

Uso do sirolimus na prevenção e diminuição da recidiva de câncer de pele em pacientes transplantados: uma revisão narrativa

Use of sirolimus to prevent and reduce skin cancer recurrence in transplant patients: a narrative review

DOI:10.34117/bjdv7n8-415

Recebimento dos originais: 07/07/2021

Aceitação para publicação: 02/08/2021

Isabella Heloiza Santana da Silva

Discente do 8º Período do curso de medicina da Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Av. Três, Setor Mundinho - Centro, Mineiros - GO,
CEP 75830-000
E-mail: isa_heloiza@outlook.com

Eduardo Siqueira Borges

Discente do 8º Período do curso de medicina da Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Av. Três, Setor Mundinho - Centro, Mineiros - GO,
CEP 75830-000
E-mail: dudusikera@gmail.com

Suzana Guareschi

Discente do 8º Período do curso de medicina da Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Av. Três, Setor Mundinho - Centro, Mineiros - GO,
CEP 75830-000
E-mail: suzana.guareschi@hotmail.com

Leana Ferreira Crispim

Mestre em Biologia Celular e Estrutural Aplicadas pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU)
Docente nos cursos de odontologia e medicina da Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Av. Três, Setor Mundinho - Centro, Mineiros - GO,
CEP 75830-000
E-mail: leana.crispim@gmail.com

Eriston Vieira Gomes

Doutorado em Bioquímica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ Universidade de São Paulo (FMRP-USP)
Docente do curso de medicina da Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Av. Três, Setor Mundinho - Centro, Mineiros - GO,
CEP 75830-000
E-mail: eristongomes@alumni.usp.br

RESUMO

Introdução: O sirolimus foi introduzido no mercado a partir de 1999, atuando como imunossupressor no tratamento pós transplante, como uma alternativa aos inibidores de calcineurina, inibindo a via mTOR, relacionada com o prejuízo da função linfocitária do organismo, resultando no bloqueio do ciclo celular, impedindo a proliferação de células

T. Além da sua ação imunossupressora este fármaco apresenta ação antineoplásica. Metodologia: Foi realizada uma revisão narrativa da literatura com intuito de analisar o uso do sirolimus como preventivo de câncer de pele em imunocomprometidos. Resultados: A abordagem aos pacientes pós transplante inclui etapas de indução, manutenção e rejeição, o uso dos imunossupressores visa a viabilidade do enxerto, entretanto fatores como qual imunossupressor a ser utilizado e a duração da terapia são fatores que deixam o organismo mais debilitado imunologicamente, propiciando o desenvolvimento de doenças histológicas. Estas se apresentam com maior agressividade e com risco de metástase, como o caso do câncer de pele não melanoma. O qual compreende 95% das neoplasias malignas em pacientes transplantados, associado a principal causa que se trata da exposição ultravioleta que vem aumentando ao longo dos anos, devido ao maior tempo de exposição durante toda a vida e aumento da expectativa de vida. A partir do seu diagnóstico precoce existem altos índices de cura, e apresenta como as principais consequências a deformidade física e úlceras. Conclusão: É uma eficaz alternativa para pacientes que não toleram calcineurina, e uma plataforma de base para o tratamento que permite associação com outros fármacos.

Palavras-chave: Sirolimus. Câncer de pele. Prevenção.

ABSTRACT

Introduction: Sirolimus was introduced in the market in 1999, acting as an immunosuppressant in post-transplant treatment, as an alternative to calcineurin inhibitors, inhibiting the mTOR pathway, related to the impairment of the body's lymphocyte function, resulting in blockage of the cycle cell, preventing the proliferation of T cells. In addition to its immunosuppressive action, this drug has an antineoplastic action. **Methodology:** A narrative review of the literature was carried out in order to analyze the use of sirolimus as a skin cancer preventive in immunocompromised patients. **Results:** The approach to post-transplant patients includes stages of induction, maintenance and rejection, the use of immunosuppressants aims at the viability of the graft, however factors such as which immunosuppressant to use and the duration of therapy are factors that make the body more immunologically weak, favoring the development of histological diseases and these present with greater aggressiveness and risk of metastasis, as in the case of non-melanoma skin cancer, which comprises 95% of malignant neoplasms in transplant patients, associated with the main cause, which is ultraviolet exposure which has increased over the years, due to longer exposure throughout life and increased life expectancy. From its early diagnosis there are high rates of cure, and the main consequences are physical deformity and ulcers. **Conclusion:** It is an effective alternative for patients who can not tolerate calcineurin, and a base platform for treatment that allows association with other drugs.

Keywords: Sirolimus. Skin cancer. Prevention.

1 INTRODUÇÃO

Recebe o nome de câncer, um conjunto de doenças que apresentam em comum características de crescimento desordenado de células que resultam na invasão de órgãos e tecidos adjacentes (INCA, 2019). Com etiologia multifatorial a célula pode sofrer alterações genéticas, devido a fatores ambientais, associada ou não ao estilo de vida de

uma população, ou grupo específico. Assim, essas células tendem a se dividir descontroladamente, evadir dos processos de morte celular e invadir outros tecidos, dando origem a tumores ou neoplasias malignas (POPIM, et al., 2008).

Ao analisar a incidência, nota-se que o câncer de pele possui destaque em todo o mundo (CAMPOS, 2016). No Brasil, corresponde cerca de 30% das neoplasias malignas. A estimativa até 2022 é de que ocorrerão, cerca de, 600 mil novos casos de câncer, onde que o câncer de pele não melanoma representará a maior incidência. Vale lembrar que, apesar de sua alta capacidade de invasão, a qual classifica sua gravidade, o melanoma é responsável por apenas 3% desses acometimentos na população brasileira (INCA, 2019).

A principal causa dessa patologia é a exposição à radiação ultravioleta, seja naturalmente ou artificial por uso de solário, acometendo tanto imunossuprimidos quanto imunocompetentes (GORDON, 2015). Por essas razões, quanto mais cedo for o diagnóstico, maiores as chances de um melhor prognóstico, evitando assim que a doença avance e se agrave (GLAZER, 2017).

Existem evidências de que a morbidade e mortalidade devido a carcinoma cutâneo possuem tendência a aumentar, visto que os hábitos de vida da população em geral estão voltados para o aumento da exposição solar, sem uso correto de proteção (CAMPOS, 2016). Assim, nota-se que o efeito do clima, em especial a excessiva exposição solar, resulta em malignidade cutânea, um diagnóstico potencialmente grave, de câncer de pele, melanoma e não melanoma (PARKER, 2020). Além disso, 95% das neoplasias malignas que acometem pacientes com órgãos transplantados são cânceres de pele não melanoma, com destaque para os basocelulares e de células escamosas (O'REILLY ZWALD, F.; BROWN, M., 2011). Este último apresenta uma mortalidade aumentada nesses pacientes (DANTAL et al., 2018). No entanto, quando se compara o risco de câncer de pele desses pacientes com outros que possuem imunodeficiência iatrogênica ou síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) nota-se que há uma grande diferença, pressupondo que durante a oncogênese, existem outros fatores envolvidos (WHELESS, et al., 2014).

Pacientes receptores de transplantes de órgãos apresentam risco aumentado para desenvolver tumores epiteliais, além de uma maior mortalidade devido a esta patologia (COLLINS, 2019). Com base na terapêutica de pacientes transplantados, os quais são submetidos a terapias imunossupressoras ao longo da vida, é de suma importância o conhecimento das características particulares que contribuem com uma maior facilidade do indivíduo a desenvolver doenças que comprometam o sistema imunológico (CAMPOS, 2016). Sendo assim, um diagnóstico preciso e principalmente em estágio

inicial, é de fundamental importância (SHAO, 2020). Alguns estudos apontam que a dermatoscopia é mais sensível e específica na detecção do câncer de pele quando comparada a exames a olho nu (YÉLAMOS, et al., 2019). Inspeção clínica e diferenciação entre um câncer de pele do tipo melanoma e não melanoma continuam sendo o principal método de diagnóstico (GLAZER, 2017). Além disso, existem diversos biomarcadores sensíveis para o diagnóstico de diversas patologias e tipos de cânceres (SHAO, 2020). No entanto, a avaliação histológica e a biópsia são o padrão ouro no diagnóstico de tumores cutâneos (HAARON, 2017).

A abordagem do paciente transplantado pode ser dividida em 3 etapas, indução, manutenção e rejeição, onde que a própria característica do imunossupressor, duração da terapia e o tipo de medicação, são fatores de risco para o desenvolvimento do câncer. Ainda, o risco de rejeição do enxerto deve ser considerado quando o regime do imunossupressor foi alterado (COLLINS, 2019). Inclui nessa alteração, a diminuição da dose dos imunossupressores com propriedades pró-neoplásicas, que tem como exemplo a calcineurina ou mudança para inibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin* – alvo mamífero da rapamicina), como sirolimus ou everolimus (COLLINS, 2019).

O uso do sirolimus (SRL) começou em 1999, onde que expandiu o inventário da terapia antirrejeição, desde então, esse imunossupressor emergiu com sucesso, com baixa nefrotoxicidade associada (LOPEZ-SOLER, et al., 2020). Uma serina-treonina quinase, assim considerada um inibidor de mTOR. Possui importante função reguladora no crescimento e proliferação celular (COLLINS, 2019). O SRL liga-se à proteína citosólica FK-binding protein 12 (FKBP12). Esse complexo inibe o mTOR (CHAMIÉ et al., 2009), que impede a proliferação de células T e, com isso, bloqueia a passagem do ciclo celular da fase G1 para S (COSTA, SIQUEIRA, ABIZAID, 2008). Assim, os medicamentos dessa classe têm capacidade de reverter parcialmente os efeitos oncogênicos de outros agentes imunossupressores (COLLINS, 2019).

A partir de então, o objetivo desse trabalho foi de realizar uma revisão narrativa da literatura abordando o uso do fármaco SRL no câncer de pele.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CÂNCER DE PELE

Dentre os diferentes tipos de câncer, destaca-se o câncer de pele, com duas variantes: não-melanoma e o melanoma (POPIM, et al., 2008). O primeiro ainda possui dois subtipos, o carcinoma basocelular e o espinocelular. Felizmente se trata de uma

doença com altos índices de cura quando se detectado nas fases iniciais, além de ter uma baixa taxa de mortalidade, tendo como suas principais consequências a deformidades físicas e úlceras graves. Sua incidência ocorre mais na quinta década de vida, sendo raros casos relatados em pacientes infantis e negros. Pessoas com peles claras, doenças cutâneas prévias, olhos claros e sensíveis à ação de raios ultravioletas são as mais acometidas. Pacientes receptores de transplantes de órgãos têm risco aumentado para desenvolver tumores epiteliais da pele. Além de, uma mortalidade maior devido a esta patologia (COLLINS, et al., 2019).

Com o aumento da incidência e mortalidade no mundo, nota-se a relevância de fatores como envelhecimento da população em geral, desenvolvimento socioeconômico e mudança na distribuição e prevalência de fatores de risco (BRAY et al., 2018). A radiação ultravioleta (UV) é considerada o principal fator etiológico para desenvolvimento do câncer de pele, onde que pode se resumir em fatores de risco ambiental e genético. A iluminação solar é a fonte principal de UV, onde que induz diretamente o dano no DNA das células. Para evitar as mutações geradas por esse dano, as células possuem reparadores de DNA, como a P53, que pode intermediar o processo de excisão, reparação e/ou substituição do nucleotídeo lesado e a célula retoma o seu estado de normalidade ou entra em morte celular programada, ou seja, apoptose (LOUREIRO, et al., 2020).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Em 2018, no mundo, foi estimado cerca de 1 milhão de novos casos de câncer não melanoma, onde que 60% casos em homens e 40% em mulheres. E, quase 300 mil novos casos de câncer melanoma, com 51% representado por homens e 49% as mulheres (INCA, 2019). Em comparação com a população em geral, os imunossuprimidos têm influente aumento de risco de desenvolvimento de malignidades cutâneas. Embora haja qualidade no diagnóstico e tratamento, há uma falta de terapêutica para prevenção do quadro de câncer de pele em consequência dos transplantes de órgãos (COLLINS, 2019). Além disso, 95% das neoplasias malignas que acometem pacientes com órgãos transplantados no mundo são cânceres de pele não melanoma, com destaque para os basocelular e de células escamosas (O'REILLY ZWALD, F.; BROWN, M., 2011).

2.3 IMUNOSSUPRESSÃO E CÂNCER DE PELE

O transplante de órgãos afeta a vida de milhares de pacientes que estão com órgão em estágio terminal de sua função, um evento que pode mudar sua vida. Em 1960, começava as operações de transplante no mundo, o que hoje nota-se relevante melhora no avanço tanto de operações quanto de gerenciamento de destinatários de transplantes de órgãos (OTRs – *organ transplant recipients*).

O regime de imunossupressão dos pacientes pós transplante, garante sobrevida do enxerto a longo prazo, para que assim o corpo não rejeite o novo órgão. Entretanto, aumenta-se a possibilidade do desenvolvimento de doenças ao nível histológico, principalmente neoplasias cutâneas. (ALTER, et al. 2014). Os receptores de transplantes, em contraste com a população em geral, desenvolvem mais frequentemente o carcinoma epidermoide do que o carcinoma basocelular (ALAM, RATNER, 2001). Além disso, o carcinoma de células escamosas cutâneas, após ocorrência da primeira lesão, apresenta um risco de reincidência entre 60% e 80% em 3 anos (DANTAL, 2018).

O novo órgão no paciente transplantado é reconhecido como um tecido incompatível, não pertencente àquele organismo. Assim, para evitar a rejeição do órgão pelo sistema imunológico, imunossupressores tornam-se então, indispensáveis (GONÇALVES et al., 2018). Com seu surgimento, os imunossupressores garantiram significativo aumento na sobrevida dos transplantados, ao passo que, a medicina relatou o surgimento de novos grupos de doenças imunodeficientes, dentre elas, aumento de farmacodermias, doença do enxerto contra o hospedeiro e infecções (MANZONI, 2006).

Os imunossupressores possuem determinadas ações no organismo, o inibidor da calcineurina como, por exemplo, a ciclosporina ou tacrolimus, com o análogo de purina, a azatioprina, bloqueiam os mecanismos de reparo do DNA em danos por UV nas células, mediados por regulação positiva do proto-oncogene p53. Outros imunossupressores, como inibidores de mTOR, apresentam efeitos antineoplásicos pela supressão da angiogênese tumoral e a proliferação de células tumorais (ALTER, et al. 2014).

Na maioria das vezes, o surgimento de lesões cutâneas neoplásicas em transplantados, são múltiplos, com maior agressividade e risco de metástases (em torno de 7%), conseqüentemente, menor sobrevida. Tem como característica importante, o surgimento em idades precoces, comparados com os não imunodeficientes (GONÇALVES et al., 2018).

Exclusivamente à rejeição em transplantados não está mais relacionada apenas à perda do enxerto ou a morte do paciente, mas também a complicações relacionadas a idade, surgimento de doenças cardiovasculares ou a outro câncer (CAMPOS, 2016).

2.4 USO DO SIROLIMUS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS

Os agentes imunossupressores, SRL e seu análogo o everolimus, são agentes potentes para prejudicar a ativação e proliferação dos linfócitos atuando no alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) ou alvo mecanístico da rapamicina. Surgiram na década de 1990, sendo uma nova classe de agente imunossupressor, também utilizados como agentes ampliando à gama de agentes antitumorais e uma alternativa à terapia utilizada com inibidor de calcineurina (Cn) no transplante de órgãos, sendo, com a vantagem de apresentar baixa nefrotoxicidade, até então o calcanhar de Aquiles dos Cns. Além de que, foi reforçado pela sugestão dos efeitos antineoplásicos e inibitórios na proliferação do músculo liso vascular, o que preveni a rejeição crônica (WATSON; CLATWORTHY, 2019).

Mudanças nos regimes de distúrbios imunológicos, incluindo a diminuição, são uma parte importante de uma abordagem multidisciplinar para reduzir o crescimento tumoral de carcinomas cutâneos e buscar a melhora da sobrevida a longo prazo do enxerto. Estudos randomizados demonstraram que a alteração de receptores de transplante renal para imunossupressores de carcinoma de células escamosas reduziram o risco de novos sintomas cutâneos (DANTAL, 2018).

2.5 SIROLIMUS NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE PELE

A exposição à radiação ultravioleta (UV) é o principal fator desencadeante do câncer de pele tanto na população imunocompetente quanto na imunodeficientes. Dessa forma, a farmacologia deve induzir a tolerância ao órgão transplantado e desempenhar um papel fundamental na prevenção da carcinogênese e consequente proteção do enxerto (PINHO et al., 2016).

Resultados relativos à utilização de inibidores de mTOR em pacientes imunossuprimidos com câncer de pele não melanoma indica ser benéficos (COLLINS, 2019). Conhecidos como inibidores de mTOR – mammalian target of rapamycin – SRL ou everolimus não são nefrotóxicos, e apresentam função antineoplásicas e antiangiogênicas (PINHO et al., 2016). Estatisticamente, pacientes receptores de transplante de órgão renal tratados com SRL inicialmente ou, que foram trocados sua

terapia imunossupressora de inibidores de calcineurina para SRL, apresentaram menor incidência de câncer de pele. Do mesmo modo, o uso de SRL diminuiu o índice de recidiva de câncer pós-transplante e menor risco de mortalidade (SYRIL, et al., 2018).

Dentre 12 pacientes estudados com tumores epiteliais em uso de imunossupressor mTOR, 8 pacientes desenvolveram menor número de novos cânceres de pele após a mudança terapêutica, durante um período de análise de 1 a 2 anos. Outros 5 estudos, avaliaram a eficácia do uso de SRL mostrando terapêutica vantagem nos casos. Assim como, notou-se diminuição na incidência de câncer de pele em pacientes com uso de everolimus, após a descontinuação da azatioprina e redução da dose de ciclosporina. Sendo que, entre 10 pacientes analisados, 7 responderam positivamente o tratamento com inibidor mTOR (ALTER, et al., 2014).

De Fijter JW realizou um estudo em 2007 examinando o uso de mTOR em 53 pacientes receptores de transplantes renal, com sua maior complicação o câncer de pele. Obteve um incrível resultado de cerca de 70% dos casos, onde houve regressão do quadro, sendo o medicamento bem tolerado e com mínimo de efeito adverso, sugerindo a eficácia do uso de SRL. (ANGLICHEAU et al., 2005; EMOTO et al., 2015; MEUR et al., 2006; PICARD et al., 2011) Ao final de 5 anos, utilizando SRL e inibidores de calcineurina, obtiveram sobrevidas do paciente (92,8%) e do enxerto (86,1%) (OLIVEIRA et al., 2009).

2.6 FARMACOLOGIA DO SIROLIMUS:

SRL então, exerce seu efeito pela inibição da enzima multiproteína intracitoplasmática (mTORC1), que comunicam com as moléculas de sinalização Akt e S6 quinase, por exemplo. No meio intracelular o SRL se liga à proteína FKBP2 (proteína de ligação), seguindo esse complexo até o bloqueio da junção da Raptor (proteína adaptadora sensível à rapamicina) com mTOR. Ainda, foi detectado a interferência do inibidor na proliferação de células T, que quando ativados produz uma parada na fase final G1 do ciclo celular, funcionando como regular mestre na imunidade ativa e adaptativa (BLENIS, 2017; LUCKE; WEIWAD, 2011; SÄEMANN et al., 2009; WULLSCHLEGER; LOEWITH; HALL, 2006).

Relativo à farmacocinética do SRL, este é rapidamente absorvido pelo intestino com pico máximo de 1 a 2 horas e com uma meia-vida de 60 horas. O seu transporte acontece principalmente pelos eritrócitos, e menos de 5% permanece livre no plasma (MACDONALD et al., 2000; WANG et al., 2017). Sua monitorização pode ser avaliada por imunoenaios ligados a enzima e cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC

– high-performance liquid chromatography) com detecção ultravioleta ou espectrometria de massa (JOHNSON-DAVIS et al., 2011; ZOCHOWSKA et al., 2006). Contudo, essa monitorização superestima a concentração da droga devido à reação cruzada com metabólitos de drogas e do medicamento. (JOHNSON-DAVIS et al., 2011; ZOCHOWSKA et al., 2006). Portanto, é recomendado que o regime do SRL comece quando a capacidade do enxerto estiver definida, ou seja, quando as incisões cirúrgicas estiverem cicatrizadas (O'REILLY ZWALD; BROWN, 2011).

A eficácia do fármaco pode ser afetada por alguns fatores, o primeiro desfecho é devido à falha do tratamento, sendo definido pela incidência cumulativa de rejeição aguda confirmada através de biópsia (RACB), por meio da perda do enxerto, óbito ou descontinuação do uso do SRL. Outro fator é a suspensão do tratamento com o fármaco e é devido alguns motivos relacionados as alterações no paciente como: dislipidemia, disfunção do enxerto, proteinúria, infecção, dificuldades de cicatrização e anemia. Isso se dá pela inibição da fosforilação da lipina, proteína-alvo da insulina o que justifica o controle do metabolismo de carboidratos e lipídios (OLIVEIRA et al., 2009).

3 CONCLUSÃO

Além de reduzir a incidência de rejeição de transplante e possuir uma baixa nefrotoxicidade, o SRL exibe um mecanismo de ação único, que inibe a resposta imunológica mTORC1, e apresenta uma taxa pequena de efeitos colaterais. O SRL é a base da terapia, em que são inseridos ou não outros medicamentos conjugados, é uma plataforma estratégica para imunossupressão em transplantados. Ademais, o uso de SRL apresenta diminuição no número de casos e de mortes por câncer de pele em imunocomprometidos, e é uma alternativa para pacientes que não toleram a calcineurina, desde que seja administrado de cautelosamente e de maneira monitorada. Por essas e outras, o uso de SRL é uma opção que se destaca no tratamento de transplantados devido aos seus bons resultados quando comparados com pacientes em uso de outros imunossupressores.

REFERÊNCIAS

1. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous cell carcinoma. **N Eng J Med**, v. 344, p. 975-983, 2001.
2. ALTER, M. et al. Non-melanoma skin cancer is reduced after switch of immunosuppression to mTOR-inhibitors in organ transplant recipients. **JDDG - Journal of the German Society of Dermatology**, v. 12, n. 6, p. 480–488, 2014.
3. ANGLICHEAU, D. et al. Consequences of genetic polymorphisms for sirolimus requirements after renal transplant in patients on primary sirolimus therapy. **American Journal of Transplantation**, v. 5, n. 3, p. 595–603, 2005.
4. BLENIS, J. TOR, the Gateway to Cellular Metabolism, Cell Growth, and Disease. **Cell**, v. 171, n. 1, p. 10–13, 2017.
5. BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo - Patologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: Gen, Guanabara Koogan, 2016.
6. BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.
7. BRESSAN, A. L. et al. Imunossupressores na dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 1, p. 9–22, 2020.
8. BRUNSSSEN, A. et al. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: A systematic review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 1, p. 129- 139.e10, 2017.
9. Campos, G. R. **Estudo dos fatores que interferem na incidência de carcinoma cutâneo em pacientes pós-transplante de fígado**. Tese (mestrado em ciências) – faculdade de ciências médicas, universidade estadual de campinas. São Paulo, p. 1-51, 2016.
10. COLLINS, L. et al. Management of Non-melanoma Skin Cancer in Transplant Recipients. **Clinical Oncology**, v. 31, n. 11, p. 779–788, 2019.
11. COLLINS, L.; QUINN, A.; STASKO, T. Skin Cancer and Immunosuppression. **Dermatologic Clinics**, v. 37, n. 1, p. 83–94, 2019.
12. Chamié D, Costa JR, Abizaid A, et. al. Stents liberadores de sirolimus com e sem cobertura polimérica: análise seriada com angiografia e ultrassom intracoronariano tridimensional. **Rev Bras Cardiol Invasiva**, v. 17, p. 20-30, 2009.
13. Costa Jr, Siqueira D, Abizaid A. Stents com everolimus: resultados do programa SPIRIT. Análise dos estudos fundamentais com o stent farmacológico Xience™ V. **Rev Bras Cardiol Invasiva**, v. 16, p. 482-488, 2008.

14. DANTAL, J. et al. Sirolimus for secondary prevention of skin cancer in kidney transplant recipients: 5-year results. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 25, p. 2612–2620, 2018.
15. DI MAIRA, T.; LITTLE, E. C.; BERENQUER, M. Immunosuppression in liver transplant. **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**, n. August, p. 101681, 2020.
16. EMOTO, C. et al. The impact of CYP3A5*3 polymorphism on sirolimus pharmacokinetics: Insights from predictions with a physiologically-based pharmacokinetic model. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80, n. 6, p. 1438–1446, 2015.
17. GLAZER, A. M. et al. Clinical Diagnosis of Skin Cancer: Enhancing Inspection and Early Recognition. **Dermatologic Clinics**, v. 35, n. 4, p. 409–416, 2017.
18. Gonçalves, c. I. Et al. Câncer de pele não melanoma e sua relação com imunossupressores em pacientes transplantados renais. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 25, n. 2, p. 86–89, 2019.
19. GORDON, L. G.; ROWELL, D. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: A systematic review. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 24, n. 2, p. 141–149, 2015.
20. HAROON, A.; SHAFI, S.; RAO, B. K. Using Reflectance Confocal Microscopy in Skin Cancer Diagnosis. **Dermatologic Clinics**, v. 35, n. 4, p. 457–464, 2017.
21. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil**, Rio Janeiro: INCA, 2019.
22. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Câncer de pele melanoma**. Disponível em < <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma> > Acesso em 10 de set. de 2020.
23. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Como surge o câncer?** Disponível em < <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer> > Acesso em 10 de set. de 2020.
24. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Mecanismo de carcinogênese**. Disponível em < <https://www.inca.gov.br/pesquisa/pesquisa-experimental-e-translacional/programa-carcinogenese-molecular/mecanismos-de-carcinogenese> > Acesso em 10 de set. de 2020.
25. JOHNSON-DAVIS, K. L. et al. Evaluation of the Abbott ARCHITECT i2000 sirolimus assay and comparison with the Abbott IMx sirolimus assay and an established liquid chromatography-tandem mass spectrometry method. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 33, n. 4, p. 453–459, 2011.
26. LOPEZ-SOLER, R. I. et al. Sirolimus use improves cancer-free survival following transplantation: A single center 12-year analysis. **Transplantation Reports**, v. 5, n. 2, p. 100040, 2020.

27. LOUREIRO, J. B. et al. P53 in skin cancer: From a master player to a privileged target for prevention and therapy. **Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer**, v. 1874, n. 2, p. 188438, 2020.
28. LUCKE, C.; WEIWAD, M. Insights into Immunophilin Structure and Function. **Current Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 35, p. 5333–5354, 2011.
29. MACDONALD, A. S. et al. Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus. **Clinical Therapeutics**, v. 22, n. SUPPL. B, 2000.
30. Manzoni AP, Kruse RL, Troian C, et al. Skin changes in pediatric transplant patients. **Pediatr Transplant**, v. 10, p. 210-214, 2006.
31. MEUR, Y. LE et al. CYP3A5*3 influences sirolimus oral clearance in de novo and stable renal transplant recipients. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 80, n. 1, p. 51–60, 2006.
32. MESA RAMIREZ, L. et al. Resultados clínicos en receptores de trasplante renal posterior a la conversión a ImTOR. **Revista Colombiana de Nefrología**, v. 5, n. 1, p. 26, 2018.
33. O'REILLY ZWALD, F.; BROWN, M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Advances in therapy and management: Part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 65, n. 2, p. 253–261, 2011.
34. OLIVEIRA, N. I. et al. Eficácia, tolerabilidade e segurança do uso do sirolimo após o transplante renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 31, n. 4, p. 258–268, 2009.
35. PARKER, E. R. The influence of climate change on skin cancer incidence – A review of the evidence. **International Journal of Women's Dermatology**, 2020.
36. PICARD, N. et al. CYP3A5 genotype does not influence everolimus in vitro metabolism and clinical pharmacokinetics in renal transplant recipients. **Transplantation**, v. 91, n. 6, p. 652–656, 2011.
37. POPIM, R. C. et al. Câncer de pele: Uso de medidas preventivas e perfil demográfico de um grupo de risco na cidade de Botucatu. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 13, n. 4, p. 1331–1336, 2008.
38. QUE, S. K. T.; ZWALD, F. O.; SCHMULTS, C. D. Cutaneous squamous cell carcinoma: Management of advanced and high-stage tumors. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 2, p. 249–261, 2018.
39. SÄEMANN, M. D. et al. The multifunctional role of mTOR in innate immunity: Implications for transplant immunity. **American Journal of Transplantation**, v. 9, n. 12, p. 2655–2661, 2009.
40. SHAO, W. et al. Multi-task multi-modal learning for joint diagnosis and prognosis of human cancers. **Medical Image Analysis**, v. 65, p. 101795, 2020.

41. WANG, H. et al. Synthesis and evaluation of an injectable everolimus prodrug. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 5, p. 1175–1178, 2017.
42. WATSON, C. J. E.; CLATWORTHY, M. R. **mTOR inhibitors: Sirolimus and everolimus**. Eighth Edition ed. [s.l.] Elsevier, 2019.
43. WHELESS, L. et al. Skin cancer in organ transplant recipients: More than the immune system. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 71, n. 2, p. 359–365, 2014.
44. WULLSCHLEGER, S.; LOEWITH, R.; HALL, M. N. TOR signaling in growth and metabolism. **Cell**, v. 124, n. 3, p. 471–484, 2006.
45. WYSONG, A. et al. Defining skin cancer local recurrence. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 81, n. 2, p. 581–599, 2019.
46. YÉLAMOS, O. et al. Usefulness of dermoscopy to improve the clinical and histopathologic diagnosis of skin cancers. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 2, p. 365–377, 2019.
47. ZOCHOWSKA, D. et al. High-performance liquid chromatography versus immunoassay for the measurement of sirolimus: Comparison of two methods. **Transplantation Proceedings**, v. 38, n. 1, p. 78–80, 2006.