

Fatos e mitos sobre imunomoduladores* *Facts and myths about immunomodulators**

Hermênio Cavalcante Lima¹

Resumo: O objetivo deste artigo é discutir alguns fatos dos imunomoduladores modernos que podem ser úteis para o dermatologista clínico. Outro objetivo importante é o de dissipar mitos que possam ter impacto negativo no uso dessas drogas pelo clínico. O foco inicial está em imunomoduladores estimuladores que podem conduzir à acentuação da resposta normal das células imunocompetentes. Para tanto, diversos aspectos associados à regulação do sistema imune e às vias regulatórias das células do sistema imune são mencionados. Discutem-se a regulação aberrante e seu impacto no sistema imune e examina-se a classe de drogas imunossupressoras que têm sua função bem estabelecida. Diversas drogas não foram mencionadas. A razão para isso é o foco do artigo que pretende cobrir os fatos bem estabelecidos ou os mitos que as novas evidências científicas modificaram. Com esse padrão em mente, é provável que exista uma quantidade considerável de similaridade nos conceitos, uma vez que descrevem drogas imunomoduladoras. Nesse contexto, a intenção de fornecer novas perspectivas de como o sistema imune pode ser modulado por essas drogas supera esse problema.

Palavras-chave: Alergia e imunologia; Dermatologia; Efeitos fisiológicos de drogas; Uso de medicamentos

Abstract: *The objective of this article is to discuss some facts of modern immunomodulators that might be useful for clinical dermatology. Moreover, it aims to dispel myths that might have a negative impact on the use of such drugs by clinicians. The primary focus is on immunomodulators that stimulate and may enhance the normal response of immunocompetent cells. Therefore, several aspects associated to immune system regulation, and regulatory pathways of immune cells are also mentioned. Furthermore, aberrant regulation is discussed in the context of immunomodulator use and the impact this has on the immune system. This review also examines the class of immunosuppressive drugs and their well-established function. Several drugs were not mentioned since the article focuses on well accepted facts or myths that new scientific evidences have changed. With that in mind, it is likely that there is a considerable amount of similarity in concepts, given that they describe immunomodulating drugs. In this context, the intention to provide important insight into how the immune system can be modulated by these drugs surpasses this problem.*

Keywords: *Allergy and immunology; Dermatology; Drug utilization; Physiological effects of drugs*

¹ Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia – SAM4, Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Curitiba, (PR), Brasil.
Conflito de interesse declarado: Nenhum

¹ Dermatologista, alergista e imunologista clínico, doutor em Imunologia, professor adjunto IV da disciplina Imunologia Clínica e Alergia do Departamento de Patologia Médica e membro do Serviço de Dermatologia e do Núcleo de Pesquisas em Imunodermatologia e Imunologia Clínica/Universidade Federal do Paraná - Curitiba, (PR), Brasil.

INTRODUÇÃO

Até há algum tempo, drogas que manipulavam o sistema imune eram conhecidas como imunossuppressores. Isso foi um mito que determinou uma conotação negativa tanto na indústria como na população. Os alo e xenotransplantes ampliaram o uso e desenvolvimento desses fármacos. Fato é que o crescimento dos conhecimentos de imunologia clínica tem revelado a fisiopatologia de doenças causadas por exacerbação da resposta imune e por imunodeficiências em diversas áreas da medicina, entre as quais a dermatologia. A terapia imunológica moderna envolve o uso de imunomoduladores. Drogas que podem exacerbar ou reduzir resposta imune, de uso tópico e ou sistêmico, para tratamento de doenças causadas por hipersensibilidades ou imunodeficiências. Elas são divididas em dois grupos básicos: o dos imunoestimuladores, que conduzem ao aumento da imunidade inata e adaptativa, e o dos imunossuppressores, que diminuem a atividade do sistema imune.¹

É fato conhecido tanto na área científica como leiga que esses tratamentos manipulam, alteram e exploram a resposta imune. As vacinas, por exemplo, são um tipo de imunoterapia, desenvolvido há muito tempo, e seu marco de desenvolvimento aconteceu com o uso da varíola de vaca (*cowpox*) para o desenvolvimento de proteção contra a varíola humana (*smallpox*), em 1796, por Jener, na Inglaterra. Mas esse é o mito que dá início à imunologia e ao estudo da resposta imune. De fato, esse processo é derivado da técnica de 'variolação' humana desenvolvido pelos chineses e indianos nos primeiros séculos da era cristã e aperfeiçoado pelos árabes e transferido para a Inglaterra no século XVII.²

A maioria dos imunomoduladores surgiu de maneira empírica. Recentemente, com o desenvolvimento da compreensão da fisiopatologia do sistema imune, novos imunomoduladores mais racionais, utilizando-se de citocinas e anticorpos monoclonais, foram desenvolvidos. Diversas publicações sobre esse grupo de drogas têm demonstrado o papel importante dessas terapias como essenciais na farmacoterapia de médicos de qualquer área da medicina. Porém, continuam a existir controvérsias sobre o mecanismo de ação de muitos desses produtos. Aspectos relacionados a farmacocinética, farmacodinâmica, mecanismos de ação e efeitos colaterais dessas drogas são detalhados neste artigo. Serão discutidos fatos e mitos relacionados a diversos procedimentos de imunomodulação de fármacos utilizados na dermatologia. O objetivo final é o de ampliar o entendimento de seus mecanismos no tratamento das doenças da pele para melhor manejo e aplicação correta em que o desafio clínico aparece.

IMUNOMODULAÇÃO POR IMUNOTERAPIA E ANTICORPOS

Para melhor entender os mecanismos, indicações e modo de ação, o sistema imune pode ser dividido funcionalmente em duas categorias: resposta imune e resposta inflamatória. A terapia também pode ser direcionada especificamente ou não a um determinado antígeno.

Mitos e fatos sobre imunoterapia antígeno-específica

De fato a imunoterapia antígeno-específica é processo de imunomodificação do perfil de resposta imune pela repetida administração de um antígeno a pacientes com condição determinada pela participação de IgE contra esse antígeno, resultando em melhora dos sintomas e inflamação. Assim, esse processo não é uma vacina. Introduzido em 1911, os detalhes dos mecanismos de ação continuam desconhecidos. Doses subcutâneas em seqüência e progressivas são utilizadas. A imunoterapia tem duração média de quatro a cinco anos durante os quais se mantém cada dose por intervalo de duas a quatro semanas. O principal mito a ser considerado é que as imunoterapias não produzem cura imune ou tolerância imunológica. A base principal do processo é a indução de IgG4 e supressão de IgE contra o alérgeno. Apresenta melhor efetividade para picadas de hemípteros, podendo abolir completamente sintomas em 70% dos casos. Usada para redução dos sintomas e do uso de medicações na asma e rinite.³

Na dermatologia a utilização desse procedimento para tratamento da dermatite atópica (DA) é controverso. Estudos sistemáticos sobre a efetividade de imunoterapia específica para pacientes com DA são raros.⁴ Esses estudos, ainda ausentes, devem ser duplo-cegos, placebo-controlados e direcionados para observar a melhora de pacientes com DA e sensibilizados ao antígeno testado, quer seja ele tópico ou inalado. Devem ainda determinar a taxa de sucesso da terapia usada com a menor indução de efeitos colaterais.^{4,5} Portanto, imunoterapia efetiva para tratamento da dermatite atópica ainda é mito.

Mitos e fatos sobre imunoglobulina endovenosa

O uso de anticorpos para tratamento de infecções começou em 1890 quando von Behring e Kitasato utilizaram anticorpos para tratar tétano e difteria. Esse trabalho rendeu o primeiro Prêmio Nobel de medicina e fisiologia para von Behring em 1901. Mais tarde, Kabat e Tiselius determinaram que a maior parte da imunoglobulina (Ig) estava na fração globulínica do plasma, e esse achado permitiu que Cohn fracionasse IgG quase pura. Peter Bent iniciou seu uso endovenoso no Brigham and Women's Hospital, em Boston, EUA. No entanto, devido a várias fatalidades, ele sugeriu a via intramuscular como mais adequada. Porém, a retirada de agregados por

Hassig e Isliker permitiu o uso endovenoso como conhecemos hoje.⁶ A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu que a imunoglobulina endovenosa (IgEV) seja preparada a partir de pelo menos 1.000 doadores e deva ter 90% de IgG intacta.⁷

Tratamento com soro hiperimune tem como ação principal o retorno ao equilíbrio imunológico do paciente em situações de inflamação ou doença autoimunes. Entre outros efeitos terapêuticos propostos para IgEV, há as seguintes ações: 1) Como imunomodulador, altera os níveis de linfócitos T circulantes e no linfonodo; inibe a ativação de linfócitos e outros leucócitos pela interação de IgeV com proteínas de superfície ou por inibição de citocinas ativadoras; bloqueia o receptor gama do complemento (Fc γ R); desfigura as vias de ativação do complemento; e modifica o equilíbrio idiotipo-antiidiotipo de regulação da resposta imune. Neste último caso, seu principal efeito é a redução na produção de autoanticorpos. Especula-se que há indução de tolerância pelo bloqueio de receptores de imunoglobulinas (Ig). 2) Como neutralizador, age sobre toxinas, vírus e ajuda na opsonização de bactérias.⁸

O principal mito é o uso de IgEV para repor a imunidade. Isso só acontece em situações de imunodeficiências causadas por ausência de todas as classes de imunoglobulinas. De fato, essa imunoterapia é útil para doenças mediadas por Ig, portanto, como tratamento imunossupressor primário em doenças auto-imunes. Na dermatologia, suas principais indicações ficam para tratamento de necrólise epidérmica tóxica (NET), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e outras colagenoses, vasculites, doenças bolhosas, dermatite atópica e urticárias.⁹

Mitos e fatos sobre os biológicos (proteínas de engenharia genética)

Biológicos são proteínas projetadas para modificar as respostas imunes. Citocinas recombinantes; proteínas fundidas com partes de anticorpos – proteínas de fusão; anticorpos monoclonais quiméricos, humanizados e humanos; citocinas recombinantes são exemplos dessas proteínas que modulam a resposta do sistema imune. Por seu efeito imunomodulador a longo prazo, às vezes com poucos efeitos colaterais, essas proteínas são substitutivas de outros imunomoduladores. Além do mais, seu uso tem aumentado a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos de várias doenças, dermatológicas ou não. Por exemplo, o uso dos anticorpos antiTNF- α revelaram o papel central, mas nunca antes considerado, dessa citocina na patogênese da psoríase.¹⁰ Na lógica inversa, o TNF- α foi considerado parte do tratamento até 10 anos atrás.¹¹

Os primeiros usos de anticorpos monoclonais ocorreram nos anos 90, mas a origem alógena resultou na formação de anticorpos neutralizantes, reações alérgicas do tipo III ou reação de Arthus e síndromes

inflamatórias.¹² Entretanto, novas tecnologias permitiram o desenvolvimento de anticorpos completamente humanos, humanizados (seqüências murinas substituídas por humanas) ou quiméricos com amplo uso em humanos.¹³ (Figura 1).

As proteínas de fusão são composições de duas proteínas: um receptor celular humano ou uma toxina e a porção Fc de imunoglobulina, que na maioria dos casos é o domínio constante da região CH2 e CH3 de IgG. Isso aumenta a estabilidade da proteína e a ligação da célula ao alvo via receptor Fc, resultando em possível resposta citotóxica celular intermediada pela proteína. Pode haver algum grau de reatividade

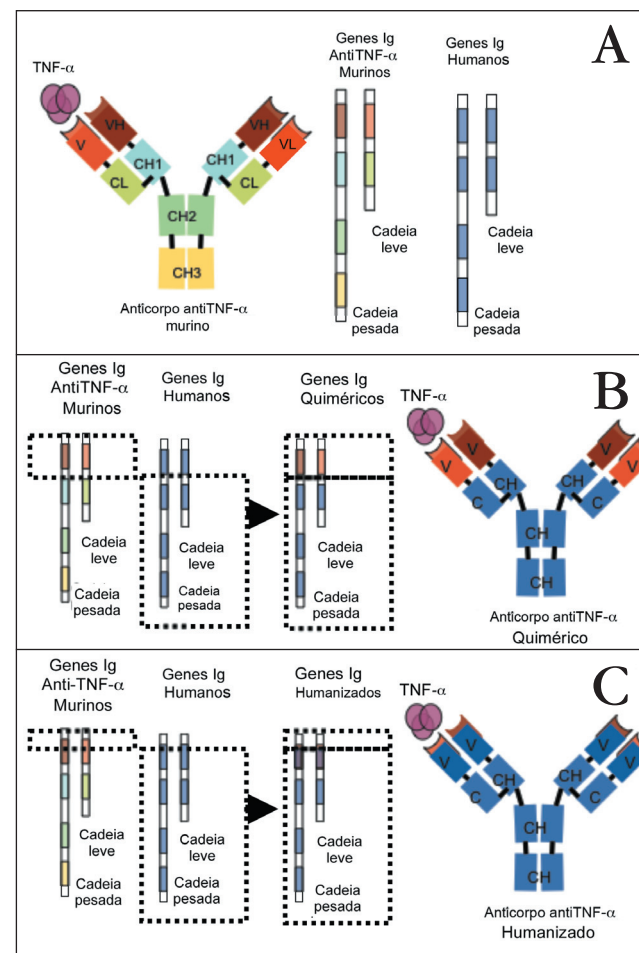


FIGURA 1: Representação esquemática da formação dos biológicos monoclonais antiTNF.

A - Estrutura do anticorpo antiTNF- α murino, mostrando seus genes formadores e a estrutura de uma imunoglobulina humana. B - A seqüência murina das cadeias variáveis, pesada (H) e leve (L), do anticorpo antiTNF- α é incorporada por engenharia genética aos genes de imunoglobulina humana, permitindo a formação de um anticorpo monoclonal quimérico antiTNF- α . O Infliximab é o exemplo de formação. C - Somente as porções hipervariáveis das cadeias variáveis do anticorpo antiTNF- α murino são adicionadas à imunoglobulina humana, formando um anticorpo monoclonal humanizado. O adalimumab é o exemplo de formação

de das proteínas de fusão devido a sua parcial alogenicidade.¹⁴

Nomenclatura dos anticorpos monoclonais e proteínas de fusão

Fato pouco relatado é que a nomenclatura dos produtos biológicos tem sua lógica de desenvolvimento. Quatro ou os mais letras finais em cada nome revelam muita informação sobre cada produto. O sufixo 'mab', de *monoclonal antibody*, indica que o biológico é um anticorpo monoclonal. O final 'cept' indica fusão com outra proteína, geralmente a Fc da IgG1 humana. Uma ou duas letras que antecedem o sufixo indicam a fonte do anticorpo. A letra 'U' é usada para anticorpos humanos, e as letras 'ZU', para anticorpo de animais que têm seqüências de anticorpo humano (humanizado), e 'XI', para quimérico. Os monoclonais quiméricos têm seu nome derivado da figura mitológica grega quimera, monstro formado por partes de diferentes animais. O alvo ou doença é designado com uma sílaba interna adicional 'bac' para bacteriano, 'lim' para o imunomodulador, 'mel' para o melanoma, 'got' para o tumor de gônada (testículo), 'tum' para outros tumores. Se outra molécula for adicionada ao anticorpo, uma palavra separada será adicionada ao nome. Se uma toxina for adicionada, o 'tox' deverá ser parte da segunda palavra. Por exemplo, 'aritox' refere a toxina A da aricina, 'sudotox', a exotoxina A da *Pseudomonas aeruginosa*.¹⁵

Nomenclatura dos anticorpos monoclonais e proteínas de fusão

São drogas 'inteligentes' devido a sua especificidade. Interagem com alvos específicos e reduzem o efeito sobre todo sistema imune. São proteínas criadas por bioengenharia genética que bloqueiam receptores nas células linfocitárias ou leucocitárias e citocinas por elas produzidas, resultando em bloqueio de ativação e inibição da cascata inflamatória (Figura 2). São imunomoduladores. A Figura 3 resume os sítios de ação dos biológicos.

Efeitos colaterais dos anticorpos monoclonais e proteínas de fusão

Todos os biológicos são imunogênicos por causa da variação nas seqüências ou por diferenças de glicosilação. Reações imediatas ou tardias e anticorpos neutralizantes são considerados no uso crônico dessas drogas. Síndrome de liberação de citocinas inflamatórias com IL-6, TNF- α e IFN- γ podem ocorrer nas primeiras doses, principalmente em infusões rápidas. Vasculites e outras reações cutâneas como exantemas estão cada dia mais descritos.

Desde que os biológicos afetam o sistema imune, o risco aumentado do desenvolvimento do leucoses,

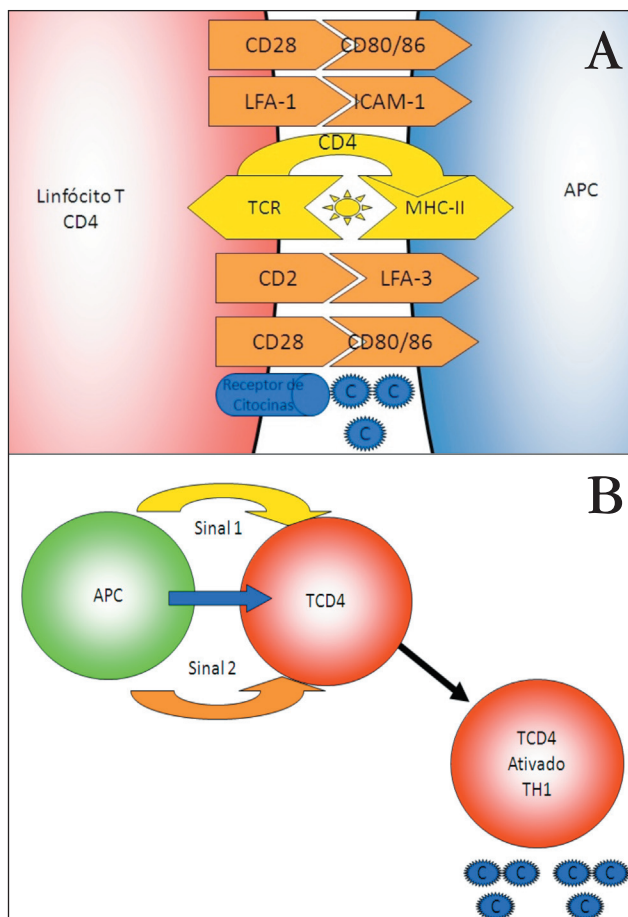


FIGURA 2: Mecanismos de ativação linfocitária.

A - Há necessidade da formação de uma pseudossinapse imunológica para iniciar a resposta imune básica. B - Os três sinais, TCR-MHC, moléculas de adesão e citocinas, são necessários para o início da resposta imune

câncer de pele não melanoma e outros tumores é evento esperado, e podem surgir doenças oportunistas ou outras doenças infecciosas até então sob controle devido à presença de um sistema imune homeostático.

Fato marcante sobre esse grupo de drogas é que elas interferem na homeostase do sistema imune e podem causar reações auto-imunes. Como o equilíbrio homeostático do sistema imune pode ser quebrado por essas proteínas imunomoduladoras, devido a um aparente paradoxo, ocorre o desenvolvimento de auto-anticorpos, plaquetopenia, desenvolvimento ou exacerbação de esclerose múltipla, lúpus eritematoso ou vasculites.¹⁶ São necessários estudos para estabelecer sua segurança a longo prazo.

Citocinas recombinantes

São proteínas clonadas a partir da seqüência genômica humana, produzidas por biologia molecular, e, portanto, seu uso não gera reatividade. Por serem idênticas às proteínas humanas normais, interagem em seu curso com os receptores celulares normais. As cito-

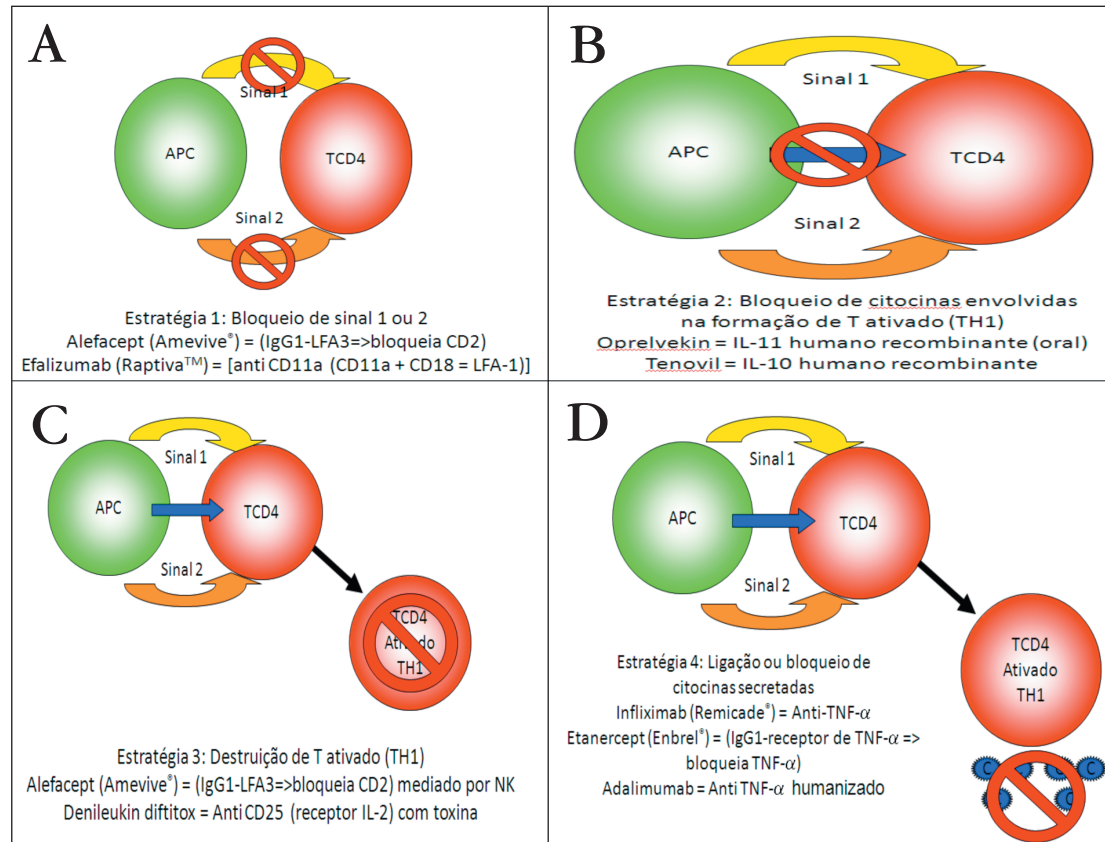


FIGURA 3: Estratégias de ação dos biológicos. A - Bloqueio dos sinais de TCR-MHC ou de moléculas de adesão. B. Bloqueio do terceiro sinal: citocinas da pseudosinapse imunológica. C - Destruição de linfócitos ativados. D - Bloqueio de citocinas secretadas

cinas podem ser divididas em pró-inflamatórias, ativadoras de linfócitos e leucócitos, imunossupressoras, fatores de crescimento e interferons. Uma das primeiras citocinas usadas para o tratamento foi o IL-10 por sua capacidade de desviar a resposta Th1 para Th2.¹⁷ Várias outras citocinas têm sido usadas para tratamento de dermatoses e neoplasias dermatológicas, tais como IL-2 e GM-CSF.¹⁸

Originalmente descritas em 1957 por 'interferirem' na replicação viral, são agora consideradas agentes-chave reguladores da resposta imune. Os interferons são divididos em tipos I e II. Os do tipo I são produzidos em resposta à infecção viral principalmente do tipo RNA e incluem os IFN- α (sendo pelo menos 26 proteínas diferentes), o IFN- β e o novo membro IFN- κ . Este último induz várias citocinas de monócitos e células dendríticas, inibe a liberação de IL-12 e participa da patogênese de dermatite atópica e psoríase.¹⁹ IFN- γ é um único representante do tipo II e é produzido por linfócitos após ativação e não por indução viral.

Os interferons estão sendo usados extensamente desde suas descobertas para o tratamento várias doenças, incluindo dermatoses virais e neoplásicas. Já é bem conhecido o uso de IFN- α nas infecções virais hepáticas e malignidades do sistema imune, a micose fungóide entre elas. No primeiro uso, o mecanismo de

inibição de replicação viral é bem destacado. Há, porém, evidências de sua ação como imunorreguladores em outra abordagem. Tal ação imunorreguladora se acentua no uso de IFN- β para tratamento de esclerose múltipla, que se contrapõe à ação oposta do IFN- γ na mesma doença. O IFN- γ também é indutor de IgG1 e IgG3; e indicador da ativação da resposta Th1 sobre linfócitos B. Entretanto, foi utilizado por algum tempo na dermatite atópica. IFN- γ também tem sido considerado na patogênese das lesões cutâneas do lúpus eritematoso sistêmico.²⁰ Em resumo, IFNs só interferem na replicação viral e nas respostas inflamatórias e imunes da pele.

Mitos e fatos sobre os modificadores da resposta inflamatória e imune

Nesse grupo de fármacos incluem-se as imidazoquinolinas (Imiquimod, Resiquimod); e os indutores de sensibilização de contato obrigatórios [Dinitroclorobenzeno (DNCB), Difencilciclopropenona ou difenciprona (DPCP ou DPC) e dibutil éster do ácido esquárico (Squaric acid dibutyl ester - SADBE)].

Imidazoquinolinas

Agonistas dos *Toll-like receptor* (TLR)-7 e 8, essas drogas estão sendo usadas amplamente na dermatologia e outras áreas como modificadores da res-

posta imune. Nesse ponto, um mito deve ser mencionado. É creditada a origem da palavra 'toll' à língua inglesa, talvez pela presença de *like e receptor* na contração TLR. A palavra, porém, não é de origem inglesa e não se deve traduzir por 'pedágio', como já observado em artigos e livros em português. 'Toll' deriva da homologia da seqüência dos TLR com o gen *toll* da drosófila (*Drosophila melanogaster*), importante na embriogênese por estabelecer a linha central dorsal-ventral. Mutações nesse gen geram drosófilas com alteração no formato; daí o uso da palavra alemã que indica 'de se espantar' ou 'louco', referente às formas das moscas.²¹ Um papel na imunidade das moscas contra infecções fúngicas também foi descrito para o gen *toll*.²² Os genes TLR nos mamíferos, como receptores de seqüências de microorganismos, foram identificados em 1997.^{23,24} Os TLRs já foram identificados em células de mamíferos, peixes, galinhas e até plantas. Assim, parecem ter origem evolucionária antiga e podem ser um dos componentes mais velhos do sistema imune. Portanto, a ordem evolucionária é contrária à ordem de descoberta. O gen *Toll* serve à imunidade muito antes de participar da aparência da drosófila.

Mas o que são os *Toll-like receptors*? São proteínas transmembranares do tipo I, hoje consideradas receptores de padrões repetidos ou PRRs (*pattern recognition receptors* – PRRs). Esses PRRs ligam-se a pequenas seqüências moleculares encontradas consistentemente em patógenos conhecidas como Pamps (*pathogen-associated molecular patterns*). A função dos PRRs, dos quais o TLRs fazem parte, é a identificação de microorganismos por células em geral. Portanto, essas proteínas têm papel central no início da

resposta do sistema imune inato. Nos vertebrados, podem também estimular a ativação do sistema imune adaptável, ligando, portanto, as respostas imunes inatas e adquiridas.²⁵

A primeira observação da imunomodulação do imiquimod não foi em HPV, mas por uma ação fortuita em herpes simplex.²⁶ Em seguida, a ação antitumoral é descrita em carcinomas e sarcomas.²⁷ O mecanismo antitumoral é associado primeiro à indução de IFN- α ; depois a IFN- γ , IL-6 e TNF- α ^{28,29} mais tarde, resiquimod e imiquimod são considerados imunomoduladores porque modificam o balanço Th1 versus Th2 pela indução da produção de IFN- γ e IL-12.³⁰ Nesse sentido, há proposta de seu uso para tratamento da asma.³¹ Além do mais, podem estimular a resposta humoral diretamente.³²

O encontro das rotas dos Pamps, PRRs e imidazoquinolinas acontece quando se descobre que o imiquimod age via efeito agonista sobre TLR-7.³³ Além de induzir citocinas inflamatórias e moduladoras da resposta imune, as imidazoquinolinas agem por restabelecimento do sistema de apoptose das células tumorais³⁴ e possuem efeito antiangiogênico recentemente descrito.³⁵ Efeitos antitumorais do imiquimod estão representados na figura 4.

Indutores de sensibilização de contato obrigatórios

Embora uma variedade de sensibilizadores de contato tenha sido tentada para tratamento de doenças dermatológicas, seu uso é limitado devido à inconveniência de permanentemente sensibilizar o paciente contra potenciais antígenos ambientais. Dinitroclorobenzeno (DNCB), um produto químico usado

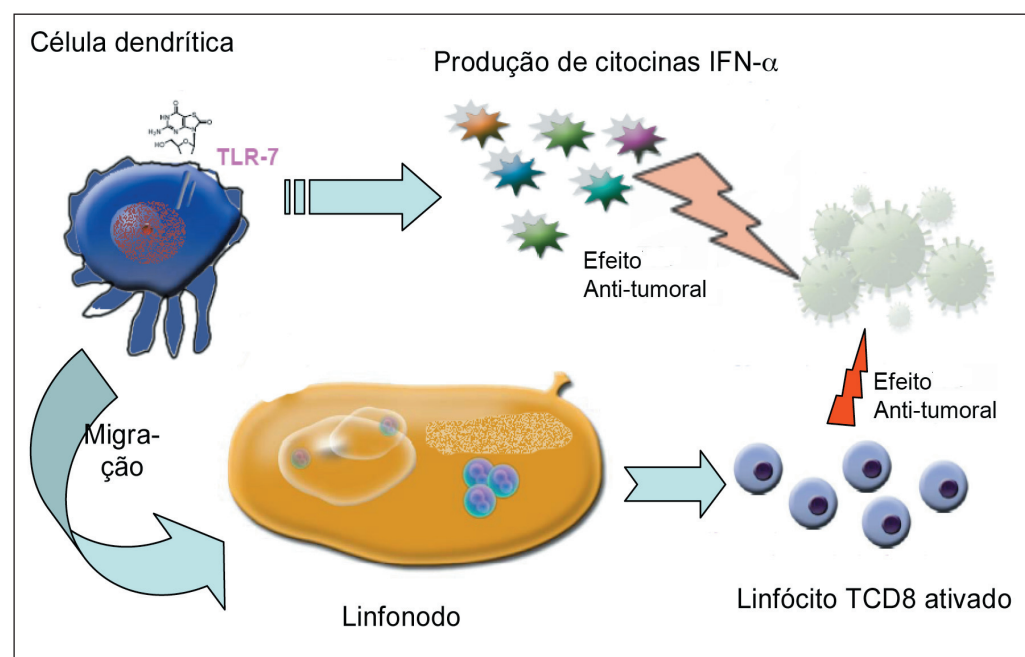


FIGURA 4: Mecanismos imunológicos de ação do imunomodulador imiquimod. O contato dessa substância com os receptores TLR7 nas células dendríticas estimulam a produção de citocinas. Algumas delas estimulam ação antitumoral com IFN- α . A ativação da célula dendrítica permite a ativação linfocitária no linfonodo regional e a subsequente produção de linfócitos, principalmente T CD8 antitumorais.

antigamente no processo de revelação de fotografias, foi inicialmente descoberto por seu efeito imunoestimulante. Como imunoestimulante da resposta celular chegou a ser usado mesmo em casos de Aids.³⁶ Considerado uma imunoterapia de contato, modulam a imunidade via hipersensibilidade tipo IV. Ativam a célula de Langerhans e agem como haptenos para proteínas da pele.

O DNCB foi considerado mutagênico e hoje não é recomendado para uso clínico.³⁷ SADBE é mais caro e menos estável do que a difenciprona (DPC). Assim, DPC é o sensibilizante padrão para imunoterapia tópica.³⁸ Na área dermatológica esses sensibilizantes foram usados no tratamento de neoplasias da pele³⁹ e para induzir a regressão em metástases cutâneas de melanoma maligno.⁴⁰ Sua principal indicação, porém, é o tratamento de verruga vulgar e alopecia areata (AA).⁴¹

O uso de sensibilizadores tópicos com sucesso para tratamento da AA foi instituído há mais de 30 anos,⁴² embora pareça paradoxo imunológico o fato de uma substância indutora de forte resposta Th1 poder inibir uma doença autoimune mediada pelo mesmo tipo de resposta imune. Portanto, o mecanismo de ação dos sensibilizantes tópicos na AA continua sendo um mito a ser desvendado. Competição antigênica,⁴³ alteração na expressão de HLA de classe I e II no folículo piloso,⁴⁴ apoptose de linfócitos ativados ao redor do folículo piloso,⁴⁵ indução de óxido nítrico,⁴⁶ PGE2 e glutatona (GSH),⁴⁷ além de redução de IFN- γ e aumento de TNF- α , IL-10 e TGF- β são considerados possíveis mecanismos de ação dessas drogas na AA.⁴⁸⁻⁵¹

Mitos e fatos sobre imunoterapias gênicas e vacinas genéticas

As vacinas genéticas existem há pouco mais de uma década,⁵² mas têm-se considerado sua aplicação em larga escala para doenças infecciosas, imunológicas, alérgicas, malignas.^{53,54} Na área dermatológica, o principal interesse compõe-se da via de inoculação dessas vacinas, das possíveis complicações para a pele e seu uso em dermatoses ou neoplasias da pele. A primeira aplicação da vacinas genéticas foi para leishmaniose cutânea experimental.⁵² Porém, além de elas induzirem forte resposta imune celular e humoral, a epiderme é a via direta de estímulo de células dendríticas que resultam na resposta imune.⁵⁵ As vacinas genéticas podem induzir forte resposta Th1 com altos níveis de IFN- γ .⁵⁵

O campo da imunoterapia gênica de tumores ainda continua na infância. A principal dificuldade a ser superada é o entendimento de sistema imune complexo, continuamente em modificação que resulta de interações entre células do sistema inato e do adaptativo, que reage contra as células tumorais.⁵⁶ O melanoma é o principal alvo de estratégias de imunoterapia genética.⁵⁷ Mesmo a transfecção de linfócitos com MHC espe-

cífico contra o melanoma já foi tentada com resultados de cura,⁵⁸ mas em taxa muito baixa, de dois pacientes em 15 tratados, para se considerar amplo uso a longo prazo.⁵⁹

De fato, a terapia gênica e as vacinas genéticas continuam sendo consideradas terapêuticas futuras, o que se deve à ausência de conhecimento de seus efeitos colaterais a longo prazo. Por exemplo, um caso de deficiência de ornitina decarboxilase causou doença febril fatal em paciente submetido à terapia gênica, o que determinou a paralisação de vários estudos clínicos nessa área.⁶⁰

Imunomodulação por imunossupressores e quimioterápicos

A história de drogas imunossupressoras é ligada às doenças inflamatórias e ao desenvolvimento dos alo-transplantes de órgãos. Hoje fazem parte de um arsenal valioso para tratamento de doenças mediadas pelo sistema imune.⁶¹ De fato, agora essas infecções já não são mais o principal problema da dermatologia; uma proporção grande das circunstâncias dermatológicas é mediada pelo sistema imune e necessita da ampla utilização desse grupo de drogas. Várias das doenças do campo de ação do dermatologista são tratadas com essas medicações, que também auxiliam o tratamento da evolução de terapêutica dermatológica. Alguns desses fármacos são considerados a base da terapia dermatológica, como os corticóides tópicos. Assim, é importante ter conhecimento de alguns fatos e mitos relativos à ação dos agentes imunossupressores e a parte dos efeitos colaterais, para utilizá-los corretamente.

Mitos e fatos sobre glucocorticosteróides

O efeito imunossupressor dos corticóides pode ser relacionado a observações dos anos 30 do século XX.⁶² Seu uso em reações inflamatórias tem a primeira observação datada de 1949.⁶³ Artrite reumatóide foi a primeira doença auto-imune que contou com amplo uso desse imunossupressor.⁶⁴ Nos transplantes, o modelo experimental de pele foi o pioneiro.⁶⁵

Os esteróides são classificados em mineralocorticóides, cujos efeitos principais estão na retenção de sal e na excreção do potássio, e glucocorticóides, envolvidos na deposição de glicogênio no fígado. Estes últimos possuem ação antiinflamatória e imunomoduladora. Os glucocorticosteróides ligam-se a receptores intracelulares, presentes em quase todas as células indutoras da ativação de proteínas que resultam na imunossupressão.⁶⁶ O corticóide pode ampliar ou reduzir a transcrição de determinadas proteínas na célula, bem como acentuar a expressão de I κ B, que impede a ativação pela via NF- κ B, resultando em apoptose de células hiperativas do sistema imune, como os linfócitos reativos nas dermatoses

inflamatórias e auto-ímmunes.⁶⁷ Além disso, há redução da produção de citocinas inflamatórias e de ativação das células do sistema imune como IL-2, o que impede o desenvolvimento de novos clones de linfócitos T.⁶⁸ Além dos efeitos funcionais, muitos outros são associados ao uso dos glucocorticóides. Por exemplo, há modulação da migração de células inflamatória resultando em neutrofilia e linfopenia após o uso dessa medicação. O quadro 1 resume algumas ações dos glucocorticóides.

Um mito a ser discutido diz respeito ao fato de os glucocorticóides serem apenas antiinflamatórios e imunossupressores. Em situações fisiológicas,⁶⁹ esses fármacos ampliam a resposta humoral sem interferir na resposta celular,⁷⁰ mecanismo que pode indicar mudança de perfil de Th1 para Th2. Há implicações desses eventos associados, como, por exemplo, a piora da dermatite atópica em situações de estresse pode explicar a acentuação da dermatite atópica. Outra consequência é a retirada progressiva de corticóides associados ao rebote clínico em doenças mediadas por anticorpos, como lúpus e pênfigo.

Outro aspecto interessante é que a ação dos corticóides pode ser tempo e dose-dependente. Tratamento com essas drogas durante a fase inicial de apresentação do antígeno pode resultar no desenvolvimento de tolerância pela supressão do desenvolvimento de células dendríticas secretoras de IL-10.⁷¹ Estas últimas são requeridas para indução dos T reguladores CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ (Tregs).⁷² Ainda nessa linha de raciocínio, o pré-tratamento com dexametasona foi capaz de ampliar a população de Tregs.⁷³ A manutenção dos níveis de corticóide possibilita a ampliação dos Tregs.⁷⁴ Esse efeito pode ser observado *in vitro* e *in vivo*.⁷⁵ Entretanto, esse mesmo uso a longo prazo pode ampliar a população das células causadoras da doença auto-ímmune.⁷⁶ Portanto, tratamento com corticosteróides pode aumentar a resposta T de ação subsequente e agravar no longo prazo o curso das doenças inflamatórias e o desenvolvimento de taquifilaxia.

QUADRO 1: Mecanismos de ação dos glucocorticóides

Alvos intracelulares
Inibição dos fatores de transcrição NFκB and AP-1
Inibidores de tirosina kinase
Moduladores da apoptose
Alvos extracelulares
Anticitocinas e quimiocinas
Funcional ou bloqueio
NO ou iNOS
Antimoléculas de adesão

Mitos e fatos sobre drogas citotóxicas

São drogas inibidoras da ativação dos linfócitos resultando em inibição da ativação do sistema imune. São divididas em dois grupos, o das fase-específicas e o da ciclo-específica. As primeiras agem em fases do ciclo proliferativo celular, como, por exemplo, o metotrexato (MTX) e a azatioprina. As outras agem em qualquer fase da proliferação celular, como a ciclofosfamida e o clorambucil. Essas drogas são muito utilizadas na dermatologia como poupadores de corticóides.

Azatioprina

A azatioprina é um derivado da 6-Mercaptopurina desenvolvida como droga antileucêmica. É convertida em nucleotídeos contendo mercatopurinas, entre os quais o ácido tioguanílico, que interfere na síntese de DNA – e, conseqüentemente, na proliferação de linfócitos T e B – e de RNA. Fato importante e em geral pouco lembrado é que a azatioprina parecer ter ação preferencial na inibição de células T em comparação aos linfócitos B.⁷⁷ Esse dado explica a melhor *performance* dessa droga em doenças mediadas por linfócitos T e não por anticorpos.

Metotrexato

Droga antimetabólica desenvolvida para tratamento de neoplasias malignas, o metotrexato (MTX) é antagonista do ácido fólico. Inibe a enzima diidrofolato redutase (DHFR), que é responsável pela conversão do ácido fólico em tetraidrofolato importante para a síntese da timidina e, portanto, de DNA. Por isso essa droga é considerada fase-específica, ou seja, só age em células em fase S da proliferação, em que acontece a síntese do DNA.⁷⁸

Aspecto pouco discutido sobre MTX é sua ação antiinflamatória. Tratamento com MTX leva a aumento da adenosina extracelular.⁷⁹ A elevação da adenosina estimula o receptor de adenosina celular, que inibe a produção de TNF-α e IL-12.^{80, 81} MTX também inibe a produção de IL-6, IL-8, metabólitos oxidativos de neutrófilos e LTB₄, e promove a produção de IL-10 e mRNA de IL-1RA.⁷⁸ Porém, há que se ficar atento ao fato de o MTX promover resposta Th2 em detrimento de Th1.⁸²

Um mito sobre os efeitos colaterais do MTX deve ser discutido neste ponto. A orientação de realização de biópsias hepáticas antes e durante o tratamento com MTX parece ter sido exagerada. Orientações terapêuticas na área da reumatologia monitoram pacientes medindo os níveis séricos do aminopeptídeo protocolágeno III.^{83,84} Outro dado interessante sobre os efeitos colaterais do MTX é a indução de aterosclerose progressiva atribuída ao nível levantado do homocisteína. Tal efeito pode ser reduzido pela adição de ácido fólico ao tratamento prolongado com MTX.⁸⁵

Ciclofosfamida

Agente alquilante do grupo das mostardas nitrogenadas, liga-se ao DNA e forma ligação cruzada nas cadeias, resultando na morte celular. Tem menor extensão na síntese do RNA. Por isso age em células não proliferativas. Age nos braços celular e humoral do sistema imune – no celular, mais em linfócitos T CD4⁺ do que em T CD8⁺. Possui ação significativa na produção de anticorpos, por isso seu principal uso nas doenças mediadas por anticorpos patogênicos, como o lúpus e o pênfigo.⁷⁷

Um fato sobre a ciclofosfamida é sua capacidade de aumentar a resposta imune.⁸⁶ Essa droga foi utilizada para facilitar a sensibilização para dermatite de contato.⁸⁷ Esse efeito paradoxal se deve à maior ação da ciclofosfamida sobre Tregs. A ciclofosfamida diminui a função, a proporção e o número de células Treg naturais CD4⁺CD25^{high} que suprimem a indução de hipersensibilidade de contato.⁸⁸

Mitos e fatos sobre drogas inibidoras de T (inibidores da calcineurina)

Ciclosporina, tacrolimo e pimecrolimo são os três inibidores da calcineurina usados para dermatoses, drogas cujo principal sítio de ação está no linfócito T. Elas se ligam a três imunofilinas citoplasmáticas diferentes. A ciclosporina tem afinidade com a ciclofilina, o tacrolimo com a proteína FK506-binding, e o pimecrolimo com a FKBP-12 (macrofilina 12).⁸⁹ Esse aspecto parece estar relacionado às diferenças de potência e ação dessas drogas. O bloqueio dessas imunofilinas impedem a ligação calcineurina e a conseqüente inibição da síntese de IL-2 e seu receptor de alta afinidade nos linfócitos T.⁹⁰

Os inibidores de calcineurina, entretanto, expandem sua ação além das bordas dos linfócitos T e possuem também um efeito antiinflamatório.⁹¹ Eles

reduzem o número de células e de citocinas inflamatórias no sítio de aplicação⁹² e são mais efetivos do que alguns glucocorticosteróides na redução da expressão de moléculas de adesão vascular necessárias para o mecanismo de diapedese das células inflamatórias.^{93,94} Mais recentemente outro aspecto foi notado sobre a ação dessas drogas na modulação da resposta imune pelos Tregs. Inicialmente, foram descritos efeitos depressores dos inibidores da calcineurina sobre os Tregs.⁹⁵ Depois dados sobre a dependência da dose foram publicados,⁹⁶ quais sejam: altas doses inibem o desenvolvimento de Tregs, e baixas doses o estimulam. Aparentemente o estado da doença também determina o tipo de desenvolvimento esperado com o imunomodulador. Nas fases graves da dermatite atópica, o tacrolimo foi capaz de induzir Tregs, o mesmo não acontecendo com corticosteróides.⁹⁷

CONCLUSÃO

Diversas drogas são bem estabelecidas como moduladores imunes. A elucidação dos mecanismos responsáveis pelos efeitos biológico e clínico desses agentes terapêuticos possui implicações significativas. Do ponto de vista da ciência básica, os imunomoduladores podem ser, e o foram, utilizados para caracterizar os eventos dentro de uma variedade de processos biológicos. Como discutido acima, esses estudos já permitiram descobertas importantes sobre a fisiopatologia das doenças dermatológicas e de outras áreas médicas. Do ponto de vista clínico, talvez o mais importante para a clínica diária, os imunomoduladores têm forte potencial de utilidade. Dos estudos discutidos acima, diversos fatos e mitos sobre essas drogas foram mencionados neste material, que teve o objetivo de adicionar dados sobre segurança para o uso correto e na dose certa de tais fármacos já tão amplamente usados na dermatologia. □

REFERÊNCIAS

1. Lima HC. Imunologia clínica dos imunomoduladores. In: Lima HC, ed. Tópicos em Imunodermatologia Clínica. São Paulo: Segmento Farma; 2004. p.121-32.
2. Silverstein AM. A history of immunology. San Diego: Academic Press; 1989.
3. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. J Allergy Clin Immunol. 1998;102(Pt 1):558-62.
4. Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? J Allergy Clin Immunol. 2006;118:1292-8.
5. Moed H, de Bot C, van der Wouden JC. Specific immunotherapy design questions. Allergy. 2006;61:896.
6. Silverstein AM. Magic bullets and poisoned arrows: the use of antibody. In: Silverstein AM, ed. A history of immunology. San Diego: Academic Press; 1989. p.305-25.
7. Hurez V, Kazatchkine MD, Vassilev T, Ramanathan S, Pashov A, Basuyaux B, et al. Pooled normal human polyspecific IgM contains neutralizing anti-idiotypes to IgG autoantibodies of autoimmune patients and protects from experimental autoimmune disease. Blood. 1997;90:4004-13.
8. Bonilla FA, Geha RS. Intravenous immunoglobulin

- therapy. In: Austen KF, ed. Therapeutic immunology. 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Science; 2001. p.264-86.
9. Smith DI, Swamy PM, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: interferon and intravenous immunoglobulin (part 1 of 2). *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:e1-54.
 10. Mussi A, Bonifati C, Carducci M, D'Agosto G, Pimpinelli F, D'Urso D, et al. Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1997;11:115-8.
 11. Takematsu H, Ozawa H, Yoshimura T, Hara M, Sakakibara A, Oyama J, et al. Systemic TNF administration in psoriatic patients: a promising therapeutic modality for severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 1991;124:209-10.
 12. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet*. 2000;355:735-40.
 13. Isaacs JD. From bench to bedside: discovering rules for antibody design, and improving serotherapy with monoclonal antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:724-38.
 14. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med*. 1995;1:442-7.
 15. dos Santos RV, de Lima PMG, Nitsche A, Harth FM, de Melo FY, Akamatsu HT, et al. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. *Rev bras alerg imunopatol*. 2006;29:77-85.
 16. Pathare SK, Heycock C, Hamilton J. TNFalpha blocker-induced thrombocytopenia. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1313-4.
 17. Asadullah K, Docke WD, Sabat RV, Volk HD, Sterry W. The treatment of psoriasis with IL-10: rationale and review of the first clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000;9:95-102.
 18. Holman DM, Kalaaji AN. Cytokines in dermatology. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:520-4.
 19. Scarponi C, Nardelli B, Lafleur DW, Moore PA, Madonna S, De Pita O, et al. Analysis of IFN-kappa expression in pathologic skin conditions: downregulation in psoriasis and atopic dermatitis. *J Interferon Cytokine Res*. 2006;26:133-40.
 20. Theofilopoulos AN, Koundouris S, Kono DH, Lawson BR. The role of IFN-gamma in systemic lupus erythematosus: a challenge to the Th1/Th2 paradigm in autoimmunity. *Arthritis Res*. 2001;3:136-41.
 21. Anderson KV, Bokla L, Nusslein-Volhard C. Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: the induction of polarity by the Toll gene product. *Cell*. 1985;42:791-8.
 22. Lemaitre B, Meister M, Govind S, Georgel P, Steward R, Reichhart JM, et al. Functional analysis and regulation of nuclear import of dorsal during the immune response in *Drosophila*. *EMBO J*. 1995;14:536-45.
 23. Gay NJ, Keith FJ. *Drosophila* Toll and IL-1 receptor. *Nature*. 1991;351:355-6.
 24. Taguchi T, Mitcham JL, Dower SK, Sims JE, Testa JR. Chromosomal localization of TIL, a gene encoding a protein related to the *Drosophila* transmembrane receptor Toll, to human chromosome 4p14. *Genomics*. 1996;32:486-8.
 25. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Lipoproteins take their toll on the host. *Curr Biol*. 1999;9:R879-82.
 26. Tomai MA, Gibson SJ, Imbertson LM, Miller RL, Myhre PE, Reiter MJ, et al. Immunomodulating and antiviral activities of the imidazoquinoline S-28463. *Antiviral Res*. 1995;28:253-64.
 27. Sidky YA, Borden EC, Weeks CE, Reiter MJ, Hatcher JF, Bryan GT. Inhibition of murine tumor growth by an interferon-inducing imidazoquinolinamine. *Cancer Res*. 1992;52:3528-33.
 28. Reiter MJ, Testerman TL, Miller RL, Weeks CE, Tomai MA. Cytokine induction in mice by the immunomodulator imiquimod. *J Leukoc Biol*. 1994;55:234-40.
 29. Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM, Reiter MJ, Miller RL, Gibson SJ, et al. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J Leukoc Biol*. 1995;58:365-72.
 30. Wagner TL, Ahonen CL, Couture AM, Gibson SJ, Miller RL, Smith RM, et al. Modulation of TH1 and TH2 cytokine production with the immune response modifiers, R-848 and imiquimod. *Cell Immunol*. 1999;191:10-9.
 31. Bian T, Yin KS, Jin SX, Zhang XL, Zhou JY, Ma XQ, et al. Treatment of allergic airway inflammation and hyperresponsiveness by imiquimod modulating transcription factors T-bet and GATA-3. *Chin Med J*. 2006;119:640-8.
 32. Bishop GA, Ramirez LM, Baccam M, Busch LK, Pederson LK, Tomai MA. The immune response modifier resiquimod mimics CD40-induced B cell activation. *Cell Immunol*. 2001;208:9-17.
 33. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol*. 2002;3:196-200.
 34. Schon MP, Schon M. Immune modulation and apoptosis induction: two sides of the antitumoral activity of imiquimod. *Apoptosis*. 2004;9:291-8.
 35. Li VW, Li WW, Talcott KE, Zhai AW. Imiquimod as an antiangiogenic agent. *J Drugs Dermatol*. 2005;4:708-17.
 36. Traub A, Margulis SB, Stricker RB. Topical immune modulation with dinitrochlorobenzene in HIV disease: a controlled trial from Brazil. *Dermatology*. 1997;195:369-73.
 37. Wilkerson MG, Connor TH, Wilkin JK. Dinitrochlorobenzene is inherently mutagenic in the presence of trace mutagenic contaminants. *Arch Dermatol*. 1988;124:396-8.
 38. Stute J, Hausen BM, Schulz KH. Diphenylcyclopropenone in stark wirksames Kontaktallergen. *Derm Beruf Umwelt*. 1981;29:12-4.
 39. Williams AC, Klein E. Experiences with local chemotherapy and immunotherapy in premalignant and malignant skin lesions. *Cancer*. 1970;25:450-62.
 40. Harland CC, Saihan EM. Regression of cutaneous metastatic malignant melanoma with topical diphen-

- cyprone and oral cimetidine. *Lancet*. 1989;2:445.
41. Buckley DA, Du Vivier AW. The therapeutic use of topical contact sensitizers in benign dermatoses. *Br J Dermatol*. 2001;145:385-405.
 42. Happle R, Echternacht K. Induction of hair growth in alopecia areata with D.N.C.B. *Lancet*. 1977;2:1002-3.
 43. Happle R. Antigenic competition as a therapeutic concept for alopecia areata. *Arch Dermatol Res*. 1980;267:109-14.
 44. Brocker EB, Echternacht-Happle K, Hamm H, Happle R. Abnormal expression of class I and class II major histocompatibility antigens in alopecia areata: modulation by topical immunotherapy. *J Invest Dermatol*. 1987;88:564-8.
 45. Herbst V, Zoller M, Kissling S, Wenzel E, Stutz N, Freyschmidt-Paul P. Diphenylcyclopropenone treatment of alopecia areata induces apoptosis of perifollicular lymphocytes. *Eur J Dermatol*. 2006;16:537-42.
 46. Namazi MR. Nitric oxide donors as potential additions to anti-alopecia areata armamentarium. *Inflamm Res*. 2003;52:227-9.
 47. Namazi MR. Two novel molecular mechanisms to account for the therapeutic efficacy of contact dermatitis against alopecia areata. *Int Immunopharmacol*. 2006;6:862.
 48. König A, Happle R, Hoffmann R. IFN-gamma-induced HLA-DR but not ICAM-1 expression on cultured dermal papilla cells is downregulated by TNF-alpha. *Arch Dermatol Res*. 1997;289:466-70.
 49. Hoffmann R, Wenzel E, Huth A, van der Steen P, Schaufele M, Henninger HP, et al. Cytokine mRNA levels in Alopecia areata before and after treatment with the contact allergen diphenylcyclopropenone. *J Invest Dermatol*. 1994;103:530-3.
 50. Hoffmann R, Wenzel E, Huth A, van der Steen P, Schaufele M, König A, et al. Growth factor mRNA levels in alopecia areata before and after treatment with the contact allergen diphenylcyclopropenone. *Acta Derm Venereol*. 1996;76:17-20.
 51. Katagiri K, Arakawa S, Hatano Y. In vivo levels of IL-4, IL-10, TGF-beta1 and IFN-gamma mRNA of the peripheral blood mononuclear cells in patients with alopecia areata in comparison to those in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. 2007;298:397-401.
 52. Xu D, Liew FY. Genetic vaccination against leishmaniasis. *Vaccine*. 1994;12:1534-6.
 53. Weiss R, Leitner WW, Scheiblhofer S, Chen DF, Bernhaupt A, Mostböck S, et al. Genetic vaccination against malaria infection by intradermal and epidermal injections of a plasmid containing the gene encoding the Plasmodium berghei circumsporozoite protein. *Infect Immun*. 2000;68:5914-9.
 54. Li AF, Escher A. Intradermal or oral delivery of GAD-encoding genetic vaccines suppresses type 1 diabetes. *DNA Cell Biol*. 2003;22:227-32.
 55. Cui Z, Mumper RJ. Topical immunization using nanoengineered genetic vaccines. *J Control Release*. 2002;81:173-84.
 56. Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Adv Immunol*. 2006;90:297-339.
 57. Riker AI, Jove R, Daud AI. Immunotherapy as part of a multidisciplinary approach to melanoma treatment. *Front Biosci*. 2006;11:1-14.
 58. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, Sherry RM, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science*. 2006;314:126-9.
 59. Offringa R. Cancer immunotherapy is more than a numbers game. *Science*. 2006;314:68-9.
 60. Barbour V. The balance of risk and benefit in gene-therapy trials. *Lancet*. 2000;355:384.
 61. Fry L. Immunomodulatory drugs. In: Bos JD, ed. *Skin immune system (SIS): cutaneous immunology and clinical immunodermatology*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2005. p.707-20.
 62. McEuen CS. Occurrence of cancer in rats treated with oestrone. *Am J Cancer*. 1938;34:184-95.
 63. Selye H. Effect of ACTH and cortisone upon an anaphylactoid reaction. *Can Med Assoc J*. 1949;61:553-6, illust.
 64. Boland EW, Headley NE. effects of cortisone acetate on rheumatoid arthritis. *JAMA*. 1949;141:301-8.
 65. Medawar PB, Sparrow EM. The effects of adrenocortical hormones, adrenocorticotrophic hormone and pregnancy on skin transplantation immunity in mice. *J Endocrinol*. 1956;14:240-56.
 66. Baulieu EE, Atger M, Best-Belpomme M, Corvol P, Courvalin JC, Mester J, et al. Steroid hormone receptors. *Vitam Horm*. 1975;33:649-736.
 67. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science*. 1995;270:286-90.
 68. Paliogianni F, Ahuja SS, Balow JP, Balow JE, Boumpas DT. Novel mechanism for inhibition of human T cells by glucocorticoids. Glucocorticoids inhibit signal transduction through IL-2 receptor. *J Immunol*. 1993;15:4081-9.
 69. Marzi M, Vigano A, Trabattoni D, Villa ML, Salvaggio A, Clerici E, et al. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol*. 1996;106:127-33.
 70. Ramirez F, Fowell DJ, Puklavec M, Simmonds S, Mason D. Glucocorticoids promote a TH2 cytokine response by CD4+ T cells *in vitro*. *J Immunol*. 1996;156:2406-12.
 71. Mainali ES, Kikuchi T, Tew JG. Dexamethasone inhibits maturation and alters function of monocyte-derived dendritic cells from cord blood. *Pediatr Res*. 2005;58:125-31.
 72. Lima HC. Papel das células T reguladoras no desenvolvimento de dermatoses. *An Bras Dermatol*. 2006;81:269-81.
 73. Chen X, Oppenheim JJ, Winkler-Pickett RT, Ortaldo JR, Howard OM. Glucocorticoid amplifies IL-2-dependent expansion of functional FoxP3(+)CD4(+)CD25(+) T regulatory cells *in vivo* and enhances

- their capacity to suppress EAE. *Eur J Immunol.* 2006;36:2139-49.
74. Zhan Y, Funda DP, Every AL, Fundova P, Purton JF, Liddicoat DR, et al. TCR-mediated activation promotes GITR upregulation in T cells and resistance to glucocorticoid-induced death. *Int Immunol.* 2004;16:1315-21.
 75. Suarez A, Lopez P, Gomez J, Gutierrez C. Enrichment of CD4+ CD25high T cell population in patients with systemic lupus erythematosus treated with glucocorticoids. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1512-7.
 76. Baumann S, Dostert A, Novac N, Bauer A, Schmid W, Fas SC, et al. Glucocorticoids inhibit activation-induced cell death (AICD) via direct DNA-dependent repression of the CD95 ligand gene by a glucocorticoid receptor dimer. *Blood.* 2005;106:617-25.
 77. Winkelstein A. Immunosuppressive therapy. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, eds. *Medical immunology.* 9th ed. Stamford, Conn.: Appleton & Lange 1997. 900 p.
 78. Hull KM, Boumpas DT. Immunomodulating pharmaceuticals. In: Rich RR, ed. *Clinical immunology: principles and practice.* London: Mosby; 2001. p. 110.1-14.
 79. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest.* 1993;92:2675-82.
 80. Hasko G, Kuhel DG, Chen JF, Schwarzschild MA, Deitch EA, Mabley JG, et al. Adenosine inhibits IL-12 and TNF-[alpha] production via adenosine A2a receptor-dependent and independent mechanisms. *FASEB J.* 2000;14:2065-74.
 81. Sajjadi FG, Takabayashi K, Foster AC, Domingo RC, Firestein GS. Inhibition of TNF-alpha expression by adenosine: role of A3 adenosine receptors. *J Immunol.* 1996;156:3435-42.
 82. Yamaki K, Uchida H, Harada Y, Li X, Yanagisawa R, Takano H, et al. Effect of methotrexate on Th1 and Th2 immune responses in mice. *J Pharm Pharmacol.* 2003;55:1661-6.
 83. Pavy S, Constantin A, Pham T, Gossec L, Maillefert JF, Cantagrel A, et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2006;73:388-95.
 84. Ortiz-Alvarez O, Morishita K, Avery G, Green J, Petty RE, Tucker LB, et al. Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:2501-6.
 85. Lopez-Olivo MA, Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Villa-Manzano AI, Cota-Sanchez AR, Salazar-Paramo M, et al. Factors associated with hyperhomocysteinemia in Mexican patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:112-6.
 86. Lutsiak ME, Semnani RT, De Pascalis R, Kashmiri SV, Schlom J, Sabzevari H. Inhibition of CD4(+)+25+ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood.* 2005;105:2862-8.
 87. Maguire HC Jr, Ettore VL. Enhancement of dinitrochlorobenzene (DNCB) contact sensitization by cyclophosphamide in the guinea pig. *J Invest Dermatol.* 1967;48:39-43.
 88. Ikezawa Y, Nakazawa M, Tamura C, Takahashi K, Minami M, Ikezawa Z. Cyclophosphamide decreases the number, percentage and the function of CD25+ CD4+ regulatory T cells, which suppress induction of contact hypersensitivity. *J Dermatol Sci.* 2005;39:105-12.
 89. Janeway C. *Immunobiology: the immune system in health and disease.* 6th ed. New York: Garland Science; 2005.
 90. Abbas AK, Lichtman AH. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004.
 91. Simon D, Vassina E, Yousefi S, Kozlowski E, Braathen LR, Simon HU. Reduced dermal infiltration of cytokine-expressing inflammatory cells in atopic dermatitis after short-term topical tacrolimus treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:887-95.
 92. Simon D, Vassina E, Yousefi S, Braathen LR, Simon HU. Inflammatory cell numbers and cytokine expression in atopic dermatitis after topical pimecrolimus treatment. *Allergy.* 2005;60:944-51.
 93. Caproni M, Torchia D, Antiga E, Volpi W, Fabbri P. Expression of adhesion molecules in atopic dermatitis is reduced by tacrolimus, but not by hydrocortisone butyrate: a randomized immunohistochemical study. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:813-7.
 94. Caproni M, Torchia D, Antiga E, Terranova M, Volpi W, del Bianco E, et al. The comparative effects of tacrolimus and hydrocortisone in adult atopic dermatitis: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol.* 2007;156:312-9.
 95. Vukmanovic-Stejić M, McQuaid A, Birch KE, Reed JR, Macgregor C, Rustin MH, et al. Relative impact of CD4+CD25+ regulatory T cells and tacrolimus on inhibition of T-cell proliferation in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2005;153:750-7.
 96. Kawai M, Kitade H, Mathieu C, Waer M, Pirenne J. Inhibitory and stimulatory effects of cyclosporine A on the development of regulatory T cells in vivo. *Transplantation.* 2005;79:1073-7.
 97. Caproni M, Torchia D, Antiga E, Volpi W, del Bianco E, Fabbri P. The effects of tacrolimus ointment on regulatory T lymphocytes in atopic dermatitis. *J Clin Immunol.* 2006;26:370-5.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Hermênio Cavalcante Lima
 Rua XV de Novembro, 1206 apto. 2501,
 80060 000 - Curitiba - (PR)
 Tel/Fax: (41) 3362-3526; (41) 332-1411
 E-mail: hclima@ufpr.br

Questões e resultados das questões

1. Fato destacado na imunologia foi o uso da varíola de vaca para proteção da varíola humana, o que se deveu:
 - a) A investigações científicas existentes na época sobre o vírus humano smallpox.
 - b) A estudos de tentativa e erro.
 - c) Ao processo de 'variolização' humana há muito praticado pelos árabes.
 - d) Às observações de Pasteur sobre o vírus rábico.
2. Devem-se incluir como imunomoduladores:
 - a) Drogas citostáticas e imunoglobulinas endovenosas.
 - b) Corticosteróides e inibidores de calcineurina.
 - c) Citocinas, quimiocinas, estimulantes de quimiocinas e citocinas e seus bloqueadores.
 - d) Todos os acima relacionados.
3. Sobre a imunoterapia, qual é o fato mais aceito e provado por medicina baseada em evidência?
 - a) A imunoterapia tem duração média de um ano por via oral, durante o qual se mantém cada dose por período de dois a quatro dias.
 - b) As imunoterapias produzem cura imune ou tolerância imunológica e são usadas para cura da asma e rinite.
 - c) A base principal do processo é a indução de IgA2 e supressão de IgE contra o alérgeno.
 - d) Apresenta melhor efetividade para picadas de hemípteros, podendo abolir completamente sin tomas em 70% dos casos.
4. A utilização de imunoterapia para tratamento da dermatite atópica (DA) é controversa. Por quê?
 - a) Estudos sistemáticos, duplo-cegos, placebo-controlados e direcionados para observar a mel hora de pacientes com DA e sensibilizados ao antígeno testado quer seja ele tópico ou inalado sobre a efetividade de imunoterapia específica para pacientes com DA são raros.
 - b) No entendimento da fisiopatologia da doença a conversão de Th1 para Th2 leva à dermatite na fase crônica.
 - c) A dermatite atópica não é doença mediada em todos os casos somente por IgE.
 - d) Todas as respostas acima relacionadas.
5. A terapia imunoglobulina endovenosa (Igev) tem como ação principal o retorno ao equilíbrio imunológico do pacientes em situações de inflamação ou doença auto-imune e não a reposição da imunidade. Marque a exceção nos efeitos imunomoduladores terapêuticos propostos para Igev abaixo relacionados.
 - a) Altera os níveis de linfócitos T circulantes e no linfonodo; inibe a ativação de linfócitos e outros leucócitos pela interação com proteínas de superfície ou por inibição de citocinas ativadoras.
 - b) Bloqueia o receptor gama do complemento (FcγR).
 - c) Ativa as vias clássica e alternativa do complemento, não alterando o equilíbrio idiotipo-anti iditipo de regulação da resposta imune.
 - d) Age como neutralizador de toxinas e vírus além de ajudar na opsonização de bactérias.
6. Não é estratégia de ação dos biológicos:
 - a) Destruição de linfócitos ativados.
 - b) Bloqueio de citocinas recombinantes.
 - c) Ligação a citocinas secretadas.
 - d) Bloqueio de moléculas de adesão.
7. Qual a associação incorreta dos sufixos abaixo?
 - a) Sufixo 'tox' = tóxico para seres humanos, mas pode ser usado no modelo experimental.
 - b) Sufixo 'mab' = monoclonal antibody.
 - c) Sufixo 'zu' = para anticorpo de animais que têm seqüências de anticorpo humano (humanizado).
 - d) Sufixo 'cept' = proteína de fusão.
8. Sobre os efeitos colaterais dos anticorpos monoclonais e proteínas de fusão, qual dos abaixo relacionados não era esperado pela ação imunomoduladora dessas drogas?
 - a) Plaquetopenia, desenvolvimento ou exacerbação de esclerose múltipla, lúpus eritematoso ou psoríase.
 - b) Aumento do desenvolvimento de leucoses, câncer de pele não melanoma e outros tumores.
 - c) Anticorpos neutralizantes.
 - d) Síndrome de liberação de citocinas inflamatórias com IL-6, TNF-α e IFN-γ.
9. Os interferons estão sendo usados desde suas descobertas para o tratamento de doenças virais e neoplásicas, mas também inflamatórias e imunes. Que mecanismo não se aplica a esse grupo de drogas?
 - a) Inibição de replicação viral.
 - b) Indução de IgG1 e IgG3.
 - c) Ativação de resposta Th17.
 - d) Ativação de resposta antineoplásica.
10. Qual a origem correta da palavra 'Toll' do Toll-like receptor (TLR)?
 - a) A palavra 'toll' é de origem inglesa e significa pedágio, indicando sua passagem para outras fases imunes.
 - b) A denominação deriva da homologia da seqüência dos TLR com o gen toll da drosófila (*Drosophila melanogaster*) importante na embriogênese por estabelecer a linha central dorsal-

- ventral e deriva de um dialeto alemão indicando espantar-se, referente ao aspecto da drosófila quando apresenta mutação nesse gene.
- c) A palavra 'toll' é de origem inglesa, significa ferramenta e indica as ferramentas bioquímicas utilizadas no processo de ativação celular.
- d) Nenhuma das respostas acima.
11. Os toll-like receptors (TLRs) são considerados receptores de padrões repetidos ou PRRs (pattern recognition receptors – PRRs) de seqüências moleculares encontradas consistentemente em patógenos conhecidas como Pamps (pathogen-associated molecular patterns). Quais as funções dos PRRs, dos quais o TLRs fazem parte?
- a) Identificar microorganismos por células em geral.
- b) Iniciar a resposta do sistema imune inato.
- c) Estimular a ativação do sistema imune ligando as respostas imunes inatas e adquiridas.
- d) Todos os itens acima descritos.
12. Qual dos efeitos abaixo não está ligado à ação dos agonistas dos TLR-7 e 8, como o imiquimod?
- a) A primeira observação da imunomodulação do imiquimod foi em herpes simplex.
- b) Ação antitumoral é descrita em carcinomas e sarcomas associada à indução de IFN- γ e TNF- α .
- c) Favorecem o padrão Th2 (humoral) pela indução da produção de IFN- γ e IL-12, IgE e IgA. Dessa forma, há proposta de seu uso para tratamento da asma.
- d) Restabelecimento do sistema de apoptose das células tumorais e efeito antiangiogênico.
13. Marque a exceção em meio aos conceitos imunológicos aceitos sobre os indutores de sensibilização de contato obrigatórios.
- a) Modulam a imunidade via hipersensibilidade tipo II.
- b) Ativam a célula de Langerhans.
- c) Agem com hapteno para proteínas da pele.
- d) Induzem resposta celulares na pele.
14. Qual das possibilidades abaixo não é considerada mecanismo de ação dos sensibilizantes tópicos?
- a) Competição antigênica.
- b) Aumento na expressão de HLA de classe I e II no folículo piloso.
- c) Apoptose de linfócitos ativados ao redor do folículo piloso.
- d) Indução de óxido nítrico, PGE2 e glutatona (GSH).
15. Sobre imunoterapias gênicas e vacinas genéticas, qual foi o primeiro uso na área dermatológica?
- a) Leishmaniose cutânea.
- b) Melanoma.
- c) Carcinoma basocelular esclerodermiforme.
- d) Micose fungóide.
16. As vacinas genéticas podem induzir forte resposta Th1 com altos níveis de IFN-g. Dessa forma, de que área dermatológica não se espera seu uso?
- a) Neoplasias cutâneas tipo melanoma e não melanoma.
- b) Doenças infecciosas e parasitárias.
- c) Doenças inflamatórias auto-imunes.
- d) Doenças genéticas.
17. O entendimento dos mecanismos de ação dos corticóides tem mudado com a evolução imunológica. Recentemente, observou-se que a ação dos corticóides pode ser tempo e dose-dependente. Qual a principal repercussão de uso prático dessa observação?
- a) Tratamento com corticosteróides pode aumentar a resposta T de ação subsequente e agravar no longo prazo o curso das doenças inflamatórias e o desenvolvimento de taquifilaxia.
- b) O fenômeno de taquifilaxia não depende do desenvolvimento de tolerância pela supressão do desenvolvimento de células dendríticas secretoras de IL-10.
- c) A cinética de evolução dos T reguladores CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ (Tregs) não acontece com o uso de corticóides e, portanto, na indução da taquifilaxia.
- d) O pré ou pós-tratamento com dexametasona foi capaz de ampliar a população de Tregs, portanto o uso a longo prazo pode ampliar a população das células causadoras da doença autoimune.
18. Qual a associação incorreta?
- a) Azatioprina – age mais em linfócitos T do que B.
- b) Ciclofosfamida – age mais em linfócitos B do que T.
- c) Metrotexate (MTX) – antiinflamatório.
- d) Inibidor de calcineurina – receptor de IL-4.
19. A ciclofosfamida foi usada há algum tempo para ampliar a resposta imune, como, por exemplo, para facilitar a sensibilização para dermatite de contato. Recentemente, esse efeito paradoxal foi revelado pela ação dessa droga sobre que tipo de célula?
- a) CD4⁺CD25^{high}.
- b) Langerhans.
- c) Mastócitos.
- d) CD5⁺CD20⁺.

20. Os inibidores de calcineurina impedem a ligação calcineurina e a conseqüente inibição da síntese de IL-2 e seu receptor de alta afinidade nos linfócitos T. Entretanto, observou-se que expandem sua ação além das bordas dos linfócitos T e possuem também efeito antiinflamatório. Qual desses efeitos antiinflamatórios não pode ser associado aos inibidores de calcineurina?

- a) Eles reduzem citocinas inflamatórias no sítio de aplicação.
- b) Indução de Bax 2.
- c) São mais efetivos do que alguns glucocorticosteróides na redução da expressão de moléculas de adesão vascular.
- d) Efeitos dose-dependentes sobre os T reguladores.

GABARITO

Tratamento da Leishmaniose Americana. An Bras Dermatol. 2007;82(2):111-23.

- | | |
|-------|-------|
| 1. D | 11. C |
| 2. C | 12. D |
| 3. C | 13. A |
| 4. A | 14. B |
| 5. B | 15. B |
| 6. A | 16. C |
| 7. C | 17. D |
| 8. B | 18. A |
| 9. C | 19. C |
| 10. D | 20. D |