

Antiinflamatórios e imunossupressores

Mariza Toledo de Abreu

O principal mecanismo de ação das drogas que combatem a inflamação se dá através da inibição de mediadores. Mediadores da inflamação são substâncias químicas cujo conteúdo de repouso (fora da atividade inflamatória) é indetectável, porém uma vez sintetizados, exercem importante ação biológica em concentrações muito baixas.

Existem três grupos principais de mediadores da inflamação:

- a) sistema enzimático do plasma, que se constitui de vários sistemas interligados, como a cascata da coagulação, sistema fibrinolítico e sistema do complemento.
- b) aminas vasoativas e outras hidrossolúveis (histamina, serotonina, proteases). Este grupo comprehende várias substâncias que se encontram estocadas dentro de organelas intracelulares e que, durante o processo inflamatório, são secretadas para fora do ambiente celular.
- c) derivados da membrana celular. Grande parte das drogas antiinflamatórias estudadas recentemente derivam deste grupo.

A membrana celular hoje não é vista somente como elemento de proteção e isolamento do meio interno celular, porém apresenta uma série de funções biológicas bastante ativas, principalmente no que se refere à integração das funções celulares como um conjunto. Assim, a principal maneira de comunicação entre as células, acredita-se, se dá através de receptores inseridos na membrana celular. A membrana celular se compõe de dupla camada de fosfolípides com duas faces polares (hidrossolúveis), voltadas para as faces interna e externa da membrana. Entre as duas faces polares, localizam-se as

longas cadeias de ácidos graxos apolares. O ácido araquidônico se constitui num dos principais fosfolípides que compõem a membrana, encontrando-se esterificado fora da atividade inflamatória. A dupla camada de lípides forma ambientes descontínuos, onde estão inseridas moléculas de proteínas (receptores, enzimas). Por ação de vários estímulos, como o processo inflamatório, ocorre ativação de uma enzima chamada fosfolipase A2 que atuará sobre o ácido araquidônico, deixando-o sob a forma livre. O ácido araquidônico livre é precursor para a formação de vários mediadores inflamatórios. Conforme a natureza da célula em questão, o que determinará o tipo de enzima presente, diferentes mediadores poderão ser formados. Na presença de cicloxigenase, serão formados prostaglandinas e tromboxanos, ligados principalmente aos fenômenos vasculares da inflamação. Na presença de lipoxigenase, serão formados leucotrienos, ligados principalmente aos fenômenos celulares da inflamação, como a quimiotaxia.

Os esteróides atuam inibindo a fosfolipase, e portanto, é um inibidor de todos os mediadores inflamatórios do terceiro grupo, além de inibir também a degranulação de mastócitos (segundo grupo). Entretanto, em função dos efeitos indesejáveis da corticoterapia, tem-se empenhado muito na pesquisa de drogas antiinflamatórias não hormonais. Na década de 60 e 70 surgiram drogas antiinflamatórias anti-prostaglandinas que atuam inibindo a cicloxigenase. Entretanto, estas drogas não são eficientes em controlar todos os processos inflamatórios, provavelmente porque não inibem a lipoxigenase. Alguns trabalhos com uveítis experimentais têm demonstrado piora da reação inflamatória com a administra-

ção de anti-prostaglandinas, provavelmente por um desvio das reações químicas em direção aos produtos da lipoxigenase. Nas décadas de 80 e 90 tém-se dado ênfase ao estudo dos efeitos dos leucotrienos. Hoje se sabe que um dos leucotrienos (LTC4) é o principal mediador das reações anafiláticas e da asma brônquica humanas (antigamente denominada SRS-A, quando não se conhecia sua natureza química). Estão sendo realizados esforços no sentido de desenvolver inibidores específicos da lipoxigenase de uso comercial.

Em oftalmologia, na prática, os processos inflamatórios que não respondem aos antiinflamatórios não-hormonais devem ser tratados com esteróides, ainda que pesem os efeitos sistêmicos e oculares desta medicação. Considerando efeito e benefício, deve-se sempre ter em mente algumas questões no momento de decidir sobre a melhor terapia: a doença ocular responde aos esteróides? A doença ocular é suficientemente invalidante (grave, bilateral) para compensar o uso de esteróides? Há contra-indicações prévias ao uso de esteróides (diabetes, hipertensão arterial, problemas psiquiátricos, osteoporose, glaucoma corticogênico, esclerite ou uveíte infecciosa se o esteróide for aplicado periocularmente)? Havendo indicação formal, os problemas sistêmicos podem ser contornados, lembrando-se que o efeito indesejável mais irreversível e invalidante da corticoterapia sistêmica é a osteoporose. A prevalência de efeitos colaterais aumenta especialmente com o tempo de medicação, mesmo em doses baixas. Doses altas em tempos curtos são menos perigosas, sendo este o princípio que justifica a pulsoterapia. Corticóides mais modernos, como o deflazacort poderão substituir a prednisona no futuro, por produzirem menos efeitos indesejáveis.

* UNIFESP - Escola Paulista de Medicina
Faculdade de Medicina Univ. de Mogi das Cruzes

Em casos onde é imperativo o uso prolongado de corticóides, uma arma poderosa são os imunossupressores, que, numa terapia a longo prazo são menos perigosos que os esteróides. Algumas doenças oculares, como a síndrome de Behçet têm indicação formal para o emprego de imunossupressores.

Os imunossupressores atuam inibindo a divisão celular de maneira inespecífica. Deste modo, diminuem o processo inflamatório. Porém o controle do nível de plaquetas e a porcentagem de neutrófilos devem ser controlados, pois estas células são as mais sensíveis à inibição. Em oftalmologia tem se utilizado com freqüência os imunossupressores alquilantes (clorambucil e ciclosfosfamida). Além da depleção sanguínea, deve-se lembrar dos outros efeitos indesejáveis como oligospermia em indivíduos em idade reprodutiva, cistite hemorrágica especialmente com a ciclosfosfamida e a predisposição ao desenvolvimento de tumores especialmente em pacientes mais idosos. Existe certa controvérsia sobre se o médico clínico deva fazer a prescrição e acompanha-

mento destes pacientes. Em nossa experiência, a prescrição deve caber ao oftalmologista, pois como a dose varia de caso a caso e deve ser tateada, muitas vezes se consegue um bom controle da inflamação, sem a necessidade de uma imunossupressão real, a nível de depleção sanguínea detectada ao hemograma.

Na tentativa de controlar os efeitos deletérios dos imunossupressores, novas drogas tem sido desenvolvidas, com efeito específico de inibir a função dos linfócitos TH, através da inibição da produção de interleucinas. São os "imunossupressores seletivos", como a ciclosporina A, inicialmente utilizada para impedir a rejeição de transplantes renais, e atualmente de uso clínico corrente em oftalmologia. Esta droga tem se mostrado bastante efetiva em síndrome de Behçet e algumas uveítis crônicas não-infecciosas. O efeito indesejável mais importante com o uso desta droga é a nefrotoxicidade, embora também seja considerada hepatotóxica. Para controle destes efeitos, deve-se controlar a pressão arterial, os níveis de creatinina não devem ultrapassar 30%

dos níveis iniciais (antes do tratamento), além de estarem indicados controles de bilirrubinas e fosfatase alcalina. Existem alguns problemas relacionados à absorção oral da droga, porquanto está indicada dosagem periódica dos níveis de ciclosporina no soro, que deverá estar em torno de 200 ng/ml.

Outros "imunossupressores seletivos" com mecanismo de ação semelhante ao da ciclosporina tem sido utilizados em uveítis não-infecciosas crônicas, como o FK506, isolado da fermentação do *Streptomyces tsukubaensis*. Alguns estudos multicêntricos no Japão tem demonstrado eficácia com o emprego desta droga, porém, alguns efeitos indesejáveis tem sido relatados, como nefrotoxicidade, sintomas neurológicos como tremores e cefaléia, náusea, diarréia e hiperglicemia.

Outro novo imunossupressor em estudo é a rapamicina, um antibiótico macrolídeo isolado do *Streptomyces hygroscopicus*. Esta droga ainda não foi utilizada em humanos, porém, tem demonstrado bom efeito no controle de uveíte auto-imune experimental.



ALIMED TEC Tecnologia Instrumental Ind. e Com.

EQUIPAMENTOS PARA OFTALMOLOGIA

UNIDADE CRIOGÊNICA, CRYOFAST mod. CT 901

DIATERMIA OFTALMOLÓGICA E COAGULADOR BIPOLAR mod. LT 703

INJETORA DE AR OFTALMOLÓGICA mod. AT 301
(Bomba de Troca Fluídica Gasosa)

VENDAS / ASSISTÊNCIA TÉCNICA DIRETA DO FABRICANTE

Tel. (011) 884-2546

Tel./Fax: (011) 887-5465