

TERAPIAS IMUNOLÓGICAS ENVOLVENDO O USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NA REJEIÇÃO DE TRANSPLANTES RENAIIS

Immunological therapies involving the use of monoclonal antibodies in renal transplant rejection

Francisca Lourenço de Oliveira, Kelly Mayne de Oliveira Gonçalves, Elaine Cristina Berro, Leila Aidar Ugrinovich, Patricia Ucelli Simioni

RESUMO

O rim é um órgão de extrema importância, sendo responsável pela excreção de substâncias indesejáveis para o organismo. Quando há falha ou injúria desse órgão, seja por infecções e/ou patologias, pode ocorrer perda da capacidade funcional, com necessidade de hemodiálise. Em casos mais graves, é priorizada a realização de transplante. O tipo de enxerto mais realizado é o alogênico, feito entre indivíduos da mesma espécie; embora haja compatibilidade parcial entre receptor e doador, há riscos e casos de rejeição. Nesses casos, o uso de imunossuppressores é imprescindível, envolvendo o uso de terapias convencionais e terapias biológicas. Dessa forma, as terapias biológicas vêm se tornando um tratamento alternativo para diversos pacientes, e a utilização de anticorpos monoclonais mostra-se promissora, com possível diminuição na dose dos imunossuppressores e redução de efeitos colaterais severos. No mercado, atualmente, Muromonabe, Basiliximabe e Alentuzumabe são utilizados como terapia para transplantados renais. A diminuição significativa de rejeição nos transplantados renais está associada, em parte, a esses tratamentos biológicos.

Descritores: Transplante, Antígenos, Imunossuppressores, Anticorpos Monoclonais.

Institution:

Departamento de Biomedicina, Faculdade de Americana, Americana-SP, Brasil.

Correspondence:

Patricia Ucelli Simioni
E-mail: patriciasimioni@fam.br

<https://doi.org/10.53855/bjt.v24i1.006>

Recebido em: 18/03/2020

Aceito em: 19/10/2020

INTRODUÇÃO

Em diversos casos clínicos, pacientes com patologias renais progridem para a insuficiência renal e são submetidos a terapias para a preservação do órgão ou outras medidas para sua substituição funcional, como a hemodiálise.¹ Por tratar-se de um tratamento paliativo, acaba causando desconforto e interfere na qualidade de vida do paciente. O transplante de rim, por sua vez, é o mais recomendável, em algumas situações. Devido à escassez de doadores e à dificuldade de compatibilidade, a espera tem se mostrado cada vez mais alta, aumentando a quantidade de indivíduos em hemodiálise.^{1,2}

Diversos indivíduos buscam o transplante como medida efetiva, porém para que isso ocorra, a compatibilidade entre o doador e o receptor faz-se essencial. É também imprescindível a realização de testes, como tipagem do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) e ABO, a fim de evitar o alorreconhecimento. Quanto maior a semelhança genética, menor será o risco de recusa do órgão. Por essa razão, os transplantes alogênicos possuem maior índice de rejeição entre indivíduos da mesma espécie.³

A rejeição é classificada entre hiperaguda, aguda e crônica e ocorre pelo reconhecimento do tecido renal pelo sistema imunológico, que por sua vez gera resposta imune contra o órgão.² Em caso de resposta humoral, ocorre a sensibilização de anticorpos que, ao reconhecer a estrutura como do órgão estranho, leva à ativação do sistema complemento. A resposta celular também contribui para a rejeição, devido à apresentação das estruturas desse órgão ao linfócito T, que o reconhecerá e iniciará uma resposta efetora.^{2,4}

Enxertos alogênicos, com relação de compatibilidade alta entre o doador-receptor, estarão sujeitos a rejeição. Assim, é indispensável o monitoramento do paciente transplantado, com uso de imunossuppressores.

Entretanto, com o avanço do desenvolvimento de biofármacos, as terapias biológicas vêm se tornando um tratamento alternativo para diversos pacientes; a utilização de anticorpos monoclonais mostra-se cada vez mais específica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão literária, através da busca de trabalhos de autores nacionais e internacionais, publicações de artigos e revistas científicas. Sites utilizados para a busca: Scielo, Pubmed, Google acadêmico entre outros. Foram destacados os principais anticorpos monoclonais utilizados na terapia contra a rejeição de transplante renal.

Os dados literários utilizados foram artigos experimentais e revisões, no período de 2012 a 2018.

RESULTADOS

• Muromonabe-CD3

O Muromonabe é um anticorpo monoclonal tipo IgG2a murino, isto é, produzido a partir de camundongos. Foi o primeiro utilizado na terapêutica com humanos e é uma das principais drogas de escolha para o tratamento da rejeição de enxertos tipo aguda.⁵

Os linfócitos T que são capazes de reconhecer moléculas estranhas ao organismo, quando identificam um antígeno não próprio, esses se ativam e expressam em sua superfície a molécula co-estimulatória CD3, responsável pela proliferação de linfócitos T efetores. Essas células irão interagir com seu alvo e realizar suas funções citotóxicas. O Muromonabe interage com regiões específicas da célula e atua inibindo a função do complexo CD3, impedindo-as de proliferar e, conseqüentemente, levando à depleção dos linfócitos, diminuindo significativamente seu número.⁶

O Muromonabe foi o primeiro dos anticorpos murinos a ser utilizado na terapêutica humana. Em 1985, foi aceito pelo Food and Drug Administration (FDA) como uma droga que poderia ser utilizada para o tratamento de rejeição de aloenxertos. Além da aplicação em órgãos sólidos, ele também é administrado em pacientes que passaram pela cirurgia de transplante de medula óssea. Esse medicamento é, portanto, preceituado para todos os transplantes com essas condições.^{7,8}

Alguns efeitos adversos, entretanto, podem ser bastante relevantes. Nas primeiras doses da medicação, os pacientes podem apresentar síndrome aguda temporária chamada Síndrome da liberação de citocinas, correlacionada à liberação de citocinas pelas células que foram ativadas. Os sinais clínicos incluem indisposição parecida com uma gripe temporária, febre, dores de cabeça, náuseas e vômito, dores abdominais, reações musculares ou dermatológicas, problemas respiratórios, edema pulmonar. As reações de hipersensibilidade também podem acontecer, portanto, há necessidade da realização de exames que indiquem se o paciente é apto ou não à sua utilização.^{8,9}

A imunossupressão provocada pode elevar a ocorrência de infecções, uma vez que o sistema imune está sendo suprimido. O indivíduo que faz o uso do Muromonabe deve ser avaliado criteriosamente em casos de sinais que apontem possíveis infecções bacterianas ou virais. Esses pacientes devem ser submetidos a exames, para que se verifique o nível e se é necessária a suspensão do medicamento. Alguns microrganismos oportunistas: vírus da herpes (HSV), citomegalovírus (CMV), Epstein-Barr (EBV), e fungos.⁹

• Basiliximabe

Entre os anticorpos monoclonais utilizados na terapia pós-transplantaria renal, está o Basiliximabe, do tipo quimérico, sendo composto por moléculas murínicas e humanizadas, atuando por meio de competição com a Interleucina-2 (IL-2), devido à alta afinidade pelo receptor.¹⁰

Esse é um dos AM mais indicados, pois além de apresentar ação isolada, pode ser usado em conjunto com ciclosporina e prednisona. Ele potencializa a ação e ajuda a reduzir os efeitos adversos ocasionados por esses imunossupressores. A combinação promove a prevenção de casos de rejeição, do tipo aguda, do rim transplantado.^{11,12}

Em 1999, o fármaco foi aprovado, com o intuito de prevenir rejeição de transplantes renais. O seu alvo é a modulação dos efeitos dos linfócitos T, tendo demonstrado redução de rejeição, de quase 38%, ao ser comparado com o placebo, mostrando a efetividade da terapia com baixos efeitos adversos.¹³

O Basiliximabe age de forma competitiva, impedindo a ligação da IL-2 com seu receptor CD25. A interleucina-2, ao ligar-se aos receptores localizados nos linfócitos T, promove sua expansão clonal, aumentando o número de células efectoras, diminuindo, assim, os linfócitos T.^{10,14}

A posologia indicada é de duas doses de 20 mg, sendo a dose inicial realizada no dia do transplante e a segunda dose, após quatro dias. Essa aplicação mostrou êxito para redução do alorreconhecimento na fase aguda, período mais agravante para ocorrer um processo de rejeição.¹⁵

Basiliximabe apresentou a mesma eficácia que o policlonal globulina anti-timocítica equina (ATG) e o inibidor de IL-2 Daclizumabe em estudos, porém apresentou-se mais eficaz que o Muromonabe CD3, mostrando-se capaz de dispensar o uso de corticosteroides na terapia.¹⁶

Em uso livre, não apresenta efeitos colaterais significativos, comparado com os imunossupressores convencionais. Porém, podem ocorrer alguns problemas gastrointestinais, dor abdominal, vômito, pressão baixa, dor de cabeça, tonturas, insônia, formigamentos, hiperglicemia, entre outros. Esses efeitos adversos podem estar relacionados ao uso conjunto com outro imunossupressor, em uso por longa data.¹⁷

• Alemzutumabe

Alemzutumabe também pertence à classe de anticorpos monoclonais humanizados. Esse fármaco apresenta seu mecanismo direcionado ao antígeno CD-52; essas proteínas são encontradas na superfície de linfócitos e algumas outras células encontradas no sistema imune.¹⁸

A interação entre o Alemzutumabe com o antígeno provoca a depleção das células, entretanto, apesar do medicamento mostrar-se um potente imunossupressor, para evitar casos de rejeição aguda, reduz significativamente a contagem de leucócitos.¹⁹

O medicamento vem armazenado em uma ampola de 30 mg, sendo administrado em dose única, após 24 horas do transplante; depois, o tratamento é seguido com terapia de manutenção, que envolve a interação de outros imunossupressores convencionais.^{18,20}

No entanto, anticorpos monoclonais estão sendo utilizados para a substituição de imunossupressores convencionais ou para a sinergia entre eles, sendo que a utilização do Alemzutumabe e outros monoclonais não exclui por completo a terapia com os glicocorticoides, pois, a probabilidade de rejeição do órgão é maior quando ocorre a retirada dos glicocorticoides tardiamente.²¹

Contudo, no estudo realizado pelo Hanaway et al. (2011), foi compreendido que a retirada dos glicocorticoides no começo da terapia não se mostra tão prejudicial ao paciente. Além disso, durante os estudos, o alemzutumabe apresentou menos índices de rejeição aguda em pacientes de baixo risco ao ser comparado com a timoglobulina, anticorpo policlonal, e Basiliximabe, inibidor de IL-2.²¹

O Alemzutumabe também é utilizado para outros tratamentos, como esclerose múltipla e artrite reumatoide. Contudo, seus efeitos colaterais estão mais presentes no rim.²² Seus efeitos adversos envolvem ataques imunomediados, causando doenças autoimunes, como anemia hemolítica, hipertireoidismo, púrpura trombocitopênica imunológica entre outras.¹⁹⁻²²

Apesar dos efeitos colaterais apresentarem grande riscos, o alemzutumabe mostra-se um dos anticorpos monoclonais mais eficientes para o tratamento de rejeição renal, tanto para pacientes de baixo como alto risco. Diferentes dos outros anticorpos monoclonais, o Alemzutumabe não apresenta grandes índices de infecções.^{21,22}

• Daclizumabe

O anticorpo humanizado Daclizumabe foi aprovado, em 1997, pela FDA (Food and Drug Administration), como sendo um medicamento para a terapia da rejeição de aloenxertos; entretanto, foi retirado do mercado, em meados de 2009. Em 2016, nova versão foi aprovada para ser introduzida na profilaxia de algumas doenças autoimunes, bem como na rejeição de transplantes mediados por células T.²²

É uma droga cujo mecanismo de ação baseia-se em sua efetiva ligação e afinidade a subunidades alfa de forma competitiva (Tac/CD25), sendo esses receptores da interleucina 2 presentes em células T. Ao evitar a expansão clonal de linfócitos T, impede sua propagação e, conseqüentemente, a rejeição, que são por elas mediadas.⁶

Os efeitos adversos destacados são problemas hepáticos e do trato respiratório superior, bem como infecções recorrentes, como urinária, e problemas cutâneos.⁶

Apesar de seu promissor mecanismo e efetividade alta em diversos casos, mais uma vez, o medicamento foi removido do mercado de forma voluntária, em março de 2018, devido à observação do perfil de reações adversas à medicação; diversos distúrbios inflamatórios cerebrais graves foram reportados ao redor do mundo, fazendo com que seu fabricante optasse por sua retirada.²³

Similar aos outros anticorpos monoclonais citados, o Daclizumabe foi comparado ao policlonal Timoglobulina. Entretanto, o anti-CD25 mostrou-se inferior em pacientes de alto-risco, diferente do Alemtuzumabe, que se apresentou superior ao policlonal, com menores índices de rejeição.^{21,24}

Apesar de não apresentar o mesmo potencial dos outros monoclonais e da Timoglobulina, ele, ainda, se torna uma opção, pelo fato de apresentar menos efeitos colaterais, dependendo da condição do paciente; isso é determinante.²⁵

O Dacilzumabe, por atuar como um inibidor de IL-2 indiretamente, através da CD-25, não apresenta a capacidade de depleção de linfócitos, sendo, então, ótima terapia, visando também a diminuição de infecções, evento adverso ocasionado por diversos imunossupressores e monoclonais.²⁶

Como os outros anticorpos monoclonais, é importante sua indução em conjunto com os imunossupressores convencionais; dessa forma, seu uso permite a diminuição da dose dos imunossupressores, diminuindo os efeitos colaterais e a toxicidade.^{26,27}

DISCUSSÃO

Devido ao agravamento das patologias renais, decorrentes da destruição do parênquima e de outros tecidos do órgão, que ocasionam a perda funcional deste, muitos pacientes são submetidos ao transplante renal.^{28,29}

Após o indivíduo submeter-se ao transplante, faz-se necessária a adesão de terapias imunossupressoras, atuando na redução da ação do sistema imunológico, decorrente da sensibilização de anticorpos e ataque das células T direcionadas ao tecido transplantado.³⁰

Atualmente, as terapias convencionais baseiam-se no tratamento com a classe de inibidores de calcineurina, fármaco responsável pela inibição da proteína calcineurina.³¹ Essa proteína está presente em diversas células do sistema imunológico, e, quando induzida,

age transcrevendo fatores de inflamação, como as interleucinas.³²

Um dos mecanismos dos glicocorticoides, potente anti-inflamatório, utilizado para outras diversas doenças, é a transrepressão, que atua juntamente com seus receptores, ligando-se a fatores transcripcionais, como proteína ativadora 1 e NF-KB, impossibilitando-os de realizar suas funções. Por fim a produção de citocinas pró-inflamatórias é diminuída.^{33,34}

Outro fármaco utilizado na terapia convencional são os inibidores de síntese de nucleotídeos. O mecanismo não é completamente elucidado, mas acredita-se que a inibição da síntese dessas purinas cause interferência na proteína guanosina trifosfato, Rac1, que apresenta ligação na ativação da via CD28.³⁵

Esses imunossupressores convencionais apresentam diversos efeitos colaterais, desde a tolerância à neurotoxicidade dos medicamentos. Além disso, os glicocorticoides, após uso prolongado, provoca dependência no paciente, e assim, sua retirada, muitas vezes, não é recomendável.^{33,36,37}

Os pacientes tornam-se reféns desse tipo de tratamento, entretanto, devido aos efeitos colaterais provocados por esses imunossupressores, faz-se necessária a busca de novas terapias para os pacientes, visando diminuir os efeitos adversos e aumentar a especificidade do fármaco para o seu sítio de ligação.³²

As terapias alternativas voltaram-se para o uso de anticorpos monoclonais para o tratamento, visto que essas moléculas se mostram mais específicas. Os anticorpos monoclonais caracterizam-se em três classes: Murinos, quiméricos e humanizados.³⁷

Como mencionado no corpo deste artigo, os anticorpos monoclonais mostraram-se mais específicos ao serem comparados com imunossupressores convencionais. Além disso, o uso de forma combinada possibilita um aumento terapêutico das drogas; a atuação de forma sinérgica também promove a diminuição dos efeitos colaterais, visto que há a diminuição da dose medicamentosa dos imunossupressores convencionais, responsáveis por grande parte dos efeitos adversos.¹⁹

CONCLUSÃO

Devido ao grande aumento de pacientes em hemodiálise e aos casos de insuficiência renal crônica, há necessidade de uma medida definitiva para tratamento, sendo o transplante renal a melhor opção; contudo as reações adversas ligadas a ele são inúmeras, evidenciando a necessidade de conhecer as drogas utilizadas e seus respectivos mecanismos.

Apesar do aumento da demanda dos transplantes, há escassez de doadores compatíveis; além disso, pacientes pós-transplantados ainda estão sujeitos a sofrer a rejeição do órgão.

Os imunossupressores disponíveis no mercado hoje apresentam diversos efeitos colaterais, e mesmo com a sua utilização, os pacientes podem estar sujeitos à rejeição do órgão em questão; por conta desses fatores, a indução de terapias biológicas é uma esperança para esses pacientes.

Os anticorpos monoclonais vêm se mostrando cada vez mais promissores. Além da dose única utilizada após a realização do enxerto, há a combinação com imunossupressores convencionais através de uma terapia de manutenção.

A interação dos monoclonais permite diminuição na dose dos imunossupressores, sendo importante para minimizar os efeitos colaterais severos ocasionados pelos mesmos.

No mercado atualmente os mais utilizados para transplante renal são: Muromonabe, Basiliximabe e Alentuzumabe, sendo que o último deles, o Daclizumabe, foi retirado do mercado, não sendo mais utilizado como terapia.

Graças às terapias biológicas, houve grande diminuição de rejeição nos transplantados renais, tanto em pacientes de baixo risco como de alto risco, além da diminuição dos efeitos adversos e casos de infecções.

Esse tratamento alternativo proporciona maior qualidade de vida ao paciente, diminuindo deveras as chances de alorreconhecimento e posterior rejeição.

ABSTRACT

The kidney is an extremely important organ, whose main activity is blood filtration, being responsible for the excretion of undesirable substances in the body. Whenever there is a failure or injury in this organ either due to infections and/or pathologies, loss of functional capacity may occur, requiring hemodialysis. In more severe cases, transplantation is prioritized. The most common type of graft is allogeneic performed between individuals of the same species, and although there is partial compatibility between the recipient and the donor, there are risks and cases of rejection; so the use of immunosuppressants is essential, involving the use of both conventional and biological therapies. Thus, biological therapies are becoming an alternative treatment for several patients, and the use of monoclonal antibodies is promising, with possible reduction in the dose of immunosuppressant, and reduction of severe side effects. On the market, Muromonab, Basiliximab and Alentuzumab are currently used as therapy in kidney transplanted recipients. The significant decrease in rejection in kidney transplant recipients is partly associated with these biological treatments.

Keywords: Transplantation; Antigens; Immunosuppressive Agents; Monoclonal Antibodies.

REFERÊNCIAS

1. Cintra V, Sanna M. Transformações na administração da enfermagem no suporte aos transplantes no Brasil. *Revista de Brasileira de Enfermagem*. jan./fev. 2005;58(1):78-81. Acesso em: 18 ago. 2018. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/html/2670/267019630015/>>.
2. Unesp, Instituto Biociência. *Imunologia dos transplantes*. Disponível em: <http://www.ibb.unesp.br/home/departamentos/microbiologiaeimmunologia/transplantes_texto.pdf>. Acesso em: 18 ago. 2018.
3. Macedo JL. As regras do jogo da morte encefálica. *Revista de antropologia de São Paulo*. 2016(ago);59(2): 35-58. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/ra/article/view/121932/120080>>. Acesso em: 18 ago. 2018.
4. Ministério da Saúde. Sistema nacional de doação e transplante de órgãos. Disponível em: <<http://portalm.saude.gov.br/acoes-e-programas/doacao-transplantes-de-orgaos>>. Acesso em: 19 ago. 2018.

5. Coelho JTA. Anticorpos monoclonais. 2014. Tese de Doutorado. [sn]. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4874/1/PPG_21755.pdf> acesso em 19 de março de 2019.
6. Orthoclone Okt3. Janseen – Cilag Pharmaceuticals LTDA Bulasmed. 2014 Disponível em: <<https://www.bulas.med.br/p/substancias/substancia/bula/6571/orthoclone+okt3.htm>>acesso em 19 mar. 2019
7. Del Debbio CB, Tonn LM, Secoli SR. Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura. *Revista Gaúcha de Enfermagem* 2007;28(1):133-42.
8. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmit AG, Abeywickrama K, Souillou JP. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft. *The Lancet*. 1997(Oct);350(9086):1193-8. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)09278-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)09278-7). Acesso em 23 mar. 2019.
9. Thibault G, Paintaud G, Legendre C, Merville P, Coulon M, Chasseuil E. CD25 blockade in kidney transplant patients randomized to standard-dose or high-dose basiliximab with cyclosporine, or high-dose basiliximab in a calcineurin inhibitor-free regimen. *Transpl Int*. 2015(Oct);29(2):184-95. Disponível em: 10.1111/tri.12688. Acesso em 23 mar. 2019.
10. Robertson AD, Li C, Hammond DA, Dickey TA. Incidence of Acute Kidney Injury Among Patients Receiving the Combination of Vancomycin with Piperacillin-Tazobactam or Meropenem. *Pharmacotherapy*. 2016;36(7):823-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/phar.2179>. Acesso em 23 mar. 2019.
11. Nga HS, Garcia PD, Contti M, Takase HM, Carvalho MFC, Andrade LGM. Diferentes esquemas de indução para transplante renal com doador vivo. *J Bras Nefrol*. 2015;37(2):206-11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20150033>. Acesso em 23 mar. 2019.
12. Scutti JAB. Fundamentos da imunologia: Imunologia dos transplantes. São Paulo: Rideel. 2016;1:271-80 p.
13. Tinoco GA, Bermúdez DR, Echeverri CV. Inmunosupresores y principales complicaciones em el trasplante renal pediátrico. *Iatreia. Medellín*. 2017(jan-mar);30(1): 56-66. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.iatreia>. Acesso em 23 mar. 2019.
14. Chapman TM, Keating GM. Basiliximab A Review of its Use as Induction Therapy in Renal Transplantation. *G.M. Drugs*. 2003;63:2803. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363240-00009>. Acesso em 24 mar. 2019
15. Ministério da Saúde. Consulta pública nº 7, de 24 de julho de 2008. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvsm/sau delegis/sas/2008/cop0007_24_07_2008.html>. Acesso em: 24 mar. 2019.
16. Sampaio ELM, Freitas TVS, Galante NZ, Park SI, Harada KM, Haolla FAB et al. Terapia de indução com alemtuzumabe em receptores de transplante renal. *J. Bras. Nefrol*. São Paulo. 2010(Jan/Mar);32(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002010000100015>. Acesso em 23 abril 2019.
17. Demeter J, Buck B, Zimmerman A, Mitro G, Rees M, Ortiz J.. Alemtuzumab Induction Reduces Early Rejection in Female Renal Allograft Recipients: A Single Center Study. *Exp Clin Transplant*. 2018(Jan);1(1). Disponível em: doi: 10.6002/ect.2017.0225. Acesso em 23 abril 2019
18. Zheng JMD; Song, WMS. Alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction therapies in kidney transplantation patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2017(Jul);96(28):7151.
19. Sprangers B, Decoo D, Dive D, Lysandropoulos A, Bovy C. Management of adverse renal events related to alemtuzumab treatment in multiple sclerosis: a Belgian consensus. *Acta Neurol Belg*. 2018;118(2):143–51. Published online 2017 Nov 30. doi: 10.1007/s13760-017-0864-x. Acesso em 23 abril 2019.
20. KIM A P, Baker D E. Formylary Drug Reviews Daclizumab. *Hosp Pharm*, Washington, 2016(dez);51(11):928-39, Disponível em: doi: 10.1310/hpj5111-928. Acesso em 19 Abril 2019.
21. Guerrero-Tinoco G A, Villafañe-bermúdez D R, Vélez-echeverri, C Inmunosupresores y principales complicaciones em el trasplante renal pediátrico. *Iatreia*. 2017 *EneMar*;30(1):56-66. DOI 10.17533/udea.iatreia.v30n1a05.
22. Torpey N, Moghal N, Watson E. Renal Transplantation: Immunosuppression. 1º. OXFORD University Press. 2010.
23. Food and drug administration. FDA working with manufacturers to withdraw Zinbryta from the market in the United States Disponível em: <<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm600999.htm>>acesso em 19 Abril 2019.
24. NOËL C, Abramowicz D, Durand D, Mourad G, Lang P, Charpentier B et al. Daclizumab versus Antithymocyte Globulin in High-Immunological-Risk Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun; 20(6):1385–92. Disponível em: doi: 10.1681/ASN.2008101037. Acesso em 28 Abril 2019.
25. Lázar A S, Bonet A L, Martínez D L, Buendía F, Navarro M J, Agüero R L J et al. Repeated Daclizumab Administration to Delay the Introduction of Calcineurin Inhibitors in Heart Transplant Patients With Postoperative Renal Dysfunction. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(3):237-9 - DOI: 10.1016/j.rec.2010.05.001. Acesso em 28 Abril 2019.
26. Fangmann J, Arns W, Marti H P, Hauss J, Ketteler M, Beckurts T et al.. Impact of daclizumab, low-dose cyclosporine, mycophenolate mofetil and steroids on renal function after kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010 Jan;25(1):283–92. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp468>. Acesso em 28 Abril 2019.
27. Roncero F M G, Govantes M A G, Molina M G, Rivero M, Cantarell M, Alarcón A et al. Late evolution of kidney transplants in elderly donors and recipients receiving initial immunosuppressant treatment with daclizumab, mycophenolate mofetil, and delayed introduction of tacrolimus. *Nefrologia*, 2012;32(4):550-3.

28. Arruda G O, Renovato R D. Uso de medicamentos em transplantados renais: práticas de medicação e representações. *Rev Gaúcha Enferm.* 2012;33(4):157-64
29. Oliveira R A, Turrini RNT, Poveda VB. Adherence to immunosuppressive therapy following liver transplantation: an integrative review *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2016;24:e2778. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1072.2778>.> acesso em 26 fev. 2019
30. Lombardi DF, Coelho JL. Uso de inibidores da Calcineurina no tratamento da Dermatite Atópica. *Caderno de saúde e desenvolvimento.* 2015 Jun/Dez:7(4). Disponível em: <https://www.uninter.com/cadernosuninter/index.php/saude-e-desenvolvimento/article/view/426> acesso em 27 fev. 2019
31. Castro APB. Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis. *Jornal de Pediatria.* 2006;82(5): S166-S172
32. Romanholi DJ, Salgado LR. Síndrome de Cushing exógena e retirada de glicocorticoides:[revisão]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1280-92
33. Neto MP, Alves ANL, Fortini A S, Burattini M N, Sumita N M, Srougi M et al. Monitoração terapêutica da azatioprina: uma revisão. *J Bras Patol Med Lab.* 2008 Jun;44(3):161-7. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v44n3/02.pdf>> acesso em 05 mar. 2019.
34. Torres R C, Insuela D B R, Carvalho V F. Mecanismos celulares e moleculares da ação anti-inflamatória dos glicocorticoides. *Corpus et Scientia, Rio de Janeiro.* 2012(Out);8(2):36-51. Disponível: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/18370/2/vinicius3_carvalho_etal_IOC_2012.pdf> aceso em 27 fev. 2019.
35. Garcia S C, Lopes L S, Schott K R, Beck S T, Pomblum V J . Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. *Bras PatolMedLab.* 2004 dez;40(6):393-401. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/jbpml/v40n6/a07v40n6.pdf>>. acesso em 05 mar. 2019.
36. Abbud MF, Ramalho H J. Revisão/Atualização em Transplante Renal: Novos agentes imunossuppressores. *J. Bras. Nefrol.* 1997;19(2):215-23.
37. Cordeiro M L S, Silva N L F, Vaz M R F, Nóbrega F F. Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer. *Revista Saúde E Ciência On Line,* 2014 set-dez;3(3):252-62.