

MICOFENOLATO DE MOFETILA Ações terapêuticas.
Imunossupressor.

MICOFENOLATO DE MOFETILA Propriedades.

Trata-se de um agente imunossupressor empregado na profilaxia e no tratamento da rejeição de órgãos resistentes em pacientes submetidos a alotransplante renal. Seu mecanismo de ação deve-se ao efeito inibidor da enzima inosinomonofosfato-desidrogenase (IMPDH). O micofenolato é empregado na forma de mofetil e sempre é indicado em associação com corticosteróides e ciclosporina.

MICOFENOLATO DE MOFETILA Posologia.

Dose para a profilaxia da rejeição: a dose inicial deve ser administrada por via oral, dentro das 72 horas seguintes ao transplante.

Recomenda-se uma dose de 1 grama, duas vezes ao dia (dose diária de 2 gramas) nos transplantados renais. Apesar de que em ensaios clínicos uma dose de 1,5g duas vezes ao dia (dose diária de 3 gramas) foi segura e eficaz, não foi possível demonstrar qualquer vantagem quanto a sua eficácia. Nos pacientes tratados com 2 gramas diários, o perfil toxicológico global era melhor do que naqueles tratados com 3 gramas diários. O micofenolato deve ser utilizado juntamente com ciclosporina e corticosteróides. Dose para o tratamento da rejeição resistente: nos ensaios clínicos, utilizou-se uma dose de 1,5 grama duas vezes ao dia (dose diária 3 gramas) para o tratamento inicial da rejeição resistente e para o tratamento de manutenção. Assim, é esta dose recomendada para estes pacientes. O micofenolato deve ser utilizado com ciclosporina e corticosteróides. Regimes posológicos especiais: em caso de neutropenia (contagens absolutas de neutrófilos $< 1,3$ por $10^3/l$), sua administração deve ser interrompida ou a dose deve ser reduzida. Uso em pacientes com insuficiência renal grave: em pacientes com comprometimento renal crônico grave (filtração glomerular $< 25ml/min$ por $1,73m^2$), devem evitar-se doses superiores a 1 grama duas vezes ao dia fora do período imediatamente posterior ao transplante. Estes pacientes devem ser observados cuidadosamente. Não são necessários ajustes posológicos em pacientes com deficiência funcional do órgão transplantado no pós-operatório. Uso em crianças: não se estabeleceu a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos. Os dados farmacocinéticos sobre transplantes renais disponíveis em pediatria são muitos limitados. MICOFENOLATO DE MOFETILA Superdosagem. Até o momento não há descrição de qualquer caso de superdose com micofenolato-mofetil em seres humanos. O MPA não pode ser removido através de hemodiálise. Não obstante, quando as

concentrações plasmáticas de MPAG são altas (> 100mg/ml), pequenas quantidades deste ácido são removidas. O MPA pode ser extraído por aumento da eliminação do fármaco com o emprego de seqüestramentos de ácidos biliares, como a colestiramina.

MICOFENOLATO DE MOFETILA Reações adversas.

O perfil toxicológico associado ao emprego de fármacos imunossupressores é freqüentemente difícil de ser estabelecido, devido à presença de uma doença subjacente e ao uso simultâneo de muitos outros medicamentos. As principais reações adversas relatadas foram diarreia, leucopenia, vômitos, cefaléias, astenia e artromialgias.

MICOFENOLATO DE MOFETILA Precauções.

Igualmente a qualquer tratamento imunossupressor com associações de fármacos, os pacientes que recebem micofenolato como parte de um regime imunossupressor apresentam maior risco de linfomas e outras doenças malignas especialmente na pele. O risco parece estar mais relacionado com a intensidade e a duração da imunossupressão do que com o uso de um fármaco em particular. A supressão excessiva do sistema imunitário pode acarretar também aumento da vulnerabilidade a infecções. Gravidez e lactação: há relatos de efeitos adversos no desenvolvimento fetal (inclusive má-formações) quando este fármaco foi administrado a ratas e coelhas prenhes durante a organogênese. Apesar da inexistência de estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, o micofenolato somente deve ser utilizado durante a gestação se os benefícios esperados forem maiores do que o risco potencial para o feto.

MICOFENOLATO DE MOFETILA Interações.

Aciclovir: observaram-se concentrações plasmáticas do glicuronídeo fenólico do ácido micofenólico (MPAG) e aciclovir mais altas após a administração do micofenolato-mofetil com aciclovir do que com qualquer destes fármacos separadamente. Dado que as concentrações plasmáticas de MPAG e aciclovir aumentam quando a função renal está comprometida, existe a possibilidade de que os dois fármacos compitam entre si pela secreção tubular e, conseqüentemente a concentração de ambos eleve-se ainda mais. Antiácidos contendo hidróxido de magnésio e alumínio: a absorção do micofenolato-mofetil sofre diminuição pela administração juntamente com antiácidos. Colestiramina: após administração de uma dose única de 1,5g de micofenolato-mofetil em indivíduos sadios tratados previamente com 4g de colestiramina 3 vezes ao dia durante 4 dias, a área sob a curva (AUC) em gráfico

concentração x tempo micofenólico (MPA, o metabólito ativo do micofenolato-mofetil) mostrou-se reduzida em cerca de 40%. Ciclosporina A: a farmacocinética da ciclosporina A não sofreu variações sob influência do micofenolato-mofetil. Ganciclovir: não se observou nenhuma interação farmacocinética entre o micofenolato-mofetil e o ganciclovir intravenoso. Anovulatórios orais: não se observou nenhuma interação farmacocinética entre o micofenolato-mofetil e a associação de noretisterona (1mg) e etinilestradiol (35mg). Este estudo de dose única deixa clara a ausência de interações farmacocinéticas importantes, porém não permite descartar a possibilidade da ocorrência de modificações farmacocinéticas dos anovulatórios orais em tratamento de longa duração com o micofenolato, o que poderia influir adversamente na eficácia dos contraceptivos. Trimetoprima/sulfametoxazol: não se observou nenhum efeito sobre a biodisponibilidade do MPA. Outras interações: a administração conjunta de probenecida e micofenolato-mofetil em macacos eleva ao triplo o valor da AUC do MPAG. Conseqüentemente, outros fármacos que sofrem secreção tubular renal podem competir com o MPAG e assim provocar aumento das concentrações plasmáticas de MPAG ou do outro fármaco sujeito a secreção tubular.

MICOFENOLATO DE MOFETILA Contraindicações.

Hipersensibilidade ao micofenolato-mofetil ou ao ácido micofenólico.