

 Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de Ciências Biológicas
Departamento de Farmacologia



Imunossupressores e Medicamentos Biológicos

Herval Bonfante

1

 Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de Ciências Biológicas - Roteiro da aula

- Definição
- Histórico
- Diferenças entre medicamentos sintéticos e biológicos
- Principais grupos
- Mecanismo de Ação
- Usos Terapêuticos
- Efeitos Adversos
- Monitorização
- Mensagem Final

2

 Universidade Federal de Juiz de Fora

Imunossupressores - Definição

Fármacos utilizados para atenuar a resposta imune dos pacientes que receberam transplantes de órgãos e dos pacientes com doenças autoimunes.

Brunton L, Goodman & Gilman, 2012.

 Universidade Federal de Juiz de Fora

Imunossupressores - Histórico

Transplantes

- Primeiro transplante renal em 1954 intervivos bem sucedido Dr. Joseph Murray (1919-2012) em Boston. Rim transplantado em gêmeo idêntico.
- Primeiro transplante de coração em 1967 - Dr. Christaan Barnard (1922-2001) na África do Sul. Óbito após 18 dias (rejeição e infecção)

Tan SY, Merchant J. Singapore Med J. 2019;60(4):162-163.
Tan SY, Lincky K. Singapore Med J. 2019;60(10):495-496.

**UFGM
Universidade Federal do Estado do Piauí**

Imunossupressores – Histórico Transplantes

Primeiro transplante do coração em 1968 – HCFMUSP-SP - Prof. Dr. Euryclides de Jesus Zerbini (1912-1993).
Óbito após 28 dias (rejeição e infecção)

Limitação até a introdução da ciclosporina na década de 80

Vários transplantes realizados com sucesso → aumento da sobrevida.

Moura-Neto et al. J Bras Transpl. 2018;19(1):1-55.
Stoll NAG, Braille DM. Rev Bras Cir Cardiolosc. 2012;27(1):137-47.

**UFGM
Universidade Federal do Estado do Piauí**

Imunossupressores - Histórico Doenças Autoimunes

Doenças reumáticas imunomedidas (artrite reumatoide , lúpus eritematoso sistêmico)
Doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn, colite ulcerativa)
Doenças autoimunes em neurologia (esclerose múltipla, miastenia)
Doenças autoimunes em dermatologia (psoriase)
Doenças autoimunes em nefrologia (glomerulonefrites)
Doenças autoimunes em hematologia (anemias e trombocitopenias)

Wang L et al. J Intern Med. 2015;278(4):369-95.

**UFGM
Universidade Federal do Estado do Piauí**

Imunossupressores e Medicamentos Biológicos

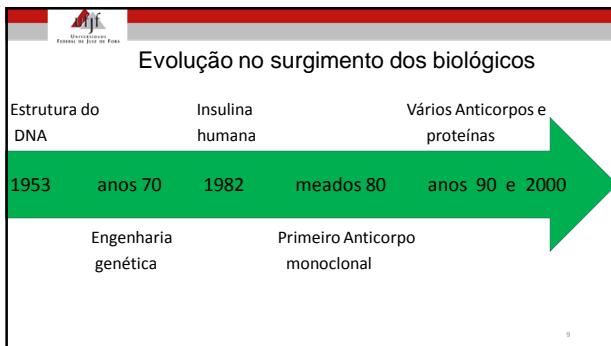
Propriedade imunossupressora
Inicialmente sintéticos

**UFGM
Universidade Federal do Estado do Piauí**

Principais Diferenças Medicamentos Sintéticos e Biológicos

	Sintéticos	Biológicos
Moléculas	Pequenas (poucos átomos)	Grandes (milhares de átomos)
Estrutura	Simples	Complexas
Estabilidade	Estáveis	Instáveis
Manufatura	Produzidos a partir de reações químicas Cópias idênticas podem ser feitas	Produzidos por biossíntese em células vivas Impossível de realizar cópias idênticas
Imunogenicidade	Ocasional	Frequente
Vias de Administração	Geralmente oral	Parenteral (IV, SC)
Meia vida	Horas	Semanas
Depuração	Fígado, bile ou rim	Degradação lisossomal intracelular

8



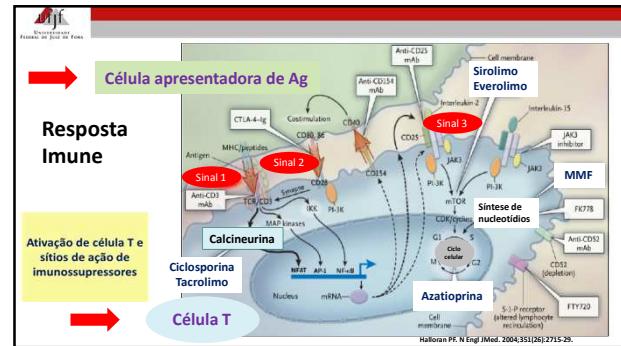
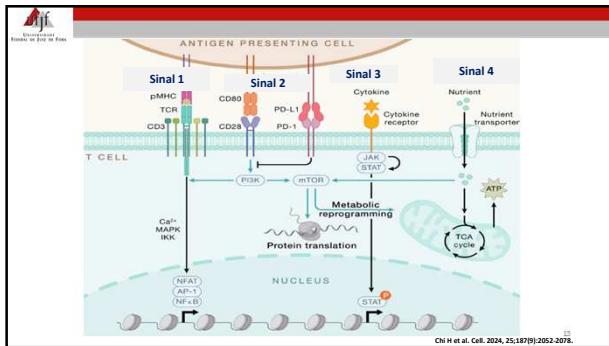
Evolução da Terapêutica Biológica

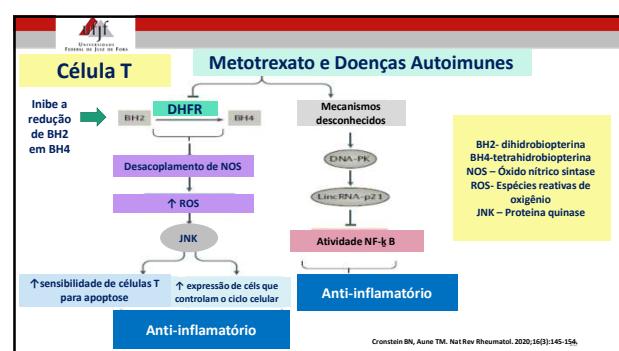
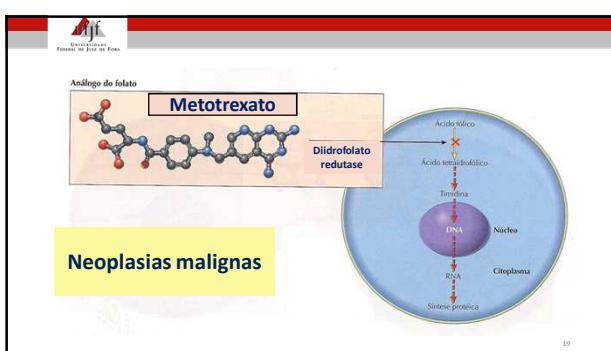
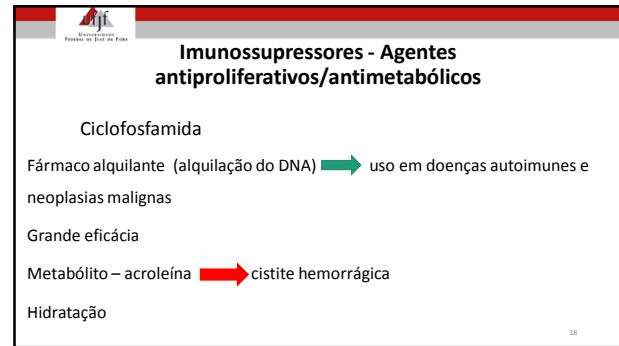
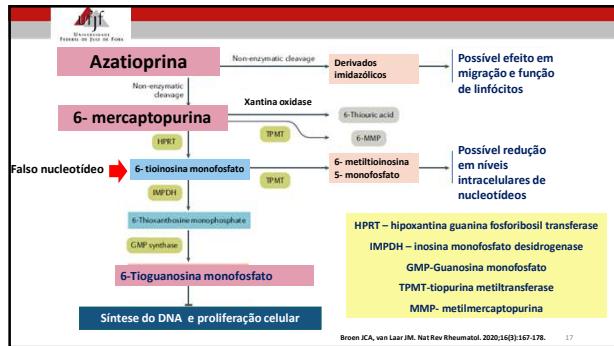
Medicamento	FDA	Doença	Mecanismo de ação
Rituximabe	1997 2008	Linfoma Artrite reumatoide	Anti CD20
Infliximabe	1998 1999 2003	Doença de Crohn Artrite reumatoide Artrite Psoriásica	Anti TNF
Etanercepte	2000 2000	Artrite reumatoide Artrite Psoriásica	Anti TNF
Adalimumabe	2003 2005	Artrite reumatoide Artrite Psoriásica	Anti TNF
Abatacepte	2007	Artrite reumatoide	Inibição da interação CD28-CD80/86
Tocilizumabe	2009	Artrite reumatoide	Antagonista de receptor de IL-6

10

- Imunossupressores – Principais Grupos**
- Glicocorticoides
 - Inibidores da calcineurina
 - Agentes antiproliferativos/antimetabólicos
 - Biológicos
 - Inibidores seletivos das Janus quinases (JAK)
- 11

- Imunossupressores – Principais Grupos**
- Glicocorticoides
 - Inibidores da calcineurina
 - Agentes antiproliferativos/antimetabólicos
 - Biológicos
 - Inibidores das Janus quinases (JAK)
- 12





Ufjf
Universidade
Federal do Japão de Minas Gerais

Usos Terapêuticos

- Evitar rejeição de órgãos transplantados (GC, ciclosporina, tacrolimo, MMF)
- Doenças autoimunes
- Tratamento de neoplasia maligna

21

Ufjf
Universidade
Federal do Japão de Minas Gerais

Efeitos Adversos

- Risco de infecções
- Risco na gravidez (teratogênicos – CFM, MTX e MMF)
- Efeitos específicos: medula óssea, renais e hepáticos
- Náuseas e vômitos (CFM, MTX)
- Alopécia
- Mucosite
- Infertilidade (CFM)
- Aumento do risco de neoplasias a longo prazo

22

Ufjf
Universidade
Federal do Japão de Minas Gerais

Monitorização

- Hemograma, plaquetas
- Função renal e hepática
- Perfil lipídico
- Função pancreática
- Eletrólitos

23

Ufjf
Universidade
Federal do Japão de Minas Gerais

Inibidores das Janus quinases (JAK)

Deus Janus da mitologia romana caracterizado pela dualidade.

Possui duas cabeças o que se assemelha a conformação dessa proteína.

Associado a portas (entrada e saída), mudanças e transições.



24

Inibidores das Janus quinases (JAK)

Janus quinases (JAKs) pertencem à família das enzimas tirosina quinases .

Fosforilam resíduos de tirosina → via JAK-STAT.

Via JAK-STAT importante em várias doenças autoimunes.

Thomas SJ et al. Br J Cancer. 2015;113(3):365-71.

Inibidores das Janus quinases (JAK)

Transferem sinais extracelulares de receptores de superfície celular para o núcleo, mudando a transcrição do DNA e a transdução subsequente de proteínas.

A via JAK-STAT opera mais de 50 citocinas e fatores de crescimento.

Considerada uma comunicação essencial para o sistema imunológico.

Bachman K et al. Pharmacol Res. 2015;147:104-92.

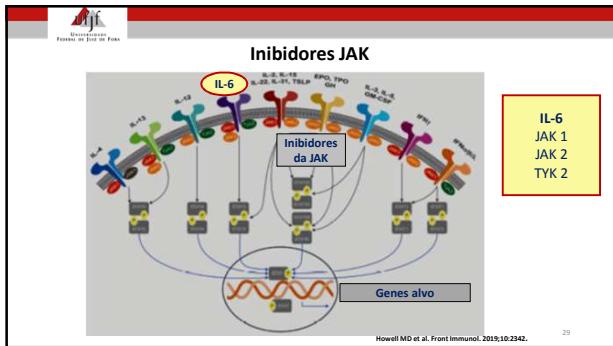
Inibidores JAK

Soliman F et al. Front Immunol. 2019;10:2847.

Inibidores das Janus quinases (JAK)

- Tofacitinibe : JAK 1/3
 - Artrite reumatoide: FDA – 2012 e EMA-2017.
 - Artrite psoriásica: FDA: 2017 e EMA - 2018.
 - Colite ulcerativa: FDA -2018.
- Baricitinibe : JAK1/2
 - AR: FDA – 2018 e EMA - 2017.
- Upadacitinibe: JAK1
 - AR: FDA-2019

28



- Inibidores JAK- Usos Terapêuticos**
- Doenças autoimunes
 - Artrites
 - Psoríase
 - Doença de Crohn
 - Colite ulcerativa
- 30

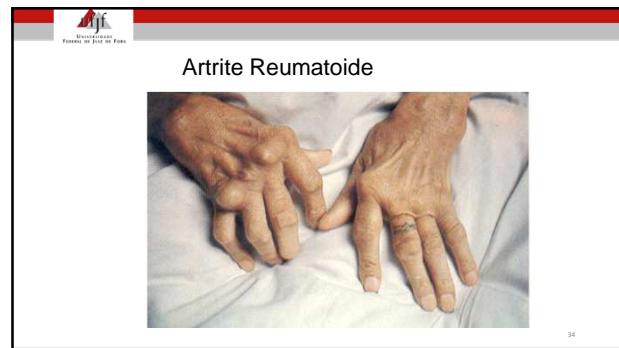
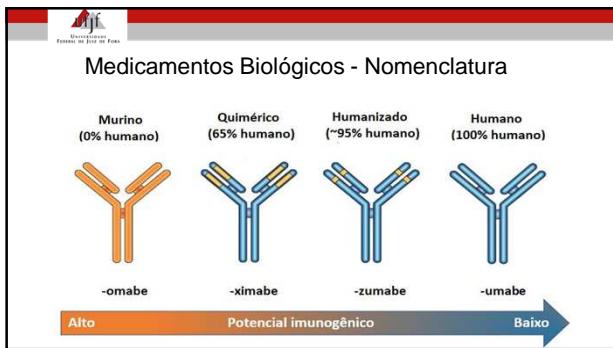
- Inibidores JAK- Efeitos adversos**
- Risco de infecções
 - Herpes Zoster
- * Uso recente limita melhor avaliação.
- 31

Biológicos

Definição - ANVISA

Medicamentos biológicos são moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes que ocorre devido à irradiação, produtos químicos ou seleção forçada.

32



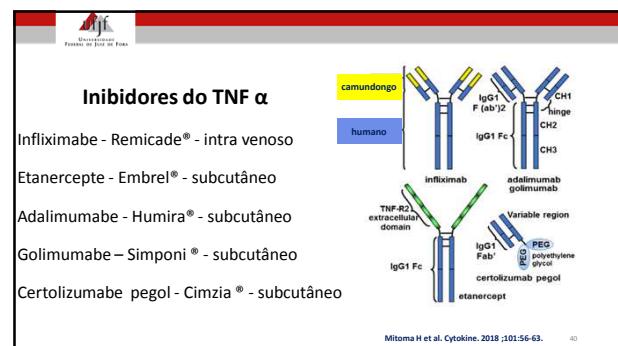
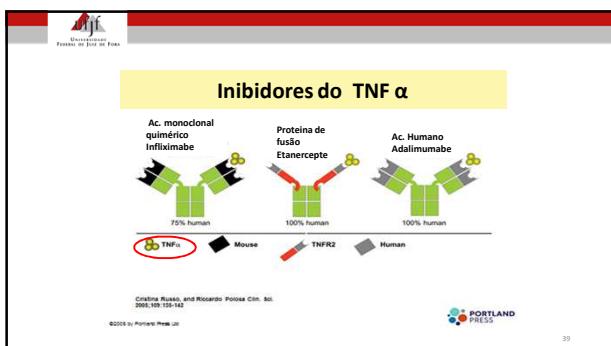
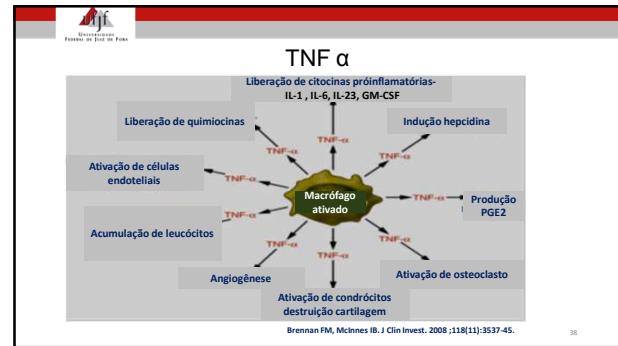
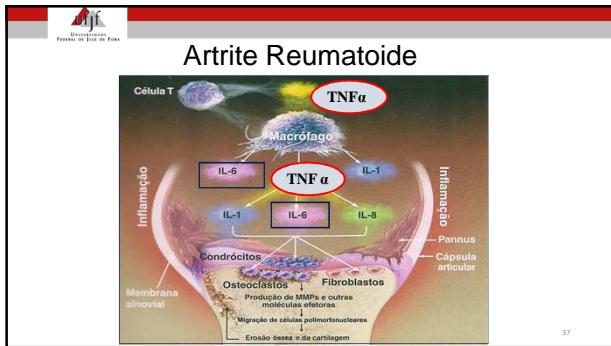
34

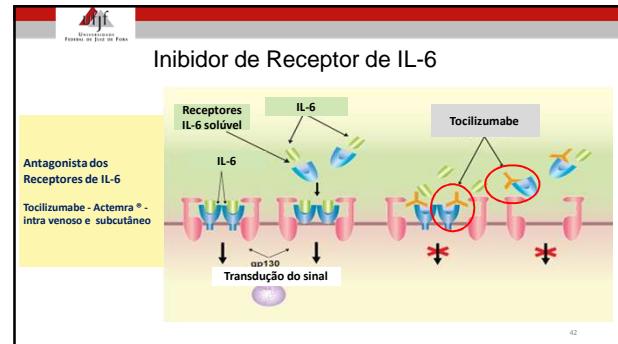
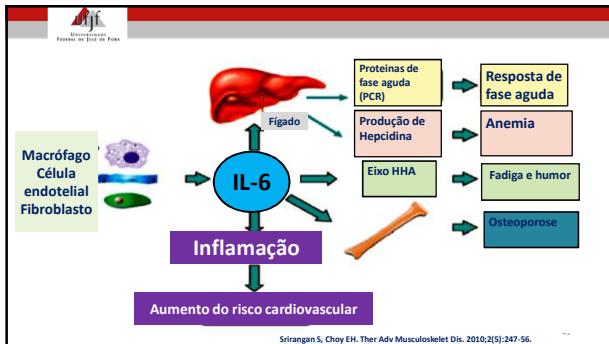


35



36





Anticorpos monoclonais e doenças autoimunes

Anticorpos	Alvo	Usos
Alentuzumabe	CD52	Esclerose múltipla
Belimumabe	BAFF	Lúpus eritematoso sistêmico
Ixequimunabe	IL-17	Psoríase
Mepolizumabe	IL-5	Asma
Natalizumabe	Integrina $\alpha 4$	Esclerose múltipla, doença de Crohn
Ocrelizumabe	CD20	Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico
Omalizumabe	Região FC IgE	Asma
Secuquimunabe	IL-17	Uveite, artrite reumatoide, psoríase
Ustequimunabe	IL-12, IL-23	Esclerose múltipla, psoríase, artrite psoriásica
Vedolizumabe	Integrina $\alpha 4, \beta 7$	Doença de Crohn, colite ulcerativa

Castelli MS et al. Pharmacol Res Perspect. 2019;7(6) 43

Anticorpos monoclonais e terapêutica do câncer

Anticorpos	Alvo	Usos
Alentuzumabe	CD52	Leucemia linfocítica
Beválimab	VEGF	CA colorectal, pulmão, renal, glioblastoma
Trastuzumabe	HER2	CA mama
Panitumumabe	EGFR	CA colorectal
Daratumumabe	CD38	Mieloma múltiplo
Elotuzumabe	SLAMF7	Mieloma múltiplo
Necitumumabe	EGFR	CA pulmão
Obinutuzumabe	CD20	Leucemia linfocítica crônica
Pembrolizumabe	PD-1	Melanoma
Brentuximabe-vedotin	CD30	Linfoma Hodgkin

Castelli MS et al. Pharmacol Res Perspect. 2019;7(6) 44



Mensagem Final

- Imunossupressores sintéticos são fármacos de grande importância no tratamento de doenças autoimunes e no sucesso dos transplantes.
- Escolha de acordo com protocolos específicos.
- Risco de infecções.
- Necessidade de monitorização constante.
- Inibidores JAK introduzidos recentemente aumentam a possibilidade de um melhor controle de várias doenças.

45



Mensagem Final

- Medicamentos biológicos representam grande avanço no tratamento de inúmeras doenças autoimunes e neoplásicas.
- Medicamentos ainda de alto custo.
- Riscos relacionados principalmente a infecções (tuberculose).
- Área de grande desenvolvimento.

46