estes resultados são aplicáveis ao modelo humano. Existem, pelo menos, alguns exemplos de variação dos resultados obtidos com a administração da mesma dose de uma mesma droga em espécies diferentes. O niridazol, que inibe a rejeição de enxertos cardíacos em ratos, não apresenta o mesmo efeito em macacos³.

É fácil entender que drogas imunostimulantes possam apresentar efeito anti-infeccioso, mas como explicar que drogas com evidente ação imunossupressora possam ser utilizadas como eficazes agentes anti-infecciosos? É possível que os dois efeitos sejam independentes e devidos ao fato de que tanto os microrganismos como as células do sistema imunitário são dotados de alta capacidade de multiplicação e, portanto, suscetíveis a drogas que agem seletivamente durante a divisão celular. Obviamente a droga seria eficaz como quimioterápico desde que o efeito anti-infeccioso superasse o efeito imunossupressor.

Os mecanismos de ação dos agentes quimioterápicos sobre a resposta imune são pouco conhecidos como, de resto, são pouco conhecidos os mecanismos de ação das drogas imunossupressoras e imunostimulantes⁹. Sabe-se que o efeito "estimulante" sobre a resposta imune pode decorrer da "inibição" de certas linhagens celulares: o aumento da produção de imunoglobulinas em indivíduos tratados com levamisol parece ser devido à inibição da ação de linfócitos T supressores¹¹.

Traria a utilização de quimioterápicos com efeito imunossupressor repercussões para o organismo como aumento da suscetibilidade às infecções e à proliferação de células neoplásicas? Esta possibilidade se aplicaria principalmente àquelas drogas com acentuado efeito imunossupressor (p. e. niridazol), ou àquelas que são administradas por tempo prolongado (p. e. benzonidazol), ou finalmente àquelas cujo efeito supressor é duradouro (p. e. nifurtimox). Esta e outras questões, de óbvia importância prática, ficam aguardando futuras investigações.

CARLOS EDUARDO TOSTA

Tabela 1 – Quimioterápicos com atividade imunossupressora.

Agente	Imunidade celular	Imunidade humoral	CCDA(+)
Ampicilina ³⁵			
Benzonidazol ²⁹			+
Cloranfenicol ¹⁹	+		
Cloroquina ¹³	+		
Dapsone ²⁶		+	
Diethylcarbamazina ¹²	+		
Glucantime ³⁶	+		
Mefloquina ³¹	+	+	
Metronidazol ⁸	+		
Nifurtimox ^{17 18}	+		
Niridazol ^{3 5 6 21 33}	+		
Primaquina ³⁰	+		
Tiabendazol ¹²	+		

(+) Citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos

Tabela 2 – Quimioterápicos com atividade imunoestimulante.

Agente	Imunidade celular	Imunidade humoral	Fagocitose	Atividade bactericida do soro	Células NK
Anfotericina B ^{2 20}	+	+	+		
Dapsone ²⁶			+		
Doxiciclina ^{7 23}			+	+	
Eritromicina ³⁴	+		+		
Inosiplex ^{1 16}	+				
Levamisol ^{11 24 25 27 28}	+	+	+		
Penicilina ¹⁴				+	
Pirimetamina ³²	+	+			
Rifampicina ⁷				+	
Tetraciclina ⁷				+	
Trimetropim ²²					+

(Referências bibliográficas na página 8)

MODIFICATION OF THE IMMUNE RESPONSE BY CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

There has been a growing difficulty in distinguishing the group of chemotherapeutic drugs from the drugs belonging to the group of immunosuppressive and immunostimulant drugs since, very often, they show superimposed effects. Two examples are levamisole used for ascariasis and niridazole for treating schistosomiasis, both of which have been recently prescribed for their respective immunostimulant or immunosuppressive effects. On the other hand, inosiplex, an immunostimulant drug, has probably some antiviral activity¹, whereas cyclosporin A, and immunosuppressive agent, has the capacity to significantly reduce the parasitic load in mice infected with *Schistosoma mansoni*⁴.

Chemotherapeutic agents with the capacity to modify the immune response are a heterogeneous group of drugs, with diverse chemical formulae, and are variously active against a wide variety of infectious agents (virus, bacteria, fungi, protozoa and helminths). They can stimulate or depress the defense mechanisms by either acting upon a single or several different components. Also, the immune response may return to normal a few days after stopping the drug²⁹ or the alteration may persist for up to two years¹⁷.

To the long list of chemotherapeutic agents with immunosuppressive action (Table 1) we must add a new member — benznidazole — a drug utilized in the treatment of Chagas' disease. In this issue Teixeira and colleagues demonstrate that it has an immunosuppressive effect which influences not only the cell mediated response to *Trypanosoma cruzi* but also to other unrelated antigens²⁹. Similar alterations of cellular immunity, without affecting humo-

ral responses, have been demonstrated for the other drug commonly used in Chagas disease — nifurtimox^{17 18}. This appears to be the most common modification caused by chemotherapeutic agents with immunosuppressive effects. Niridazole is perhaps the most studied of these drugs. It greatly inhibits several T-lymphocyte — dependent responses without interfering with the responses dependent on B cells. Niridazole inhibits schistosoma granuloma formation and the delayed hypersensitivity to soluble egg antigen²¹, the rejection of skin²¹ and heart³ grafts, the transfer of immunity by lymphocytes³³, the production of macrophage migration inhibitory factor^{5 6}, and the role of T lymphocytes in the cooperation with other immunocompetent cells³³. Metronidazole, thiabendazole and diethylcarbamazine have an action comparable to niridazole, but on a lesser scale. A few chemotherapeutic agents depress humoral immune responses. For example mefloquine inhibits the formation of antibody against heterologous erythrocytes in the mouse³¹, and dapsone reduces the passive Arthus reaction, dependent on antigen-antibody complexes, in the rabbit²⁶.

The stimulatory action of chemotherapeutic agents on the defense mechanisms is extremely variable (Table 2). Some, such as levamisole and amphotericin B stimulate the phagocytic capacity of macrophages^{20 27} and the synthesis of antibodies^{2 11 28}. They also have multiple effects on T lymphocyte function such as delayed type hypersensitivity^{2 25}, graft rejection²⁵, and the development of allergic encephalomyelitis²⁸. Pyrimethamine stimulates both T and B lymphocytes in mice sensitized to heterologous erythrocytes³², while trime-

thoprim enhances natural killer cell activity²², a defense system with a possible antitumor effect.

There is no apparent relationship between the chemotherapeutic activity of a drug and its effects on the immune response. Some drugs such as levamisole²⁵ and amphotericin B² have a marked immunostimulant effect after a single administration, while mefloquine in therapeutic doses has reduced immunosuppressive effect³¹. Kasik and Monick¹⁵ compared the antibacterial activity of five rifamycin derivatives as regards their immunosuppressive effects. Although they demonstrated a good correlation between antibacterial activity and the capacity of the drug to inhibit the RNA — dependent DNA polymerase, they could not correlate this effect with immunosuppression.

What will be the consequences of the interference of chemotherapeutic agents with the defense systems of the organism? There is no clear answer to this question for various reasons. Many of the results available refer to studies in vitro where the drug is placed in contact with cells and the modification of a certain function is determined afterwards. The interpretation of these results presents some difficulties¹⁰. First, it is now recognized that even using in vitro concentrations equivalent to those obtained in vivo, the drug in natura may have effects different from those observed in vivo. Niridazole has a potent immunosuppressive effect in vivo which is not present in vitro since it depends on a dialysable metabolite of the drug present in the serum⁹. Another example of the importance of the in vivo situation is doxycycline which augments neutrophil phagocytosis only in the presence of serum — the reverse is true in its absence²³.

The majority of drugs so far tested in vivo

have been in experimental models. To what point can these results be applied to the human situation remains to be demonstrated. There are examples of varying results obtained using the same dose of the same drug in different animal species: niridazole which inhibits the rejection of heart transplant in rats does not have the same effect in monkeys³.

It is easy to understand that drugs with an immunostimulant effect may combat infections, but what about those which show immunosuppressive effect in this regard? It is possible that the two types of effects are independent, although both are due to an action on two types of rapidly dividing cells: the microorganisms and the cells of the immune system. Obviously the drug will be chemotherapeutically effective only if its action on microorganisms exceeds the immunosuppressive effect. The mechanisms of action of chemotherapeutic agents on the immune response are little understood, as is the mechanisms of action of all immunostimulant and immunosuppressive drugs⁹. We know that the "stimulant" effect on the immune system may be due to an "inhibition" of certain cell lines: the increase in immunoglobulins in patients treated with levamisole is caused by the inhibition of suppressor T lymphocytes¹¹.

Can the use of immunosuppressive drugs have complications in terms of increased susceptibility to infections or proliferation of tumour cells? This possibility would apply mainly to those drugs with a marked immunosuppressive effect (e. g. niridazole), or to those with a long administration time (e. g. benznidazole), or even to those with a prolonged immunosuppressive effect (e. g. nifurtimox). This question, of obvious practical importance, remains awaiting further investigations.

CARLOS EDUARDO TOSTA

Table 1 — Chemotherapeutic agents with immunosuppressive activity.

Agent	Cellular Immunity	Humoral immunity	ADCC(+)
Ampicilin ³⁵			+
Benznidazole ²⁹	+		
Chloramphenicol ¹⁹	+		
Chloroquine ¹³	+		
Dapsone ²⁶		+	
Diethylcarbamazine ¹²			
Glucantime ³⁶	+		
Mefloquine ³¹	+	+	
Metronidazole ⁸	+		
Nifurtimox ^{17 18}	+		
Niridazole ^{3 5 6 21 33}	+		
Primaquine ³⁰	+		
Thiabendazole ¹²	+		

(+) Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity

Agent	Cellular Immunity	Humoral immunity	Phagocytosis	Bacterial activity of serum
Amphotericin ^{2 20}	+	+	+	
Dapsone ²⁶			+	
Doxycycline ^{7 23}			+	+
Erythromycin ³⁴	+		+	
Inosiplex ^{1 16}	+			
Levamisole ^{11 24 25 27 28}	+	+	+	
Penicillin ¹⁴				+
Pyrimethamine ³²	+	+		
Rifampicin ⁷				+
Tetracycline ⁷				+

1. Bilenchi R, Valentino A, Andreassi L. Inosiplex in the treatment of papilloma virus lesion. *Annali Italiani di Dermatologia Clinica e Sperimentale* 35:223-228, 1981
2. Blanke TJ, Little JR, Shirley SF, Lynch RG. Augmentation of murine immune responses by Amphotericin B. *Cellular Immunology* 33: 180-190, 1977
3. Boyd ST, Cooper DKC, Baigrie R, Rose AG, Barnard CN. An investigation of the immunosuppressive effects of niridazole and metronidazole in rat and baboon heterotopic cardiac allograft models. *Transplantation* 31: 326-329, 1981
4. Bueding E, Hawkins J, Cha YN. Antischistosomal effects of cyclosporin A. *Agents and Actions* 11: 380-383, 1981
5. Daniels JC, Fajardo I, David JR. Two stage in lymphocyte mediator production by differential susceptibility to blockade using niridazole. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 72: 4569-4572, 1975
6. Daniels JC, Warren KS, David JR. Studies on the mechanism of suppression of delayed hypersensitivity by the antischistosomal compound niridazole. *The Journal of Immunology* 115: 1414-1421, 1975
7. Fietta A, Mangiarotti P, Grassi GG. Effects of antibiotics on the bactericidal activity of human serum. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 9: 141-148, 1982
8. Grove DI, Mahmoud AAF, Warren KS. Suppression of cell mediated immunity by metronidazole. *International Archives of Allergy and Applied Immunology* 54: 422-427, 1977
9. Hadden JW. The immunopharmacology of immunotherapy: an update. In: Hadden JW, Chedid L, Mullen P, Spreafico F (ed) *Advances in immunopharmacology*, Pergamon Press, Oxford, p 327-340, 1981
10. Hanson WL. Chemotherapy and the immune response in protozoal infections. *Journal of Protozoology* 28: 27-30, 1981
11. Hershey P, Ho K, Werkmeister J, Abele U. Inhibition of suppressor T cells in pokeweed mitogen-stimulated cultures of T and B cells by levamisole in vitro and in vivo. *Clinical and Experimental Immunology* 46: 340-349, 1981
12. Hewlett EL, Osama YH, Ruffier J, Mahmoud AAF. In vivo suppression of delayed hypersensitivity by thiabendazole and diethylcarbamazine. *Immunopharmacology* 3: 325-332, 1981
13. Hurvitz D, Hirschhorn H. Suppression of in vitro lymphocyte responses by chloroquine. *New England Journal of Medicine* 273: 23-25, 1965
14. Jakonina P, Borowski J [Effect of the activity of serum nonspecific immunity factors on the action of some antibiotics]

- Medycyna Doswiadczalna i Mikrobiologia 32: 213-219, 1980
15. Kasik JE, Monick M. Comparison of antibacterial and antiimmune effects of certain rifamycins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 19: 134-138, 1981
 16. Khakoo RA, Watson GW, Waldman RH, Ganguly R. Effect of inosiplex (isoprinosine) on induced human influenza A infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 7: 389-398, 1981
 17. Lelchuk R, Cardoni RL, Fuks AS. Cell-mediated immunity in Chagas' disease: alterations induced by treatment with a trypanocidal drug (nifurtimox). *Clinical and Experimental Immunology* 30: 434-438, 1977
 18. Lelchuk R, Cardoni RL, Lewis S. Nifurtimox-induced alterations in the cell-mediated immune response to PPD in guinea-pigs. *Clinical and Experimental Immunology* 30: 469-473, 1977
 19. Lipsky JJ, Anderson ND, Lietman PS. Suppression of graft-versus-host reactions by D- and L-chloramphenicol. *Cellular Immunology* 23: 278-282, 1976
 20. Lin H, Medoff G, Kabayaski G. Effects of amphotericin B on macrophages and their precursor cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 11: 154-160, 1977
 21. Mahmoud AAF, Mandel MA, Warren KS, Webster Jr LT. Niridazole. II. A potent long-acting suppressant of cellular hypersensitivity. *The Journal of Immunology* 114: 279-283, 1975
 22. Matheson DS, Wilson RW, Green B. Trime-thoprim-induced augmentation of human natural killer activity in vitro. *Immunopharmacology* 4: 73-78, 1982
 23. Melby K, Midtvedt T. Effects of doxycycline on the phagocytosis of phosphorus-32-labeled *Escherichia coli* by human polymorphonuclear cells. *Chemotherapy* 27: 264-269, 1981
 24. Pike MC, Snyderman R. Augmentation of human monocyte chemotactic response by levamisole. *Nature* 261: 136-137, 1976
 25. Renoux G, Renoux M, Teller MN, McMahon S, Guillaumin JM. Potentiation of T-cell mediated immunity by levamisole. *Clinical and Experimental Immunology* 25: 288-296, 1976
 26. Ruzicka T, Bauer A, Glueck S, Born M. Effects of dapsone on passive Arthus reaction and chemotaxis and phagocytosis of polymorphonuclear leukocytes. *Archives of Dermatological Research* 270: 347-352, 1981
 27. Schmidt ME, Douglas SD. Effects of levamisole on human monocyte function and immunoprotein receptors. *Clinical Immunology and Immunopathology* 6: 299-305, 1976
 28. Spreafico F, Vecchi A, Mantovani A, Poggi A, Franchi G, Anaclerio A, Garattini S. Characterization of the immunostimulants levamisole and tetramisole. *European Journal of Cancer* 11: 555-563, 1975
 29. Teixeira ARL, Jabur E, Córdoba JC, Souto Maior IC, Solórzano E. Alteração da resposta imune mediada por células durante o tratamento com benzonidazol. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 16: 11-22, 1983
 30. Thong YH, Ferrante A, Rowan-Kelly B. Primaquine inhibits mitogen-induced human lymphocyte proliferative responses. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 72: 537-539, 1978
 31. Thong YH, Ferrante A, Rowan-Kelly B, O'Keefe DE. Effect of mefloquine on the immune response in mice. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 73: 388-390, 1979
 32. Thong YH, Ferrante A. Immunopotential by pyrimethamine in the mouse. *Clinical and Experimental Immunology* 39: 190-194, 1980
 33. Vadas MA, Bernard CCA. Selective inhibition of the induction phase of delayed hypersensitivity in mice with niridazole. *Clinical Immunology and Immunopathology* 20: 313-320, 1981

-
34. Van Rensburg CEJ, Anderson R, Joone G, Van der Merwe M, Van Rensburg AJ. Effects of erythromycin on cellular and humoral immune functions in vitro and in vivo. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 8: 467-474, 1981
35. Wasik M, Skopinska-Rosewska E, Swiecicka G. The effect of ampicillin on antibody dependent and lectin-induced cellular cytotoxicity. *Archives de Immunologie et Therapeutique Experimentale* 29: 373-378, 1981
36. Williams WM, Holbrook TW, Glassman AB, Bennett CE. Effect of a pentavalent anti-monial on lymphocyte blast transformation. Abstract of a Meeting of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists, Rochester, 1980