



Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais

Monoclonal antibodies therapeutic applications

Rosaly V. dos Santos¹, Plínio M. G. de Lima², Anderson Nitsche²,
Fabielle M. Harth², Fernando Y. de Melo², Helcio T. Akamatsu², Hermênio C. Lima³

Resumo

Objetivo: Conduzir e apresentar revisão da literatura sobre a produção e uso clínico dos anticorpos monoclonais empregados no tratamento de doenças.

Métodos: Revisão sistemática de trabalhos científicos relevantes de banco de dados eletrônicos até janeiro de 2006. Foram selecionados artigos que abordassem o tema "anticorpos monoclonais" nos seguintes aspectos: definição, mecanismo de ação, aplicação terapêutica e efeitos colaterais.

Resultados: Muitos anticorpos monoclonais estão licenciados para uso clínico e outros em desenvolvimento clínico avançado. As terapias baseadas neste grupo de biológicos apresentam vantagens e desvantagens quando comparadas a terapias convencionais. Versatilidade, especificidade, e ações não reproduzidas pelas drogas tradicionais são as vantagens desses bio-terápicos. Entretanto, o alto custo reduz seu uso em larga escala.

Conclusão: Nos últimos anos anticorpos monoclonais passaram a ser uma terapia de primeira linha para uma variedade de condições que incluem infecções virais, distúrbios inflamatórios e neoplasias, além do mais, terapias baseadas em anticorpos podem ser desenvolvidas com sucesso para uso em situações clínicas onde nenhuma terapia efetiva esteja disponível. Médicos de diversas especialidades precisarão de mais experiências clínicas para usarem rotineiramente esses compostos e entenderem seus mecanismos básicos de ação.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(2):77-85 anticorpos monoclonais; tratamento; câncer; doenças auto-imunes; quimioterapia.

Abstract

Objective: To conduct and present a literature review on monoclonal antibodies production and clinical use for illnesses treatment.

Methods: A systematic review of scientific literature on electronic data base until January of 2006. Articles had been selected that approached the subject "monoclonal antibodies" in the following aspects: definition, mechanism of action, therapeutic application and side-effect.

Results: Many monoclonal antibodies are permitted for clinical use and others in advanced clinical development. The therapies based on this biological group present advantages and disadvantages when compared to conventional therapies. Versatility, specificity, and actions not reproduced by traditional drugs are the advantages of these biotherapeutics. However, the high cost reduces its use in wide scale.

Conclusion: In the last years, monoclonal antibodies had started to be the first line therapy or a variety of conditions that include inflammatory, infectious, neoplastic diseases. Therapies based on antibodies can be developed successfully for use in clinical situations where no therapy is available. Doctors from different specialties will need more clinical experiences to use routinely these composites and to understand its mechanisms basic of action.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(2):77-85 monoclonal antibodies; treatment; cancer; autoimmune diseases; chemotherapy.

1. Especialista em Alergologia e Mestre em Pediatria pela Universidade Federal do Paraná (UFPR).
2. Alunos do 9º período do curso de medicina da UFPR.
3. Especialista em Alergologia, Imunopatologia e Dermatologia, Doutor em Imunologia pela Harvard University, Professor Adjunto IV do Departamento de Patologia Médica, chefe da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da UFPR, Coordenador do Núcleo de Pesquisas em Imunodermatologia e Imunologia Clínica da UFPR.

Artigo submetido em 21.08.2005, aceito em 11.03.2006.

Introdução

Histórico e desenvolvimento de anticorpos monoclonais

A era moderna da Imunologia teve início em 1890 com a descoberta dos anticorpos como componentes principais da imunidade protetora¹. Paul Ehrlich, no início do século

XX, quando mecanismos de especificidade como a ligação entre antígeno e anticorpo já eram conhecidos, propôs um modelo no qual o fármaco é ligado a um transportador específico exibindo sua atividade farmacológica apenas no tecido alvo. Assim, os efeitos indesejáveis resultantes da sua ação em outros tecidos seriam largamente diminuídos, enquanto o aumento da eficiência permitiria o decréscimo da dose administrada. Esse modelo ficou conhecido por "Bala Mágica de Ehrlich"².

No entanto, a resposta do sistema imunológico a qualquer antígeno é policlonal. Partindo da idéia já existente de se criar uma substância que se ligasse, por exemplo, somente às células cancerígenas no paciente, ou que destruísse essas células, e não as células normais, é que, em 1975, Georges J. F. Köhler e César Milstein descreveram os primeiros anticorpos monoclonais com a descoberta da técnica de hibridização celular somática, tendo como resultado os hibridomas ou híbridos de células formadoras de anticorpo e linhagens celulares de replicação contínua (figura 1). Esta técnica consiste na fusão de esplenócitos de ca-

mundongos, imunizados a determinado antígeno, com células do mieloma. É utilizado um agente para facilitar a fusão das membranas plasmáticas adjacentes. A linhagem celular de replicação é selecionada pela ausência de atividade de hipoxantina-fosforribosil transferase (HPRT) e ausência de produção ou secreção de imunoglobulinas. A partir da fusão celular, três populações de células permanecem em cultura: esplenócitos, células do mieloma e os híbridos. No meio de cultura HAT (hipoxantina, aminopterin e timidina), as células HPRT não podem produzir hipoxantina exógena para produzir purinas. Quando expostas a aminopterin, elas são incapazes de utilizar a via endógena de purinas e pirimidinas e ficam completamente dependentes

da HPRT para sobrevivência, ocasionando a morte da linhagem de células do mieloma. Aguarda-se a morte natural dos esplenócitos, já que eles não podem crescer indefinidamente pelo tempo médio de vida limitado. Os híbridos são capazes de crescer indefinidamente e começam a se multiplicar, com formação rápida de colônias. As células do hibridoma são clonadas, e os sobrenadantes são testados quanto à produção de anticorpos. São realizados extensos testes para garantir a especificidade dos anticorpos. Podem ser produzidas grandes quantidades de anticorpo *in vitro* (em meios de cultura) ou *in vivo* (no líquido ascítico de camundongos). Essa descoberta lhes rendeu o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia³.

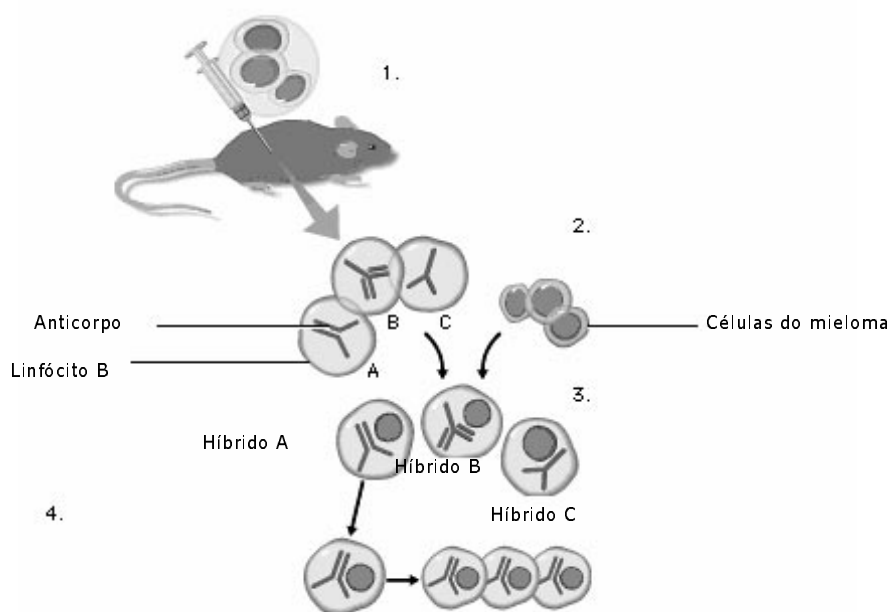


Figura 1 - Técnica de hibridização celular somática: 1. células tumorais são injetadas no camundongo para estimular a produção de linfócitos B, que produzem diferentes tipos de anticorpos anti-tumor. 2. Células do mieloma são coletadas. 3. Linfócitos B são fundidos com as células do mieloma para produzir células híbridas produtoras de anticorpos imortalizadas. 4. Híbridos que produzem o anticorpo necessário são selecionados e clonados para produzir quantidades ilimitadas de anticorpo monoclonal.

Apesar de a técnica ter sido descrita em 1975, seu uso clínico, diagnóstico e terapêutico iniciou-se após a associação com a engenharia genética, já que os anticorpos de camundongos (também chamados de anticorpos murinos) são "vistos" pelo sistema imune como estranho e o organismo humano pode produzir HAMA (anticorpos humanos antianticorpos de camundongos), o que causa não só a rápida eliminação destes anticorpos pelo hospedeiro como também a formação de complexos imunes, que causam lesão aos rins⁴.

Usando a engenharia genética, foi possível produzir anticorpos humano-camundongo híbridos, na tentativa de reduzir o problema do HAMA, e são chamados de anticorpos quiméricos ou humanizados. O anticorpo quimérico é o anticorpo que apresenta a combinação da região variável do anticorpo de camundongo com a região constante do anticorpo humano. O anticorpo humanizado apresenta somente as regiões hipervariáveis do anticorpo de camundongo, e o restante de moléculas de anticorpo humano. Isto permite a construção de anticorpos monoclonais sob medida para o sítio de ligação mas com possíveis variações no tamanho, configuração, valência, e funções de ação⁵.

Nomenclatura

Um fato que chama atenção nestas novas medicações é a nomenclatura. Convenções para se definir uma nomenclatura de anticorpos e fragmentos de anticorpos foram estabelecidas nos Estados Unidos. Quatro ou mais sílabas em cada nome revelam muita informação sobre cada produto. Os nomes que terminam com o sufixo "mab", que significa *monoclonal antibody* (anticorpo monoclonal) são precedidos por uma ou duas letras que descrevem a fonte do anticorpo: letra "U" para o ser humano; "O" para o camundongo; "E" para o hamster; "I" para o primata; "A" para o rato; "ZU" para humanizado; e "XI" para quimérico.

O alvo ou a doença de indicação do anticorpo é designado com uma sílaba interna adicional no jargão do órgão regulador de nomenclatura, denominada "infix", que podemos chamar de prefixo. Estas sílabas incluem: "bac" para bacteriano, "lim" para o imunomodulador, "mel" para o melanoma, "pr(o)" para o tumor de próstata, "gov" para o tumor de gônada (ovário), "ci(r)" para cardiovascular, "vir" para viral, "col" para o tumor de colo, "mar" para o tumor mamário, "got" para o tumor de gônada (testículo) e "tum" para outros tumores. O prefixo é precedido por uma sílaba

compatível que designa o produto para terminar o nome. Monte todas as partes e palavras como biciromab, sevirumab, edobacumab e nebacumab começam a fazer sentido.

Se outra molécula for adicionada ao anticorpo, uma palavra separada será adicionada ao nome. Se uma toxina for adicionada, o "tox" deve ser parte da segunda palavra. Como exemplo, "aritox" refere-se à toxina A da ricina, e "sudentox", à exotoxina da *Pseudomonas aeruginosa*. Pendetide ou pentetate também são palavras utilizadas para todo ligante que prende o anticorpo a uma toxina ou isótopo.

Um resumo da nomenclatura seria: final com "mab" são anticorpos monoclonais; final em "ximab" são monoclonais quiméricos e podem formar anticorpos neutralizantes; final "zumab" são anticorpos monoclonais humanizados e menos capazes de gerar anticorpos neutralizantes; final "cept" envolve fusão com a porção Fc da IgG1 humana⁵.

Aplicações

Os anticorpos monoclonais, como terapia alvo, têm alta especificidade com poucos efeitos colaterais e é o foco de muitas pesquisas nas doenças que necessitam de tratamento clínico ou cirúrgico agressivo. Os anticorpos monoclonais podem ser aplicados intactos ou acoplados a outra molécula, por exemplo, um átomo fortemente radioativo, como o I^{131} , este com o objetivo de destruir uma célula alvo. Alguns anticorpos monoclonais têm sido introduzidos na medicina para suprimir o sistema imune (como Muro-momab-CD3, Omalizumab) e para destruir ou inibir células malignas (por exemplo, Rituxima, Alemtuzumab)⁶.

No total, dezoito biológicos foram aprovados para uso terapêutico, e são os seguintes: Muronomab-CD3 (Orthoclone OKT3[®]); Abciximab (ReoPro[®]); Daclizumab (Zenapax[®]); Rituximab (Rituxan[®]); Basiliximab (Simulect[®]); Palivizumab (Synagis[®]); Infliximab (Remicade[®]); Trastuzumab (Herceptin[®]); Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg[®]); Alemtuzumab (Campath 1H[®]); Ibritumomab tiuxetan (Zevalin[®]); Adalimumab (Humira[®]); Alefacept (Amevive[®]); Tositumomab (Bexxar[®]); Etanercept (Enbrel[®]); Efalizumab (Raptiva[®]); Omalizumab (Xolair[®]); Bevacizumab (Avastin[®]). Suas indicações e efeitos colaterais serão discutidos nesta revisão.

Método

Objetivo

Rever a literatura sobre as indicações e problemas associados ao uso de anticorpos monoclonais e derivados conhecidos como biológicos.

Critérios de consideração dos estudos para esta revisão

Todos os estudos incluindo revisões, estudos clínicos, editoriais, cartas, meta-análises, guias práticos estudos clínicos randomizados e estudos clínicos controlados publicados até janeiro de 2006. Não houve imposição de restrição na língua dos trabalhos.

Estratégia de pesquisa para identificação dos estudos

Estudos relevantes de banco de dados eletrônicos foram identificados de:

- MEDLINE (a partir de 1966)
- Ovid OLDMEDLINE(R) 1950 a 1965
- EMBASE (a partir de 1980) e CINAHL (a partir de 1982)
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations
- LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Information database)
- CancerLit

- Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)--1945-presente
- Social Sciences Citation Index (SSCI)--1956-presente
- Arts & Humanities Citation Index (A&HCI)--1975-presente
- Books@Ovid 11 de janeiro de 2006

Bibliografias dos estudos selecionados foram analisadas. Estudos não publicados ou em andamento foram pesquisados via correspondências com especialistas na área, autores de trabalhos relevantes e companhias farmacêuticas. Resumos de congressos foram pesquisados manualmente.

A estratégia de pesquisa

- monoclonals antibodies, Muronomab-CD3, Orthoclone-OKT3[®], Abciximab, ReoPro[®], Daclizumab, Zenapax[®], Rituximab, Rituxan[®], Basiliximab, Simulect[®], Palivizumab, Synagis[®], Infliximab, Remicade[®], Trastuzumab, Herceptin[®], Gemtuzumab ozogamicin, Mylotarg[®], Alemtuzumab, Campath 1H[®], Ibritumomab tiuxetan, Zevalin[®], Adalimumab, Humira[®], Alefacept, Amevive[®], Tositumomab, Bexxar[®], Etanercept, Enbrel[®], Efalizumab, Raptiva[®], Omalizumab, Xolair[®], Bevacizumab, Avastin[®];
- Inflammatory OU inflamm* OU neoplastic* OU neoplastic disease OU autoimmune OU autoimmune disease;
- Immunosuppressants OU Immunosuppressive Agents OU Immunomodulators OU Biological Response Modifiers;

Estes foram combinados com a estratégia de pesquisa para localizar os artigos.

Método de seleção do estudo

O total de 1128 artigos científicos preenchia os critérios acima descritos e arquivados em banco de dados do EndNote 9.0[®]. Deste, títulos e resumos foram identificados das pesquisas e analisados pelos autores. Texto completo de possível relevância foi obtido para avaliação. Os autores decidiram qual publicação preenchia os critérios de inclusão pela sua qualidade metodológica, índice de impacto e adequação ao texto da revisão.

Conflito de interesse potencial

Os autores envolvidos nesta revisão a fizeram sem qualquer conflito de interesse conhecido.

Resultados

Os biológicos foram apresentados na ordem em que o autor sênior desta revisão considerou como mais relevante para o público alvo. Um resumo destes biológicos é descrito na tabela 1.

Omalizumabe (Xolair[®])

É um anticorpo anti-IgE monoclonal humanizado não-anafilicogênico, com características humanas >95% (IgG1-κ). Ele reconhece o mesmo sítio de ligação do receptor de alta afinidade FcεR1 da IgE livre circulante (porção Fc específica), bloqueando-o e prevenindo a liberação de mediadores inflamatórios por mastócitos e basófilos tais como histamina, leucotrienos e citocinas. Esse anticorpo forma pequenos complexos triméricos ou pentaméricos com a IgE livre⁷.

Está indicado para a asma e rinite alérgicas. Previne crises de asma após teste de provocação por inalação de alérgenos, tanto a resposta imediata como a tardia, em pacientes com doença alérgica leve⁸. Outras aplicações têm sido sugeridas⁹. Recentemente, aplicação efetiva na dermatite atópica foi relatada¹⁰.

Tabela 1 - Quadro apresentando anticorpos monoclonais usados na prática médica e detalhados neste trabalho.

Monoclonal*	Nome	Fonte	Indicação(ões)	Mecanismo
Abciximabe	ReoPro	Quimérico, IgG monoclonal	Inibição da agregação plaquetária	Liga-se ao receptor GPIIb/IIIa
Adalimumabe	Humira	Humano, monoclonal IgG1	Artrite reumatóide	Liga-se a TNF- α
Alefacept	Amevive	receptor CD2 com fragmento Fc IgG1	Psoríase	Liga-se a CD2
Alemtuzumabe	Campath	Humanizado, monoclonal IgG	Leucemia linfocítica crônica de células B	Liga-se a CD52
Basiliximabe	Simulect	Quimérico, monoclonal	Rejeição aguda renal	Subunidade alfa do IL-2R
Bevacizumabe	Avastin	Humanizado, monoclonal	câncer colorretal metastático	anti-fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)
Daclizumabe	Zenapax	Humanizado, monoclonal	GVHD e transplantes	Subunidade alfa do IL-2R
Efalizumabe	Raptiva	Ac contra CD11a (LFA-1)	Psoríase	Liga-se a CD11a (LFA-1)
Etanercept	Enbrel	receptor TNF com fragmento Humano IgG Fc	Artrite reumatóide	Age como um receptor para TNF
Gemtuzumabe ozogamicin	Mylotarg	Humanizado, monoclonal IgG	Leucemia mieloide aguda	Liga-se a CD33
Ibritumomabe tiuxetan	Zevalin	Camundongo, monoclonal IgG	Tratamento de linfoma não Hodgkin de células B	Liga-se a CD20
Infliximabe	Remicade	Quimérico, monoclonal IgG	Doença de Crohn e artrite reumatóide	Liga-se a TNF- α
Muromonabe-CD3	Orthoclone-OKT3	Imunoglobulina murina Ig2a	Rejeição de transplante de órgãos sólidos	Liga-se ao CD3
Omalizumabe	Xolair	Humanizado, monoclonal IgG1 \square	Asma e atopias	IgE livre circulante (porção Fc específica)
Palivizumabe	Synagis	Humanizado, monoclonal	Contra VRS	Liga-se ao VRS
Rituximabe	Rituxan	Quimérico, monoclonal IgG	Linfoma não-Hodgkin	Liga-se a CD20
Tositumomabe	Bexxar	monoclonal IgG murino radiomarcado com iodo-131	linfoma não-Hodgkin folicular	Liga-se a CD20
Trastuzumabe	Herceptin	Humanizado, monoclonal IgG	Câncer de mama	Liga-se a proteína HER2

* a língua portuguesa exige o acréscimo de e ao mab

É capaz de reduzir exacerbações de asma, mesmo em paciente com doença moderada e grave, a eosinofilia, melhorar a qualidade de vida, diminuindo os sintomas e os parâmetros das provas de função pulmonar, e reduzir as doses de corticosteróides e de β -agonistas. Em pacientes com rinite alérgica sazonal houve diminuição significativa dos sintomas nasais e oculares e redução da necessidade de medicamentos tais como os anti-histamínicos.

Após sua aplicação por via subcutânea ou IV, há queda rápida dos níveis séricos de IgE livre (>99%), através de uma ação dose-dependente. Ocorre redução da expressão do receptor de alta afinidade Fc ϵ R1 e na liberação de histamina antígeno-estimulada pelos basófilos. A dosagem anti-IgE necessária deve ser individualizada de acordo com os níveis de IgE total e peso de cada paciente. A formação dos complexos acarreta aumento nos níveis de complexos anti-IgE/ IgE, com consequente desaparecimento da IgE livre circulante. Como esses complexos não podem se ligar aos receptores IgE, são desprovidos de atividade IgE biológica¹¹.

Devido à humanização do anticorpo e ao pequeno tamanho dos complexos anti-IgE/IgE, o omalizumabe não desencadeia doenças auto-imunes porque esses complexos são incapazes de ativar o complemento. Os efeitos adversos são: reação no local da injeção, fadiga, rash cutâneo, urticária, infecção viral, infecção de vias aéreas superiores, sinusite, cefaléia e faringite. Embora o papel da IgE nas infecções parasitárias tem sido considerado pouco evidente, é seguro concluir que todas as evidências não suportam

um papel primário da IgE na proteção do hospedeiro, considerando-se esquistossomose e estrogiloidiase. A predisposição a infecções parasitárias ainda necessita de maior investigação, pois embora muitas das infecções sejam cosmopolitas, são encontradas principalmente em regiões tropicais e intertropicais, onde a prevalência é alta¹².

Daclizumabe (Zenapax®)

É um anticorpo monoclonal humanizado que atua contra a subunidade alfa (Tac/CD25) do receptor da interleucina 2 (IL-2) das células T ativadas. É usado na prevenção da doença aguda e crônica de enxerto *versus* hospedeiro no transplante de órgãos maciços, principalmente o rim¹³.

A dose recomendada é de 1mg/kg a cada 14 dias, em cinco doses, sendo a primeira 24 horas antes da cirurgia. Seu uso pode reduzir a dose de ciclosporina e glicocorticosteróide, diminuindo a nefrotoxicidade e os efeitos cushingóides. Quando adicionado à terapia tríplice de imunossupressão (ciclosporina, azatioprina e prednisona), reduz em 36% a taxa de rejeição aguda em um ano no transplante renal e pode ter bons resultados no transplante de outros órgãos. Não aumenta o risco de infecção ou malignidade¹⁴.

Muromonabe-CD3 (Orthoclone-OKT3®)

É uma imunoglobulina Ig2a produzida pela técnica do híbrido que reconhece, liga e bloqueia o complexo CD3 do receptor da célula T. Foi o primeiro anticorpo monoclonal murino a se tornar disponível para terapia em humanos. Foi aprovado pela Food and Drug Administration

(FDA) em 1985 como um agente anti-rejeição no transplante renal e é considerado alternativa efetiva na profilaxia e no tratamento de primeira linha da rejeição aguda de aloenxertos de órgãos sólidos¹⁵. Pode ser efetivo também na prevenção ou reversão da doença do enxerto versus hospedeiro em pacientes transplantados da medula óssea¹⁶.

Inúmeros efeitos colaterais prejudicaram sua difusão na prática clínica. A administração é freqüentemente acompanhada por uma síndrome de liberação de citocinas: febre alta, calafrios, hipertensão arterial e edema pulmonar. Vários pacientes desenvolvem anticorpos contra o epítipo xenogênico (murino) diminuindo sua eficácia. As reações cruzadas com o tecido não-alvo podem produzir trombocitopenia e neutropenia ou meningoencefalite asséptica. Complicações infecciosas foram relatadas sugerindo imunossupressão excessiva¹⁷.

Abciximabe (ReoPro®)

É um fragmento de anticorpo que inibe a agregação plaquetária e leucocitária, ligando-se aos receptores da glicoproteína (GP) II b/IIIa. Foi o primeiro agente aprovado para o uso como terapia adjuvante para a prevenção de complicações isquêmicas cardíacas nos pacientes que se submetem a intervenção coronariana percutânea. As principais indicações cardiovasculares adicionais são - angina instável, *stent* na carótida, ataque isquêmico e doença vascular periférica¹⁸.

Estudos em pacientes submetidos à intervenção percutânea com síndrome coronariana aguda mostraram que, a adição de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa com heparina e aspirina, reduziu mortes ou infartos miocárdios quando comparada às terapias somente com aspirina e heparina. A principal discussão sobre sua segurança é o risco de sangramento tanto pelo potente efeito antiplaquetário quanto pelo risco de trombocitopenia. Foi relatado um caso de trombocitopenia grave induzida por abciximabe que causou hemorragia intracraniana fatal¹⁹.

Rituximabe (Mabthera®, Rituxan®)

É um anticorpo monoclonal quimérico IgG1-κ que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20. Este antígeno está localizado nos linfócitos pré-B e linfócitos B maduros, mas não em células progenitoras, células pró-B, células plasmáticas normais ou outros tecidos normais. O antígeno CD20 encontra-se presente em mais de 95% de todas as células B dos linfomas não-Hodgkin (LNH). Os possíveis mecanismos para a lise celular são citotoxicidade complemento-dependente e citotoxicidade celular anticorpo-dependente²⁰.

Foi o primeiro anticorpo não conjugado aprovado pelo FDA, em 1997, para o tratamento de recidiva de linfomas. Em 2002 tornou-se a principal droga antineoplásica no mundo. É indicado para os casos de linfoma, não-Hodgkin de baixo grau e folicular CD20+, que não responderam ou que progrediram durante ou após pelo menos um tratamento padrão contendo agente alquilante²¹. É efetivo quando combinado com quimioterapia, com longa duração de resposta no tratamento de linfoma agressivo. A combinação com CHOP (ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona) aumentou as taxas de resposta e sobrevida. Os eventos tóxicos observados com a combinação não são maiores nem mais tóxicos do que aqueles presentes na terapia isolada com CHOP.

Seu uso contra doenças auto-imunes, como artrite reumatóide (AR), púrpura trombocitopênica imune, anemia hemolítica auto-imune, lupus eritematoso sistêmico e esclerose múltipla estão sob investigação²².

A dose recomendada é de 375 mg/m² por infusão intravenosa uma vez por semana, por quatro semanas, através

de uma via de acesso exclusiva. O tratamento é bem tolerado. Reações adversas relacionadas à infusão incluem a síndrome de liberação de citocinas, principalmente febre, calafrios e tremores. Estas ocorrem na maioria dos pacientes durante a primeira infusão, geralmente nas primeiras duas horas²³.

Basiliximabe (Simulect®)

É um anticorpo monoclonal quimérico que se liga especificamente à subunidade alfa (CD25) do complexo do receptor da interleucina-2 (IL-2R) de alta afinidade, seletivamente expresso na superfície dos linfócitos ativados, inibindo sua proliferação e induzindo apoptose, uma via crucial na rejeição de aloenxertos²⁴.

Os anticorpos anti-IL-2R são usados como terapia indutora, imediatamente após transplante renal, para prevenção da rejeição celular aguda em crianças e adultos. Durante rejeição aguda, a cadeia IL-2R alfa não é mais expressa nas células T, portanto, não podem ser usados para tratar uma rejeição aguda existente. Em até 24 horas após uma única dose intravenosa de basiliximabe 2,5 a 25mg, aproximadamente 90% das IL-2R disponíveis nos linfócitos T estarão complexadas com a droga. Esta ligação foi mantida por quatro a seis semanas quando pacientes renais transplantados receberam basiliximabe 20mg duas horas antes e quatro dias após a cirurgia²⁵.

O basiliximabe reduziu significativamente a rejeição aguda quando comparado com placebo em receptores transplantados renais recebendo imunoterapia dupla (microemulsão de ciclosporina e corticosteróides) e tripla (baseadas em azatioprina ou micofenolato mofetil). A incidência de eventos adversos foi semelhante, sem acréscimo na incidência de infecção. Distúrbios linfoproliferativos pós-transplante após tratamento com basiliximabe foram raros. Existiram raros casos de reações de hipersensibilidade. Sua eficácia foi semelhante àquela da globulina antitimócito equina (ATG) e do daclizumabe, e similar ou maior do que à do muromonabe-CD3. Permite a redução segura de corticosteróides e de inibidores da calcineurina, sem aumentar o custo total do tratamento em pacientes renais transplantados²⁶.

Palivizumabe (Synagis®)

É um anticorpo monoclonal humanizado contra o vírus sincicial respiratório (VSR). Essa droga foi aprovada para uso na prevenção da infecção do trato respiratório pelo VSR em crianças prematuras, com displasia broncopulmonar, doença pulmonar crônica e cardíaca congênita hemodinamicamente significativa²⁷. Em imunodeficiência e fibrose cística, mesmo sem indicação formal, parece trazer benefícios importantes ao paciente²⁸.

Estudos demonstram redução de até 55% na taxa de hospitalização por infecção por VSR em crianças pré-termo (≤ 35 sem) com ou sem doença pulmonar crônica. A dosagem utilizada nesses estudos é de 15mg/kg a cada 30 dias por cinco meses. Os eventos adversos e as reações locais a injeção da droga são raras e leves, porém pode ocorrer febre, ansiedade e diarreia. Não interfere na administração de outras vacinas pediátricas²⁹.

Infliximabe (Remicade®)

É um anticorpo (IgG1) monoclonal quimérico anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α). Foi aprovado pelo FDA em 1998 para uso em pacientes com doença de Crohn, com atividade de moderada a grave, que respondiam inadequadamente à terapia convencional. Em 1999 foi aprovado para uso no tratamento de AR em associação com metotrexato. Em 2000 seu uso foi expandido para uso para outras doenças inflamatórias³⁰.

Na doença de Crohn com acometimento luminal a dose única de 5 mg/kg intravenosa (IV) é eficiente. Quando há

fistulização, três doses IV de 5mg/kg, uma na semana 0 e outras nas semanas 2 e 6, são o tratamento preconizado, porém ainda são necessários mais estudos para definição das doses ideais. A dose recomendada para tratamento de AR é de 3mg/kg IV nas semanas 0, 2 e 6, seguida de dose de manutenção a cada oito semanas³¹.

A principal razão para suspensão do tratamento são as reações infusionais como dispnéia, rubor, *rash* cutâneo e cefaléia. Outros efeitos são mialgias, poliartalgias e febre. A contra-indicação absoluta para seu uso é a insuficiência cardíaca congestiva em grau moderado ou grave. Há risco aumentado para infecções graves e é recomendado descontinuação se infecção for diagnosticada. Tem-se relatado o aparecimento de anticorpos anti-nucleares e anti-dupla hélice do DNA, com significado clínico desconhecido. A associação de infliximabe com metotrexato diminui a formação desses anticorpos³².

Adalimumabe (Humira®)

É um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano que se liga especificamente ao Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e neutraliza a função biológica do TNF bloqueando a sua interação com os receptores TNF p55 e p75 da superfície celular, também modula as respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo as alterações dos níveis das moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1)³³.

Seu uso foi aprovado para redução dos sinais e sintomas de artrite reumatóide (AR) e inibição da progressão do dano estrutural de articulações. Indicado para adultos com AR ativa moderada a grave, e que não tenham apresentado resposta eficaz a um dos tratamentos anti-reumatóides tradicionais. Após o seu uso em doentes com AR, há uma queda rápida dos níveis séricos de marcadores de inflamação de fase aguda (proteína C reativa), VHS e citocinas (IL-6)³⁴.

Este deve ser administrado em dose única, 40 mg via subcutânea, em semanas alternadas. Pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença tais como metotrexato. Os efeitos indesejáveis mais frequentes são a dor no local da injeção, queda dos níveis de hemoglobina, hiperlipidemia, cefaléias, tonturas, infecção de via aérea superior, pneumonia, náuseas, diarreia, odinofagia, exantema, prurido, herpes simplex, infecção urinária, astenia, dor abdominal e infecção³⁵.

Etanercept (Enbrel®)

É uma proteína resultante da fusão entre o receptor de TNF tipo II e a região Fc da IgG1 humana. É um bloqueador do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) que inibe a ligação do TNF aos receptores presentes nas superfícies celulares, reduzindo o processo inflamatório. As principais indicações são para pacientes com AR, espondilite anquilosante (EA), artrite psoriática (AP), artrite reumatóide juvenil (ARJ) ou doença de Crohn³⁶.

Em um estudo, utilizando-o na AR, mostrou redução significativa no processo inflamatório das articulações e marcadores bioquímicos. Após um ano de tratamento apresentou a mesma eficácia que o metotrexato na redução de sinais e sintomas da AR, e melhores resultados na diminuição das erosões radiográficas. Os efeitos colaterais mais comuns foram no local da injeção e infecções no trato respiratório superior³⁷. Foi aprovado como terapia de primeira linha em pacientes com moderada a grave atividade de AR e na EA, AP e ARJ³⁶. Indicações para psoríase em placa colocam esta droga como uma das mais efetivas para esta doença³⁸.

Alefacept (Amevive®)

O Alefacept (B-9273) é um anticorpo monoclonal anta-

gonista de LFA-3-Ig fusion protein CD2. Atua na memória da célula T, ligando-se ao CD2 na superfície do linfócito T³⁹. Diminui a contagem de linfócitos T (CD45RO+) no sangue periférico, células responsáveis pela sustentação da psoríase.

É usado no tratamento de psoríase moderada a grave. Foi aprovado pelo FDA em 2003. O tratamento consiste em uma injeção semanal, durante doze semanas, seguido de doze semanas sem o uso da droga. Ocorre melhora clínica significativa dos sintomas da psoríase na maioria dos pacientes, com benefício de sete meses sem a necessidade de fototerapia e terapia sistêmica. Não foram observados aumento da incidência de infecção ou malignidade⁴¹.

Efalizumabe (Raptiva®)

É um anticorpo monoclonal humanizado, recombinante, IgG1, cujo alvo é a molécula de adesão da célula T, antígeno função leucocitária associado-1 (LFA-1). Liga-se ao CD11a – a subunidade alfa do LFA-1 – impedindo a ligação deste com seu ligante, molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1). Assim, inibe vários processos da célula T que se acredita serem importantes na patogenia da psoríase, incluindo a ativação, a adesão às células endoteliais e a migração das células T⁴⁰.

Administrado via subcutânea uma vez por semana, melhora a qualidade de vida em pacientes com psoríase moderada a grave. Seu início de ação é precoce, apresentando melhora com 2-4 semanas. Recidiva da doença é observada com 60-70 dias após descontinuação do tratamento⁴¹. Apresenta efeitos adversos agudos nas primeiras injeções, diminuindo a incidência nas doses subsequentes. Pode ser administrado seguramente por longos períodos. Resultados iniciais em pacientes transplantados renais também são promissores⁴².

Trastuzumabe (Herceptin®)

É um anticorpo monoclonal humanizado que atinge seletivamente o domínio extracelular da proteína do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). É uma IgG1 que contém regiões de estrutura humana e regiões que determinam a complementaridade, provenientes de um anticorpo murino anti-p185 HER2, que se liga ao HER2⁴³. O proto-oncogene HER2 ou c-erbB2 codifica uma proteína transmembrana de 185 Kda, semelhante ao receptor, que está estruturalmente relacionado ao fator de crescimento epidérmico.

O aumento de expressão de HER2 é um marcador de agressividade para tumores de mama. Acredita-se que em 20 a 30% dos tumores de mama haja uma expressão de HER2. Uma consequência da amplificação do gene HER2 é o aumento da proteína HER2 na superfície destas células tumorais resultando em um receptor HER2 constitutivamente ativado. O trastuzumabe é capaz de inibir a proliferação de células tumorais humanas com aumento de expressão de HER2 e é recomendado como monoterapia, no tratamento de segunda ou terceira linha em mulheres com câncer de mama metastático com aumento de expressão de HER2, ou em combinação com paclitaxel, como tratamento de primeira linha de mulheres com câncer de mama metastático com expressão de HER2⁴⁴. Vários estudos tentam encontrar novos usos terapêuticos como no câncer de próstata, de pulmão e de cólon.

Aproximadamente 50% dos pacientes podem apresentar reações adversas. As mais comuns são causadas pela infusão como febre e calafrio. A reação mais importante foi a síndrome de disfunção cardíaca, encontrada em menos de 5% dos pacientes⁴⁵.

Gemtuzimabe ozogamicin (Mylotarg®)

É um anticorpo monoclonal humanizado IgG4 contra CD33 para entregar uma potente citotoxina, calicheamicin,

nas células. O antígeno CD33 está expresso na superfície celular dos blastos em mais de 90% dos pacientes com leucemia mieloide aguda, mas não está presente em células normais. Depois da ligação com o CD33 na superfície da célula, ele entra na célula e é hidrolisado. Seus dois componentes são liberados no citoplasma e calicheamicin entra no núcleo onde se associa ao DNA, causando quebra da dupla hélice, destruindo a célula⁴⁶.

Foi aprovado como segunda linha para o tratamento de pacientes com leucemia mieloide aguda CD33+ que possuem 60 anos ou mais de idade ou que não são considerados candidatos para outra quimioterapia citotóxica. A dose é de 9 mg/m² em infusão IV durante duas horas, em um total de duas doses com intervalo de 14 dias⁴⁷.

Hepatotoxicidade química pode ocorrer com o uso da droga e doença hepática veno-oclusiva é relativamente comum. Pode ocorrer a síndrome relacionada à infusão (calafrios, febre, náusea, hipotensão e dor). Em todos os pacientes há mielossupressão grave, mas mucosite grave e infecções são infreqüentes. A hiperbilirrubinemia grave e a elevação das transaminases são geralmente transitórias. Cerca de 16% dos pacientes necessitam de internação hospitalar⁴⁸.

Alemtuzumabe (Campath 1H®)

É um anticorpo monoclonal derivado do DNA que é dirigido contra a glicoproteína de superfície CD52 expressa na superfície de todas as células B e T, a maioria dos monócitos, macrófagos e uma subpopulação de granulócitos. É uma IgG1 Kappa, com peso molecular aproximado de 150 kD, sendo produzido a partir de culturas de células de mamíferos (ovários de camundongos) em um meio contendo neomicina⁴⁹.

Formas murinas, Campath-1G e Campath-1M, têm sido utilizadas extensivamente em transplantes alogênicos de medula óssea. A forma humanizada, Campath-1H, é atualmente o foco de vários estudos em neoplasias hematológicas (leucemia linfocítica crônica de células B e leucemia prólinfocítica de células T), doenças auto-imunes (AR, esclerose múltipla) e transplante de órgãos. Está em estudo a possibilidade de seu uso em pacientes com síndrome de Sezary⁵⁰.

Os principais efeitos colaterais são febre, hipotensão, tremores, *rash* cutâneo e dispnéia, mais comuns na primeira semana de infusão da droga. Significativa toxicidade hematológica e imunossupressiva são observadas. Induz profunda linfopenia, com grande variedade de infecções oportunistas observadas em pacientes que estão fazendo uso dessa droga. Há relatos de grave e prolongada mielossupressão e, em alguns estudos, de aplasia e hipoplasia de medula óssea, mesmo na dose recomendada. A incidência dessas complicações é maior com o aumento da dose. Além disso, foram relatadas anemia auto-imune grave e trombocitopenia⁵¹.

Ibritumomabe tiuxetan (Zevalin®)

É um imunocombinado resultante de uma ligação covalente estável entre o anticorpo monoclonal ibritumomabe e o tiuxetan, no qual é acoplado um radioisótopo (Indium-111 ou Yttrium-90). O Ibritumomabe é uma IgG1 Kappa dirigida contra o antígeno CD20, encontrado na superfície de linfócitos B normais e malignos, sendo encontrado em mais de 90% das células B nos linfomas não-Hodgkin. É obtido a partir das células ovarianas de hamsters chineses. Demonstrou-se, *in vitro*, que após ligação ao antígeno CD20 dos linfócitos B, ocorre indução de apoptose nessas células. Além disso, a emissão de radiação beta a partir dos radioisótopos, promove dano celular a partir da formação de radicais livres contra as células alvo e as células vizinhas⁵².

A administração é feita em duas etapas: a primeira inclui uma infusão de Rituximabe precedendo In-111 Zevalin®.

A segunda, que dura de sete a nove dias, consiste de segunda infusão de Rituximabe seguido por Y-90 Zevalin®. As indicações para seu uso são: tratamento de pacientes com linfoma não-Hodgkin de células B, folicular ou de baixo grau refratários ou recidivados, incluindo aqueles com linfoma não-Hodgkin folicular refratário ao tratamento isolado com Rituximabe. As reações adversas mais comuns incluem infecções (principalmente bacterianas), alérgicas (broncoespasmo e linfedema), e hemorragia por trombocitopenia. Há casos de desenvolvimento de neoplasias e displasias mielóides⁵³.

Tositumomabe (Bexxar®)

É um anticorpo monoclonal IgG murino radiomarcado com iodo-131 que se liga ao antígeno CD20 na superfície de células B humanas normais e malignas. Aprovado em 2003 para o tratamento de pacientes com linfoma não-Hodgkin folicular, com ou sem transformação, cuja doença é refratária ao rituximabe e recidivou à quimioterapia subsequente⁵⁴.

O tratamento freqüentemente exige hospitalização devido ao risco inerente da exposição a emissões gama, e pacientes e familiares devem seguir instruções detalhadas para prevenir exposição indevida. Apesar de 10% dos pacientes tratados com tositumomabe desenvolverem anticorpos anti-rato humanos (HAMA), seu uso não impede a administração de terapias subsequentes de anticorpos quiméricos. A maioria dos eventos adversos não-hematológicos varia de leve a moderada e é autolimitada. Toxicidade hematológica é o principal limitante quando associado à radioimunoterapia. Complicações incluem mielossupressão, leucemia aguda secundária e mielodisplasia. Entretanto, a dosimetria de corpo inteiro manteve a toxicidade hematológica dentro de limites previsíveis, transitórios e manejáveis⁵⁵.

Bevacizumabe (Avastin®)

É um anticorpo anti-fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) monoclonal humanizado. Foi aprovado pelo FDA em fevereiro de 2004 para o tratamento de primeira linha no câncer colorretal metastático em combinação com quimioterapia. É o primeiro agente aprovado contra um tumor de angiogênese⁵⁶.

Tem sido demonstrado o VEGF como um mediador de angiogênese patológica. Ainda mais, VEGF está relacionado com neovascularização intraocular associada com retinopatia diabética e degeneração macular relacionada com a idade. Estudos clínicos com bevacizumab em uma variedade de neoplasias e distúrbios oftalmológicos estão em andamento⁵⁷.

Conclusão

O desenvolvimento dos anticorpos monoclonais pela engenharia genética tem oferecido novas esperanças para o tratamento de várias doenças. A habilidade dos anticorpos monoclonais de ligar-se a uma estrutura química pré-determinada estimulou o desenvolvimento dessas novas drogas. A complexidade da molécula, feita de quatro cadeias polipeptídicas, o grande peso molecular, os domínios funcionais múltiplos e versáteis, a origem de camundongo e a dificuldade de seleção das estruturas-alvo apropriadas na superfície das células foram os obstáculos iniciais para sua produção e utilização. A reposição da maioria das seqüências murinas com seqüências humanas equivalentes, o decréscimo concomitante na imunogenicidade e a identificação de componentes da superfície celular, tornaram os anticorpos monoclonais armas valiosas na luta contra doenças virais, inflamatórias, autoimunes e neoplasias. Devemos também acentuar que os biológicos não são usados apenas para fins terapêuticos de doenças graves ou

complexas. A biotecnologia dos monoclonais é extensamente utilizada na medicina diagnóstica⁵⁸⁻⁶⁰.

Vários desses monoclonais já estão disponíveis no mercado nacional ou podem ser importadas pelos fabricantes através dos seus escritórios brasileiros. Entretanto, uma idéia concreta de farmacoeconomia, ou seja, o impacto dessa droga com relação ao seu custo benefício, só se fará completa após a aplicação dessas em estudos comparativos de médio e longo prazo adaptado para situação nacional. Algumas desses estudos ainda não estão disponíveis mesmo em países aonde o uso dos biológicos já é uma realidade, porém há expectativa que o custo tenha uma progressiva redução à medida que a tecnologia de produção da droga se amplie em vários países⁶¹.

O contínuo sucesso no desenvolvimento das terapias baseadas em anticorpos exigirá extensa pesquisa clínica, para detalhar como usar adequadamente esses compostos e quais os pacientes que irão se beneficiar e os efeitos colaterais a longo prazo. A pesquisa imunológica também se beneficiará pois revelará importantes aspectos dos mecanismos básicos de ação dos anticorpos e fundamentos dos mecanismos imunológicos envolvidos.

Referências

- Braun J, Saxon A, Wall R, Morrison SL. The second century of the antibody. Molecular perspectives in regulation, pathophysiology, and therapeutic applications. *West J Med.* 1992 Aug; 157:158-68.
- Santos NC, Castanho MARB. Liposomes: has the magic bullet hit the target? *Quím Nova* 2002 ; 25: 1181-85.
- Colcher D, Goel A, Pavlinkova G, Beresford G, Booth B, Batra SK. Effects of genetic engineering on the pharmacokinetics of antibodies. *Q J Nucl Med.* 1999;43:132-9.
- Nakamura RM. Monoclonal antibodies: methods and clinical laboratory applications. *Clin Physiol Biochem.* 1983;1: 160-72.
- Lima HC. Imunologia Clínica dos Imunomoduladores. In: Lima HC, editor. *Tópicos em Imunodermatologia Clínica.* São Paulo: Segmento Farma; 2004. p. 132.
- Ranade VV. Drug delivery systems-2. Site-specific drug delivery utilizing monoclonal antibodies. *J Clin Pharmacol.* 1989; 29:873-84.
- Scheinfeld N. Omalizumab: a recombinant humanized monoclonal IgE-blocking antibody. *Dermatol Online J.* 2005;11:2.
- Bang LM, Plosker GL. Omalizumab: a review of its use in the management of allergic asthma. *Treat Respir Med.* 2004;3: 183-99.
- Mankad VS, Burks AW. Omalizumab : other indications and unanswered questions. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005 ; 29: 17-30.
- Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, Kent DE, Cohen DJ. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54:68-72.
- Casale TB. Omalizumab: an effective anti-IgE treatment for allergic asthma and rhinitis. *Drugs Today (Barc).* 2004; 40:367-76.
- Chitkara RK, Sarinas PS, Fick RB, Jr. Immunoglobulin-E and anti-IgE treatment in lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2001; 56:514-20.
- Buhaescu I, Segall L, Goldsmith D, Covic A. New immunosuppressive therapies in renal transplantation: monoclonal antibodies. *J Nephrol.* 2005; 18:529-36.
- Jorga A, Johnston A. Novel therapies in transplantation. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005; 14:295-304.
- Parren PW. Preparation of genetically engineered monoclonal antibodies for human immunotherapy. *Hum Antibodies Hybrids.* 1992; 3:137-45.
- Sanz L, Blanco B, Alvarez-Vallina L. Antibodies and gene therapy: teaching old 'magic bullets' new tricks. *Trends Immunol.* 2004; 25:85-91.
- Peterson NC. Recombinant antibodies: alternative strategies for developing and manipulating murine-derived monoclonal antibodies. *Lab Anim Sci.* 1996; 46:8-14.
- Trivedi SM, Shani J, Hollander G. Bleeding complications of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab (ReoPro). *J Invasive Cardiol.* 2002; 14:423-5.
- Coller BS. Potential non-glycoprotein IIb/IIIa effects of abciximab. *Am Heart J.* 1999; 138:S1-5.
- Cheson BD. Monoclonal antibody therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother.* 2006; 55:188-96.
- Grillo-Lopez AJ. Rituximab (Rituxan/MabThera): the first decade (1993-2003). *Expert Rev Anticancer Ther.* 2003; 3:767-79.
- Rastetter W, Molina A, White CA. Rituximab: expanding role in therapy for lymphomas and autoimmune diseases. *Annu Rev Med.* 2004; 55:477-503.
- Robak T. Monoclonal antibodies in the treatment of chronic lymphoid leukemias. *Leuk Lymphoma.* 2004; 45:205-19.
- Onrust SV, Wiseman LR. Basiliximab. *Drugs.* 1999; 57: 207-13; discussion 14.
- Chapman TM, Keating GM. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *Drugs.* 2003; 63: 2803-35.
- Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess.* 2005; 9: 1-194.
- Embleton ND, Harkensee C, McKean MC. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90:F286-9.
- Pollack P, Groothuis JR. Development and use of palivizumab (Synagis): a passive immunoprophylactic agent for RSV. *J Infect Chemother.* 2002; 8:201-6.
- Tulloh RM, Feltes TF. The European Forum for Clinical Management: prophylaxis against the respiratory syncytial virus in infants and young children with congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* 2005; 15:274-8.
- Valle E, Gross M, Bickston SJ. Infliximab. *Expert Opin Pharmacother.* 2001; 2:1015-25.
- Katz S. Update in medical therapy of ulcerative colitis: newer concepts and therapies. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39: 557-69.
- Scheinfeld N. Off-label uses and side effects of infliximab. *J Drugs Dermatol.* 2004; 3:273-84.
- Bain B, Brazil M. Adalimumab. *Nat Rev Drug Discov.* 2003; 2:693-94.
- Saripalli YV, Gaspari AA. Focus on: biologics that affect therapeutic agents in dermatology. *J Drugs Dermatol.* 2005; 4:233-45.
- Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2005; 4:637-41.
- Yung RL. Etanercept Immunex. *Curr Opin Investig Drugs.* 2001; 2:216-21.
- Barry J, Kirby B. Novel biologic therapies for psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2004; 4:975-87.
- Winterfield LS, Menter A, Gordon K, Gottlieb A. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:iii87-90;
- Pietrzak A, Chodorowska G, Bartkowiak-Emeryk M, Pietrzak B, Urban J, Juszkiewicz-Borowiec M, et al. Possibilities of using alefacept in the treatment of psoriasis. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska [Med].* 2003; 58:311-3.
- Hussar DA. New drugs of 2003. *J Am Pharm Assoc (Wash DC).* 2004; 44:168-206; quiz 7-10.
- Mortensen DL, Walicke PA, Wang X, Kwon P, Kuebler P, Gottlieb AB, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple weekly subcutaneous efalizumab doses in patients with plaque psoriasis. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45:286-98.
- Weinberg JM, Bottino CJ, Lindholm J, Buchholz R. Biologic therapy for psoriasis: an update on the tumor necrosis factor inhibitors infliximab, etanercept, and adalimumab, and the T-cell-targeted therapies efalizumab and alefacept. *J Drugs Dermatol.* 2005; 4:544-55.
- McGahan L. Herceptin (R): monoclonal antibody therapy for metastatic breast cancer. *Issues Emerg Health Technol.* 1998; 4:1-4.
- Ross JS, Schenkein DP, Pietrusko R, Rolfe M, Linette GP, Stec J, et al. Targeted therapies for cancer 2004. *Am J Clin Pathol.* 2004; 122:598-609.
- Vogel CL, Franco SX. Clinical experience with trastuzumab (herceptin). *Breast J.* 2003; 9:452-62.
- Ross J, Gray K, Schenkein D, Greene B, Gray GS, Shulok J, et al. Antibody-based therapeutics in oncology. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2003; 3: 107-21.
- Berger MS, Leopold LH, Dowell JA, Korth-Bradley JM, Sherman ML. Licensure of gemtuzumab ozogamicin for the treatment of

- selected patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia in first relapse. *Invest New Drugs*. 2002; 20: 395-406.
48. Williams JP, Handler HL. Antibody-targeted chemotherapy for the treatment of relapsed acute myeloid leukemia. *Am J Manag Care*. 2000; 6:S975-85.
49. Williamson TS. Alemtuzumab. *Clin J Oncol Nurs*. 2001; 5:287-8.
50. Stern M, Herrmann R. Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: present and promise. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005; 54:11-29.
51. Ravandi F, O'Brien S. Alemtuzumab. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2005; 5:39-51.
52. Petryk M, Grossbard ML. Hematologic malignancies. *Oncologist*. 2001; 6:317-26.
53. Evens AM, Balasubramanian L, Gordon LI. Motexafin gadolinium induces oxidative stress and apoptosis in hematologic malignancies. *Curr Treat Options Oncol*. 2005; 6:289-96.
54. Vose JM. Bexxa: novel radioimmunotherapy for the treatment of low-grade and transformed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Oncologist*. 2004; 9:160-72.
55. Wahl RL. The clinical importance of dosimetry in radioimmunotherapy with tositumomab and iodine I 131 tositumomab. *Semin Oncol*. 2003; 30:31-8.
56. Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol*. 2004; 5:292-302.
57. Folprecht G, Kohne CH. Drug Insight: Metastatic colorectal cancer--oral fluoropyrimidines and new perspectives in the adjuvant setting. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005; 2:578-87.
58. Baquiran DC, Dantis L, McKerrow J. Monoclonal antibodies: innovations in diagnosis and therapy. *Semin Oncol Nurs*. 1996; 12:130-41.
59. Behr TM, Gotthardt M, Becker W, Behe M. Radioiodination of monoclonal antibodies, proteins and peptides for diagnosis and therapy. A review of standardized, reliable and safe procedures for clinical grade levels kBq to GBq in the Gottingen/Marburg experience. *Nuklearmedizin*. 2002; 41:71-9.
60. Syrigos KN, Deonarian DP, Epenetos AA. Use of monoclonal antibodies for the diagnosis and treatment of bladder cancer. *Hybridoma*. 1999; 18:219-24.
61. Lyseng-Williamson KA, Foster RH. Infliximab: a pharmacoeconomic review of its use in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22:107-32.

Correspondência:

Prof. Dr. Hermênio C. Lima

Núcleo de Pesquisas em Imunodermatologia Clínica e Imunologia Clínica

Rua XV de Novembro, 1206 – Centro

80060-950 – Curitiba – PR

E-mail: hclima@ufpr.br hclima@uol.com.br