

Resistência ao metotrexato e outros fármacos anti-reumáticos modificadores da doença – da bancada ao leito.

Um fenômeno comum associado com o tratamento crônico com DMARDs é a redução gradual na eficácia do medicamento. O aumento nas doses aumenta o risco de efeitos adversos, o que pode descontinuar o tratamento. Este artigo revisa os mecanismos propostos para o desenvolvimento desta resistência e as estratégias terapêuticas para os pacientes com artrite.

Fármaco Sob Patente em estudo: azatioprina

Autoria: Van der Heijden, J.W.; Dijkmans, B.A.C.; Scheper, R.J. *et al.* Drug Insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs—from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol*_v. 3 (1). p. 26-34. 2007.

Resumo

INTRODUÇÃO

Apesar do sucesso atual das terapias biológicas (inibidores do fator de necrose tumoral [TNF], dos antagonistas do receptor da interleucina-1beta e dos anticorpos anti-CD20), fármacos anti-reumáticos que modificam a doença (DMARDs) têm um lugar estabelecido no tratamento da artrite reumatóide (RA), por causa de sua conveniência, segurança, e custos baixos. Um fenômeno comum associado com o tratamento crônico com DMARDs, entretanto, é a redução gradual na eficácia do medicamento, que poderia apontar o início da resistência ao fármaco. O aumento nas doses pode, em parte, restaurar a eficácia terapêutica, mas esta aproximação também aumenta o risco de efeitos adversos, o que pode descontinuar o tratamento. Os mecanismos sugeridos são baseados principalmente nos resultados de estudos “*in vitro*” e em teorias sobre o a resistência das DMARDs na RA. O trabalho discutiu, também, estratégias potenciais para tratar esta resistência.

Características Gerais da Resistência a Medicamentos

Os seres humanos têm mecanismos de defesa à exposição diária às centenas ou mesmo a milhares de substâncias xenobióticas em nossos ambientes e alimentos. Por esta razão, os fármacos são quimicamente reconhecidos por células alvo como substâncias estranhas. Precocemente ou alguns mecanismos mais tardios, imunológicos ou celulares, tornar-se-ão ativos e irão inativar estes fármacos. Em um ambiente clínico, tal processo manifesta-se como uma eficácia reduzida do medicamento. No tratamento da RA, um estudo realizado por Morgan *et al.*, mostrou que 5 a 10% dos pacientes com RA tiveram uma resistência inerente ou preliminar a DMARDs, que pôde esclarecer as respostas variáveis a estes fármacos. Similarmente, algumas experimentações em animais indicaram uma base genética para a falha do tratamento com metotrexato na artrite.

Resistência ou Ineficácia dos DMARDs na RA

Os estudos e as meta-análises observacionais de eficácia e da duração média do tratamento e de efeitos adversos para pacientes com RA demonstram consistentemente respostas variáveis para DMARDs (individuais e em combinação). Por exemplo, em um estudo de continuação de 10 anos (1985-1994) que incluiu 2.296 pacientes com RA,

25% destes pacientes tiveram que interromper o tratamento com DMARD devido à ineficácia, e 20% interromperam o tratamento em consequência de efeitos adversos. As porcentagens dos pacientes que tiveram que interromper a monoterapia com DMARD foram mais elevadas para o auranofina (37%), a sulfassalazina (36%) e a cloroquina (25%); e mais baixa para o metotrexato (9%).

Estratégias para superar a resistência aos DMARDs

A partir do conhecimento de que a resistência aos medicamentos contra o câncer tem várias causas, diversas estratégias foram propostas para superar esta resistência, algumas destas que puderam também se aplicar à resistência às DMARDs na RA. Em um estudo clínico, quando a perda de eficácia para um DMARD é observada, realizar aumentos controlados, incrementais na dose, é uma opção lógica até que os efeitos tóxicos se manifestem ou, se os medicamentos estiverem usados em combinação, as interações se tornem aparentes.

Nos casos onde a terapia combinada foi mal sucedida, a adição de um terceiro DMARD provou ser altamente eficaz em determinadas combinações (por exemplo, metotrexato + sulfassalazina + hidroxiclороquina ou metotrexato + sulfassalazina + prednisona ou azatioprina).

O conhecimento acumulado sobre os mecanismos da resistência para o metotrexato conduziu ao projeto de antagonistas de segunda geração. O uso destes medicamentos pode superar a resistência ao metotrexato.

Conclusões

Dada a longa duração do tratamento farmacológico em pacientes com RA, mantendo a eficácia dos DMARDs e agentes biológicos, quando esta eficácia for insuficiente ou perdida, reumatologistas poderão comutar aos regimes alternativos. Os estudos do laboratório revelaram os vários fatores que podem contribuir à atividade diminuída de DMARDs. Toda a eficácia dos DMARDs na monoterapia ou em combinação com outro DMARD ou agentes biológicos será benéfica do ponto de vista terapêutico e sócio-econômico.

Leitura Sugerida

1. Aletaha D and Smolen JS (2002) Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J Rheumatol* 29: 1631–1638
2. Bingham S and Emery P (2000) Resistant rheumatoid arthritis clinics—a necessary development? *Rheumatology (Oxford)* 39: 2–5
3. Choy EH et al. (2005) A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology (Oxford)* 44: 1414–1421
4. Fleischmann RM (2005) Is there a need for new therapies for rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 73 (Suppl): S3–S7
5. Goekoop-Ruiterman YP et al. (2005) Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 52: 3381–3390
6. Jansen G et al. (2003) Multidrug resistance proteins in rheumatoid arthritis, role in disease-modifying antirheumatic drug efficacy and inflammatory processes: an overview. *Scand J Rheumatol* 32:325–336
7. O'Dell JR (2004) Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 350: 2591–2602
8. Nurmohamed MT and Dijkmans BA (2005) Efficacy, tolerability and cost effectiveness of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in rheumatoid arthritis. *Drugs* 65: 661–694
9. Smolen JS and Steiner G (2003) Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2: 473–488
10. Szakacs G et al. (2006) Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 5: 219–234
11. Wollheim FA (2003) Drug resistance in rheumatology: an area in search of investigators. *Curr Rheumatol Rep* 5: 333–335.

EXEMPLIFICAÇÃO DE FÓRMULA

Azatioprina cápsula
Azatioprina..... 1 mg / Kg / dia (ou 50 a 100 mg) Excipiente qsp.....1 cápsula
Mande.....cápsulas.
Posologia: dose de 1 mg / Kg ao dia ou a critério médico.
Dose máxima diária de 2,5 mg / Kg / dia.

A formulação contida neste artigo é apresentada como exemplificação, podendo ser modificada a critério médico.

FARMACOLOGIA RESUMIDA: AZATIOPRINA

Fármaco	Azatioprina
Classe Terapêutica	Imunossupressor
Indicações Principais	<p>É usado como antimetabólito imunossupressor, isolado, ou mais comumente em combinação com outros agentes (normalmente corticosteróides) e procedimentos que influenciam a resposta imunológica.</p> <p>Em combinação com corticosteróides, e/ou outros agentes ou procedimentos imunossupressores, é indicado no controle de pacientes receptores de transplantes de órgãos, bem como: artrite reumatóide grave, lupus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, polimiosite; hepatite crônica ativa soro-imune, <i>Pemphigus vulgaris</i>, anemia hemolítica auto-imune, púrpura trombocitopênica idiopática refratária crônica, poliartrite nodosa.</p>
Interações Medicamentosas Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de efeito: alopurinol (toxicidade), agentes alquilantes (ciclofosfamida, clorambucil, melfalana) aumentam o risco de neoplasias, metotrexato • IECA: leucopenia grave • Diminui a ação de anticoagulantes, ciclosporina
Reações Adversas Principais	<p>Efeitos Gastrointestinais: Náuseas e vômito podem ocorrer e a frequência dos distúrbios pode ser reduzida pela administração do fármaco em doses divididas e/ou após as refeições. Vômito com dor abdominal ocorre raramente bem como hepatotoxicidade.</p> <p>Efeitos Hematológicos: Leucopenia e/ou trombocitopenia são dependentes da dose e podem ocorrer durante o tratamento. Redução da dose ou interrupção temporária do medicamento pode reverter estes quadros. A infecção pode ocorrer como uma manifestação secundária da depressão medular ou leucopenia, mas a incidência da infecção no transplante renal é 30 a 60 vezes maior que na artrite reumatóide. Anemia macrocítica e/ou coagulação tem aparecido em pacientes tratados com azatioprina.</p> <p>Outras: Outros efeitos têm sido raros e entre eles incluem-se erupção cutânea, alopecia, febre, artralgia, diarreia, esteatorréia, e balanço negativo de nitrogênio</p>
Precauções de Uso	<p>Pacientes que iniciam o tratamento com azatioprina devem ser avisados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Da necessidade de exames de sangue periódicos enquanto estiverem recebendo o medicamento e deverão comunicar ao médico qualquer efeito adverso observado. • Dos perigos de infecções contraídas durante o tratamento e comunicar o médico imediatamente. • O paciente deverá receber informação cuidadosa a respeito da dosagem especialmente para pacientes com problemas renais ou que estejam recebendo alopurinol. • Do risco do medicamento durante a gravidez e do aumento das neoplasias. • Que leucopenia e/ou trombocitopenia agudas podem ocorrer em pacientes tratados com azatioprina. Anemia macrocítica e depressão da medula espinhal também podem ocorrer. As toxicidades hematológicas estão relacionadas com a dose e podem ser mais graves em pacientes transplantados renais, evoluindo para a rejeição. Indica-se o hemograma completo em pacientes recebendo azatioprina, semanalmente no primeiro mês, duas vezes ao mês no segundo e

	<p>terceiro mês e mensalmente após isso.</p> <p>Outros alertas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Imediata redução da dosagem ou suspensão temporária do fármaco pode ser necessária se houver uma rápida queda ou persistente baixa na contagem dos leucócitos ou evidência de depressão da medula. A leucopenia não está correlacionada com o efeito terapêutico, embora a dose não deve ser aumentada intencionalmente para baixar a contagem dos glóbulos brancos.• Infecções sérias são riscos constantes para pacientes com imunossupressão crônica.• Infecções conseqüentes de fungos, vírus, bactérias e protozoários podem ser fatais e devem ser tratadas rápida e totalmente levando-se em consideração a redução da azatioprina.• Azatioprina é mutagênica em animais e no homem, carcinogênico em animais e pode aumentar o risco de neoplasia nos pacientes.• Pacientes transplantados renais tem um aumento do risco de tumores malignos, especialmente câncer linfomatoso da pele ou da célula reticular.• Informações mostram o risco da neoplasia espontânea na artrite reumatóide e da neoplasia seguida à terapia com outros agentes imunossupressores. Não foi possível definir o risco de neoplasias devido a azatioprina porém é menor em pacientes com artrite reumatóide que nos indicados para transplantes.
--	--

Referências:

1. Martindale; *The Complete Drug Reference*; 33ª edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.
2. *Mosby's. Drug Consult™*. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002.
3. United States Pharmacopeial Convention; *Drug Information for the Health Care Professional (USP DI)*; 20ª edição.
4. Korolkovas, A. e França, F.F.C.A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Edição 2001/2002. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ.
5. P.R. Vade Mécum; Brasil, 10ª edição; Câmara Brasileira do Livro. São Paulo-SP, 2005.
6. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; *Farmacologia*; 5ª edição (3ª revisão); Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2005.
7. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.

Artigo Técnico Psiquiatria é parte integrante do SAP®, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.