

# AZATIOPRINA

IMUNOSSUPRESSOR

## FÓRMULA MOLECULAR

 $C_9H_7N_7O_2S$ 

## PESO MOLECULAR

277,26 g/mol

## CAS

446-86-6

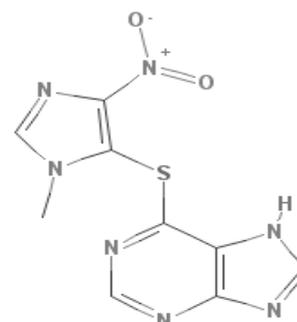
## DCB

00984

## CLASSE

Imunossupressor antagonista da purina usado para uma variedade de doenças autoimunes

## ESTRUTURA QUÍMICA



## INDICAÇÃO

A azatioprina é usada principalmente para tratamento de diversas doenças imunossupressoras em animais, inclusive anemia hemolítica imunomediada, pênfigo e doença intestinal inflamatória. É frequentemente associada com corticosteroides como a prednisona ou prednisolona, principalmente para reduzir a incidência de efeitos adversos de cada droga e assim, permitir a redução de dosagem. Em alguns pacientes o aparecimento de sua ação pode ser retardado em 4-6 semanas. Para a anemia hemolítica mediada, geralmente recomenda-se azatioprina para iniciar o tempo do diagnóstico. Quando usado em combinação com ciclosporina, a azatioprina tem sido usada para prevenir a rejeição renal de aloenxertos em cães. Embora a droga possa ser muito tóxica para a medula óssea em gatos, às vezes é usado para tratar doenças de pele felinas autoimunes.

## MECANISMO DE AÇÃO

Enquanto o mecanismo exato de como a azatioprina exerce a ação imunossupressora não foi determinada, consideram-se vários fatores. A azatioprina antagoniza o metabolismo das purinas, inibindo assim o RNA, a síntese de DNA e mitose. Também pode causar quebras cromossômicas secundárias, para a incorporação em ácidos nucleicos e metabolismo celular pode se tornar interrompido pela capacidade do fármaco para inibir a formação de coenzima. Também pode causar quebras cromossômicas secundárias, incorporação em ácidos nucleicos e metabolismo celular pode se tornar interrompido pela capacidade do fármaco para inibir a formação de coenzima. A azatioprina tem maior atividade na hipersensibilidade tardia e imunidade celular do que em respostas de anticorpos humorais. A resposta clínica à azatioprina pode exigir mais de 6 semanas. Considera-se também que a azatioprina inibe a função de linfócitos T. Este fármaco é biotransformado em 6-mercaptopurina (6-MP), que pode ser responsável por seus efeitos imunossupressores, por interferir no metabolismo da purina em linfócitos. Outras células podem empregar outras vias para síntese de purina, mas não os linfócitos estimulados.

## FARMACOCINÉTICA

A azatioprina é pouco absorvida pelo trato gastrointestinal e é rapidamente metabolizada em mercaptopurina. A mercaptopurina é rapidamente absorvida pelos linfócitos e eritrócitos. A mercaptopurina restante no plasma é então mais metabolizada em vários outros compostos que são excretados pelos rins. Somente quantidades mínimas de azatioprina ou mercaptopurina são excretadas inalteradas. Os gatos têm baixa atividade de tiopurina metiltransferase (TPMT), uma das vias utilizadas para metabolizar a azatioprina. Cães têm níveis variáveis de atividade da TPMT similares àqueles vistos em humanos, o que pode explicar por que alguns pacientes caninos respondem melhor e/ou desenvolvem mais mielotoxicidade que outros. No entanto, um estudo em cães não mostrou correlação significativa entre atividade de TMT em glóbulos vermelhos e toxicidade de drogas. Insolúvel em água.

## AZATIOPRINA

### EFEITOS ADVERSOS

O principal efeito adverso associado à azatioprina é a supressão da medula óssea (mielossupressão). Os gatos são mais propensos a desenvolver esses efeitos e a droga geralmente não é recomendada para uso nesta espécie. A leucopenia é a consequência mais prevalente, mas anemias e trombocitopenias podem ser observadas. Perturbação do trato GI, diarreia, vômito, anorexia, crescimento capilar deficiente (hipotricose), pancreatite aguda e hepatotoxicidade tem sido associado à terapia com azatioprina em cães. Como a azatioprina deprime o sistema imunológico, os animais podem ser susceptíveis à infecções ou doenças neoplásicas com uso a longo prazo. Na recuperação de cães com anemia hemolítica imunomediada, deve-se reduzir a retirada da droga lentamente ao longo de vários meses e monitorar os sinais precoces de recaída. Retirada rápida pode levar a uma resposta hiperimune rebote. Há certa associação com o desenvolvimento de pancreatite quando a azatioprina é associada a corticosteroides. A sensibilidade aos efeitos adversos pode ser provocada por deficiência de enzimas envolvidas no metabolismo, como a tiopurina metiltransferase (TPMT) em alguns indivíduos.

### CONTRAINDICAÇÕES

Tenha muito cuidado ao administrar azatioprina a gatos. Monitore esses animais com rigor. Não usar em lactantes. Empregar com cautela em felinos, que são mais sensíveis aos efeitos do fármaco sobre a medula óssea e portadores de insuficiência renal. Só utilizar em gestantes quando os benefícios forem maiores que os riscos, pois o fármaco é teratogênico.

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores de ECA (benazepril, enalapril, etc.): aumenta o potencial para toxicidade hematológica;

Alopurinol: o metabolismo hepático da azatioprina pode ser diminuído pela administração concomitante de alopurinol;

Aminosalicilatos (sulfasalazina, mesalamina, olsalazina): aumento do risco de toxicidade por azatioprina;

Relaxantes musculares não-despolarizantes (por exemplo, pancurônio, tubocurarina): o bloqueio neuromuscular da atividade dessas drogas pode ser inibido ou revertido pela azatioprina;

Corticosteroides: embora a azatioprina seja frequentemente usada com corticosteroides, há um aumento de risco potencial para o desenvolvimento de toxicidade;

Drogas que afetam a mielopoiese (por exemplo, trimetoprima/sulfa, ciclofosfamida, etc.): maior potencial para toxicidade hematológica;

Varfarina: potencial de redução do efeito anticoagulante;

Algumas evidências indicam que a administração concomitante de azatioprina e corticosteroides pode aumentar o risco de pancreatite.

### DOSES

**CÃES:** 2 mg/kg, via oral, a cada 24 horas, passando a 0,5 -1,0 mg/kg a cada 48 horas.

Em cães, doses de até 1,5mg/kg a cada 48 horas, foram associadas à prednisolona.

**GATOS:** (Use com cautela)

## AZATIOPRINA

Como imunossupressor: para doença inflamatória intestinal grave e refratária deve ser usado com cuidado; mielotoxicidade com neutropenia grave é possível. Os gatos são sensíveis aos efeitos mielossupressores, e muitos clínicos evitam completamente a administração de azatioprina a esses animais. No entanto, caso se decida pelo tratamento, deve iniciar pela administração de azatioprina a 0,3 mg/kg, via oral, a cada 24 horas, e ajustar a dose a cada 48 horas, após cuidadoso monitoramento, podendo levar de 3 a 5 semanas antes de quaisquer efeitos benéficos.

**Nota:** A maioria dos autores não recomenda azatioprina para uso em gatos por causa do potencial para o desenvolvimento de toxicidade fatal e a dificuldade de dosagem.

### FARMACOTÉCNICA

#### Sugestão de excipientes:

**Cápsula:** Lauril sulfato de sódio 1%, Aerosil 0,2%, Amido 75%, Celulose Microcristalina 19,8%, Glicolato Na Amido 4%.

**Suspensão oral:** Azatioprina conforme prescrição médica veterinária, agente umectante 15%, Conservante 0,2%, Anti-oxidante 0,15%, CMC gel 1,5% - 5%, sorbitol 70% - 10%, agente acidulante qs (pH 6 se necessário), agente tampão 1%, aroma 0,3%, água qs, xarope simples qsp 100mL.

**Biscovet®**,

**Pastavet®**

**Conservação do produto manipulado:** Formulações Compostas são estáveis por 60 dias.

### MODO DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente de 15 a 30°C, ao abrigo da luz direta e da umidade.

### REVISÃO DE LITERATURA

#### GONZALES et al, 2003

A Trombocitopenia imunomediada é afecção comum no cão. A média de idade dos animais acometidos é de 5 a 6 anos, sendo as fêmeas mais comumente afetadas. O uso da azatioprina tem sido associado ao tratamento da anemia hemolítica imunomediada, porém poucos são os casos relatados na literatura compilada para a trombocitopenia imunomediada. Um cão foi tratado com azatioprina na dose de 2mg/kg/SID durante 7 dias, observando-se manutenção da contagem plaquetária, após ser recebido em uma clínica e diagnosticado pelo o hemograma com anemia macrocítica hipocrômica severa (Ht=12%) e trombocitopenia (17000 plaquetas/mm<sup>3</sup>). A dose de azatioprina foi reduzida semanalmente até 0,7 mg/kg/cada 48 horas, com plaquetometria dentro da normalidade. O animal está há 70 dias recebendo esta dose de manutenção de azatioprina exclusivamente e não apresentou sintomas relacionados a efeitos colaterais. Até o momento, a droga mostrou-se uma boa alternativa na manutenção de pacientes que necessitem de terapia imunossupressora crônica.

#### CISTIA, 2011

Pênfigo foliáceo é uma doença cutânea autoimune caracterizada pela produção de autoanticorpos contra um componente das moléculas de adesão nos queratinócitos, assim a de posição de anticorpo nos espaços intercelulares faz com que as células se separem umas das outras nas camadas epidérmicas mais superficiais (acantólise). A azatioprina isoladamente, nem sempre é efetiva na indução da remissão clínica de doenças imunomediadas, por isso, precisa ser utilizada sempre em associação com corticosteroides.

#### BALDA et al, 2008

## AZATIOPRINA

O Pênfigo foliáceo (PF), classicamente denominado de Doença de Cazenave, constitui-se em doença de etiologia autoimune, sendo considerada a forma mais comum das doenças do Complexo Pênfigo. Tem-se observado muitas vezes que a terapia isolada com glicocorticoides não gera a remissão ansiada. Nestes casos, necessita-se de terapia heterodoxa através da associação de glicocorticoides com drogas citostáticas e em especial a azatioprina. A dosagem preconizada é de 1,5-2,5mg/kg/diariamente, de ambas as drogas, per os, durante 4-6 semanas e, então, sugere-se o esquema de redução gradual das medicações. Dos 43 pacientes penfigosos, 23 (53,5%) responderam plenamente ao tratamento exclusivo com a prednisona. Os 20 (46,5%) necessitaram da introdução da azatioprina no protocolo de terapia. Portanto, dentre os 43 animais acompanhados, 37 (86,0%) animais apresentaram controle satisfatório (avaliados pelos proprietários como melhora de 70 a 100%) com as terapias ortodoxas ou heterodoxa.

### REFERÊNCIAS

BALDA, A. C. et al. Pênfigo foliáceo canino: estudo retrospectivo de 43 casos clínicos e terapia (2000-2005). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 8, p. 387-392, 2008.

CISTIA, R. D. **Pênfigo Foliáceo Canino: Relato De Caso**. 2011. 22 p. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais) - Instituto de Pós-Graduação Qualittas – UCB, Campinas, 2011.

GONZALEZ, R. et al. Utilização de Azatioprina no tratamento de Trombocitopenia imunomediada em cão. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 40, p. 199-200, 2003.

GABARDO, C. M.; PIAZERA, R. D. A.; CAVALCANTE, L. **Manual da Farmácia Magistral Veterinária**. 1 ed. Cambé: Segura Artes Gráficas, 2019. 509 p.

PAPICH, M. G. **Papich Handbook of Veterinary Medicine**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2020. 1026 p.

PAPICH, M. G. **Manual Saunders Terapia Veterinária - Pequenos e Grandes Animais**. Tradução: Sílvia M. Spada et. al. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 858 p.

PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. 7ª ed. Stockholm: Pharma Vet., 2011. 4053 p.

VIANA, F. A. B. **Guia Terapêutico Veterinário**. 4 ed. Lagoa Santa: CEM, 2019, 528 p.