

## MICOFENOLATO DE MOFETILA

IMUNOSSUPRESSOR

### FÓRMULA MOLECULAR

$C_{23}H_{31}NO_7$

### PESO MOLECULAR

433,501 g/mol

### CAS

128794-94-5

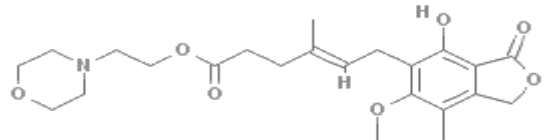
### DCB

00290

### CLASSE

Imunossupressor

### ESTRUTURA QUÍMICA



### INDICAÇÃO

O micofenolato de mofetila é um fármaco imunossupressor, usado para o tratamento de doenças imunomediadas em animais. Pode ser útil no tratamento de cães com IMHA (anemia hemolítica imunomediada), glomerulonefrite, miastenia grave, pênfigo foliar ou doença inflamatória do intestino em cães. Potencialmente útil em gatos, porém, têm pouca informação disponível sobre sua segurança e/ou eficácia.

Embora o micofenolato de mofetila tenha sido sugerido para uso no tratamento da doença inflamatória intestinal em cães, os principais efeitos adversos da droga em cães são gastrite, diarreia e inflamação intestinal. O micofenolato de mofetila também é usado em protocolos anti-rejeição para transplantes de órgãos em animais. Em humanos, embora seja usado "off label" para uma variedade de indicações de doenças auto-imunes, o medicamento só é rotulado para prevenir a rejeição de transplante. Em seres humanos, é usado como substituto da azatioprina, principalmente na imunossupressão de pacientes a serem submetidos a transplantes de fígado ou rim, mas outras utilizações estão sendo exploradas. É associado a corticosteróides e à ciclosporina. Deve ser feito o monitoramento do paciente e exames laboratoriais para se identificar e monitorar sinais de infecções.

### MECANISMO DE AÇÃO

O micofenolato de mofetila (MMF) é um pró-fármaco que deve ser convertido (hidrolisado) *in vivo* em ácido micofenólico (MPA) para ser farmacologicamente ativo. Quando biotransformado o MPA, o micofenolato de mofetila inibe a inosina monofosfato desidrogenase (IMDPH), uma importante enzima para a síntese de novo de purinas nas células imunes, principalmente linfócitos T e B ativados, que são bastante dependentes da síntese de nucleotídeos. Assim, o micofenolato é eficaz na supressão da proliferação linfocitária e reduz a síntese de anticorpos. Através dos seus efeitos, o MPA pode inibir o recrutamento de leucócitos para locais inflamatórios e tecidos alotransplantes.

### FARMACOCINÉTICA

Após a administração oral, o micofenolato de mofetila é absorvido, mas estudos limitados de biodisponibilidade em cães demonstraram uma ampla variação entre pacientes e interdose. Um estudo feito em um único cão mostrou biodisponibilidades de 54%, 65% e 87% após doses de 10, 15 e 20 mg/kg de micofenolato de mofetila quando administrados. Após a absorção, o micofenolato de mofetila é rapidamente hidrolisado em ácido micofenólico. Num estudo em cães comparando os parâmetros farmacocinéticos do ácido micofenólico (MPA) com os seus efeitos farmacodinâmicos na atividade da inosina monofosfato desidrogenase em linfócitos, o volume de distribuição no estado estacionário foi de aproximadamente 5 L/kg, mas há variabilidade entre pacientes ( $\pm 4,5$ ). A meia vida do micofenolato de mofetila em cães é de apenas 45

## MICOFENOLATO DE MOFETILA

minutos, porém, o seu metabólito (MPA) persiste por mais tempo, cerca de 8 horas. O ácido micofenólico é excretado principalmente na urina, ambos inalterados (aproximadamente 5%) e como o metabólito glucuronídeo (aproximadamente 90%). Neste estudo, os autores concluíram que o perfil farmacocinético/farmacodinâmico do MMF em cães sugere que um esquema de dosagem a cada 8 horas seria necessário para a otimização da eficácia imunossupressora.

O micofenolato de mofetila ocorre como um pó cristalino branco ou quase branco; é praticamente insolúvel em água, fracamente solúvel em etanol, muito solúvel em acetona e solúvel em metanol.

### EFEITOS ADVERSOS

Os principais efeitos adversos relatados em cães até o momento incluem diarreia, vômitos, anorexia, letargia/atividade reduzida, fraqueza muscular, leucopenia, aumento da ocorrência e severidade de infecções, linfopenia e aumento das taxas de infecções dérmicas. Por causa das ações imunossupressoras do medicamento, o aumento da taxa de infecção sistêmica e malignidade é possível.

### CONTRAINDICAÇÕES

O micofenolato é um potente medicamento imunossupressor e pode aumentar a suscetibilidade a infecções. Não use em pacientes com reações documentadas de hipersensibilidade ao micofenolato. Pacientes com disfunção renal grave podem necessitar de ajuste de dose. Utilizar com cautela em gatos. Não usar em gestantes e lactantes.

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Aciclovir: Aumento das concentrações séricas de aciclovir e do glucuronídeo fenólico do ácido micofenólico.

Antiácidos (contendo alumínio ou magnésio): Diminuição da absorção de micofenolato; Dosagem separada por pelo menos 2 horas.

Aspirina (ou outros salicilatos): Concentrações potencialmente aumentadas de ácido micofenólico livre.

Azatioprina: Aumento do risco de supressão da medula óssea.

Ferro (oral): Diminuição da absorção de micofenolato; Dosagem separada por pelo menos 2 horas.

Probenecid: Potenciais níveis séricos aumentados de ácido micofenólico e glucuronídeo fenólico do ácido micofenólico.

Vacinas (vírus vivo): Pode ser menos eficaz; evitar o uso.

### DOSES

**CÃES:** Anemia Hemolítica Imunomediada (IMHA): 12 - 17 mg/kg, via oral, a cada 24 horas ou dividido em duas vezes ao dia. Administrado com prednisolona (2 mg/kg a cada 12-24h). Os cães também receberam ranitidina e sucralfato no estudo.

Tratamento adjuvante da Glomerulonefrite: 10 - 20 mg/kg, via oral, a cada 12 horas.

Pênfigo Foliáceo: 22 - 39 mg/kg/dia, via oral, dividido em 3 doses.

Outras indicações: 10 - 20mg/kg, via oral, a cada 12-24 horas.

**GATOS:** Anemia Hemolítica Imunomediada (IMHA): 10 mg/kg, via oral, a cada 12 horas.

**NOTA:** De preferência, administrar com o estômago vazio; se ocorrer vômito ou falta de apetite, administre alimentos e observar se ocorre melhora. Se a diarreia persistir ou for grave, entre em contato com o veterinário.

## MICOFENOLATO DE MOFETILA

### FARMACOTÉCNICA

#### Sugestão de excipientes:

**Cápsula:** Lauril sulfato de sódio 1%, aerosil 0,2%, amido 25-50%, celulose microcristalina 65,8-40,8%, glicolato na amido 8%.

**Suspensão:** Micofenolato de mofetila, suspensão em meio ácido qsp.

**Xarope:** Dosagem do ativo conforme prescrição médica veterinária, veículo qsp. Pode ser usado para melhor palatabilidade.

**Biscoito:** Biscovet®

**Pasta:** Pastavet®

#### Conservação do produto manipulado:

**Cápsula:** Conservar em local seco e fresco, preferencialmente entre 15 à 30°C, ao abrigo da luz direta.

**Suspensão:** Deve ser acondicionado em frasco de vidro ou PET âmbar. Temperatura ambiente controlada. Estável por 28 dias em temperatura de 25 – 37°C, conforme estudo citado abaixo.

**Xarope:** estável por 121 dias (conforme livro Manual Saunders).

**Observação:** é mais estável em pH baixo (< 4).

### MODO DE CONSERVAÇÃO

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

### REVISÃO DE LITERATURA

#### VEIGAS et al., 2015

A glomeruloesclerose segmentar e focal é uma causa comum da síndrome nefrótica. Em casos de resistência a esteroides e ciclosporina, várias alternativas têm sido sugeridas. Vários estudos em transplantes de órgãos mostraram que a associação de ciclosporina e micofenolato de mofetil tem um efeito imunossupressor sinérgico. Conclusão: A terapia combinada com ciclosporina e micofenolato de mofetil parece ser eficaz e segura no tratamento da glomeruloesclerose segmentar e focal idiopática resistente a esteroides e ciclosporina.

#### GORENSTEIN, 2018

A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é o distúrbio imunológico de maior prevalência em cães. Caracteriza-se como uma hipersensibilidade do tipo II, que leva a destruição prematura de hemácias. O tratamento é direcionado a supressão da resposta imune, sendo os corticosteroides e outros imunossupressores, tais como ciclosporina e micofenolato de mofetila, os fármacos de predileção. Objetivou-se com esta pesquisa esclarecer se há alteração do risco trombótico após o início da terapia imunossupressora com micofenolato de mofetila por meio da tromboelastometria em animais com AHIM primária e secundária a E.canis. Nas condições em que foi realizado o presente estudo, é possível concluir que não há diminuição do risco trombótico entre os animais tratados com micofenolato de mofetila.

#### SHUMAKER, 2017

As dermatoses imunomediadas são doenças raras em cães e gatos e podem ser subdivididas nas categorias autoimune e imunomediada. Em muitas doenças imunossupressoras, são necessárias terapias adjuvantes para permitir que a dose de glicocorticoide seja reduzida a um nível que minimize os efeitos colaterais adversos. Entre os medicamentos adjuvantes mais frequentemente utilizados estão a azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetila, ciclofosfamida e clorambucil.

## MICOFENOLATO DE MOFETILA

### VENKATARAMANAN, 1998

As suspensões de micofenolato de mofetila foram estáveis (conforme determinado pela presença de  $\geq 90\%$  da quantidade rotulada) a 45 graus Celsius por pelo menos 11 dias, a 37 graus Celsius por pelo menos 28 dias, a 25 graus Celsius por pelo menos 28 dias e a 5 graus Celsius por pelo menos 210 dias. A suspensão também foi fisicamente estável a 5 graus Celsius durante todo o período de teste.

### REFERÊNCIAS

ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária: Consulta Rápida**. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. 569 p.

GORENSTEIN, T. G. **Risco trombótico em cães com anemia hemolítica imunomediada primária e secundária a *E. canis* sob tratamento com micofenolato de mofetila**. 2018. 79 p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2018.

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.

SHUMAKER, A. Dermatologia canina: doença cutânea autoimune. **Portal Vet** - Royal Canin Brasil. 2017. Disponível em: <<https://portalvet.royalcanin.com.br/saude-e-nutricao/dermatologia/doenca-cutanea-autoimune-em-caes/>>. Acesso em: jan. 2017.

VENKATARAMANAN, R. et al. Stability of mycophenolate mofetil as an extemporaneous suspension. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 32, n. 7-8, p. 755-757, 1998.

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

VIEGAS, M. et al. Association of cyclosporine and mycophenolate mofetil in the treatment of steroid and cyclosporine resistant focal segmental glomerulosclerosis. **Portuguese Journal of Nephrology and Hypertension**, v. 29, n. 1, p. 78-84, 2015.