

TRANSPLANTE RENAL: MECANISMO DE REJEIÇÃO, TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA E MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

KIDNEY TRANSPLANT: REJECTION MECHANISM, IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AND DIAGNOSTIC METHODS

TRASPLANTE RENAL: MECANISMO DE RECHAZO, TERAPIA INMUNOSUPRESORA Y MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Juliana Tavares Barbosa¹
Marina Meira de Jesus²
Rosilane Prado Barbosa³
Camila Nunes de Moraes Ribeiro⁴
Stephanie Dynczuki Navarro⁵
João Luiz Coelho Ribas⁶
Marco André Cardoso⁷

Resumo

O transplante renal corresponde à substituição do rim com o intuito de reestabelecer sua função em casos de pacientes renais crônicos — com perda de função renal irrecuperável, por exemplo. O seguinte trabalho teve por objetivo reunir informações, de maneira concisa, sobre os mecanismos de rejeição de transplante renal e como detectá-los. O estudo traz informes sobre novos métodos diagnósticos mais sensíveis e menos invasivos que os convencionais, além de mencionar a terapia de imunossupressão na prevenção de rejeição do enxerto. O mecanismo de rejeição envolve a ocorrência de resposta imune do receptor contra antígenos de histocompatibilidade do doador. Quanto menores forem as diferenças imunohistoquímicas entre doador e receptor, menores serão as chances de rejeição contra o órgão enxertado. Como maneira de diminuir a ocorrência de rejeição de transplante, fármacos imunossupressores foram desenvolvidos — com atuação nas vias que levam ao desenvolvimento da resposta imune. O diagnóstico de rejeição é feito com base no quadro clínico do paciente, exames laboratoriais e de imagem, e, principalmente, análise de biópsia renal para investigação de processo inflamatório. Contudo, o potencial invasivo da biópsia renal e custo do método corroboraram para o desenvolvimento de técnicas de maiores sensibilidade e menos invasivas.

Palavras-chave: Rejeição de transplantes. Transplante renal. Rejeição de transplante renal. Terapia imunossupressão no transplante renal.

Abstract

Kidney transplantation corresponds to organ replacement in order to reestablish its function in cases of chronic kidney patients — with irretrievable loss of renal function. The following work aimed to gather information, in a concise manner, about the mechanisms of renal transplant rejection and how to detect it. This study brings information about new diagnostic methods that are more sensitive and less invasive than conventional ones, in addition to mentioning immunosuppression therapy in prevention of graft rejection. The rejection mechanism involves the immune response of the recipient against the donor's histocompatibility antigens. The smaller the differences between donor and recipient, the lower the chances of rejection against the grafted organ. As a way to reduce the occurrence of transplant rejection, immunosuppressive drugs were developed, acting on the pathways that lead to the development of the immune response. The diagnosis of rejection is made based on the patient's clinical condition, laboratory and imaging tests, and mainly renal biopsy analysis to investigate the inflammatory

¹ Graduanda de Biomedicina na Universidade Positivo. E-mail: julianatavares246@gmail.com.

² Graduanda de Biomedicina na Universidade Positivo.

³ Graduanda de Biomedicina na Universidade Positivo.

⁴ Profa. Dra. Coordenadora do Curso de Biomedicina da Universidade Positivo.

⁵ Profa. Dra. Coordenadora Adjunta do Curso de Biomedicina da Universidade Positivo.

⁶ Prof. Dr. do Curso de Biomedicina e do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Industrial da Universidade Positivo.

⁷ Prof. Dr. do Curso de Biomedicina da Universidade Positivo.

process. However, the invasive potential of renal biopsy and the cost of the method corroborated the development of more sensitive and less invasive techniques.

Keywords: Transplant rejection. Kidney transplantation. Kidney transplant rejection. Immunosuppression therapy in kidney transplantation.

Resumen

El trasplante renal corresponde a la sustitución del riñón con el propósito de restablecer su función en casos de pacientes renales crónicos — con pérdida de función renal irrecuperable, por ejemplo. Este trabajo tuvo el objetivo de reunir informaciones, de manera sucinta, sobre los mecanismos de rechazo de trasplante renal y cómo detectarlos. El estudio revisa informes sobre nuevos métodos de diagnóstico, más sensibles y menos invasivos que los convencionales, además de mencionar la terapia de inmunosupresión en la prevención del rechazo del injerto. El mecanismo de rechazo implica la generación de respuesta inmune del receptor contra antígenos de histocompatibilidad del donante. Mientras más pequeñas las diferencias inmunohistoquímicas entre el donante y el receptor, más pequeñas serán las posibilidades de rechazo del órgano injertado. Como alternativa para disminuir la posibilidad de rechazo de trasplante, se han desarrollado fármacos inmunosupresores — con acción sobre las vías que conducen al desarrollo de la respuesta inmune. El diagnóstico de rechazo se hace sobre la base del cuadro clínico del paciente, exámenes de laboratorio y de imagen y, sobre todo, de biopsia renal para investigación de proceso inflamatorio. Sin embargo, el potencial invasivo de la biopsia renal y el costo del método fortalecen el desarrollo de técnicas más sensibles y menos invasivas.

Palabras-clave: Rechazo de trasplantes. Trasplante renal. Rechazo de trasplante renal. Terapia de inmunosupresión en el trasplante renal.

1 Introdução

Transplantes são a substituição um órgão/tecido ou parte dele por outro, com o intuito de restabelecer a sua função, o que soluciona vários problemas médicos. Isso aumenta a expectativa de vida de pacientes que se encontram na fase final da sua doença (VICENTE, 2008). Após inúmeras tentativas sem efeitos em humanos e outras com sucesso em animais, em 1954 foi realizado o primeiro transplante com sucesso em humanos; um rim foi transplantado sem rejeição entre gêmeos idênticos (SCHATZKI, 2003).

Em casos de perda de função renal irrecuperável, deve haver a substituição desta através de diálise ou transplante renal. O transplante tem várias vantagens em relação à diálise, por proporcionar uma melhor qualidade de vida, sem as restrições associadas à diálise (MAGEE; PASCUAL, 2004). Comparando a mortalidade entre pacientes transplantados e dialisados, ao fim de 3 a 4 anos, concluiu-se que o transplante reduziu o risco de morte em 68% (WOLFE *et al.*, 1999).

Nos anos 60, foi descoberto o primeiro imunossupressor, a 6-mercaptopurina. Essa descoberta tornou possível alcançar a imunossupressão necessária à sobrevivência do transplante; assim, os mecanismos de imunossupressão têm evoluído desde então. Existem vários efeitos relacionados à imunossupressão. Esses efeitos acontecem porque a inibição dos mecanismos imunes é inespecífica; dessa forma, o organismo fica exposto a infecções e a tumores, que seriam facilmente detectados e eliminados pelo Sistema Imune. No caso dos

gêmeos idênticos — que realizaram o primeiro transplante — não houve utilização de imunossuppressores. Isso reforça a histocompatibilidade como controle da rejeição, já que os sistemas imunes dos gêmeos eram iguais, com o mesmo mecanismo de identificação celular; ou seja, organismos com mais semelhanças em termos genéticos irão possuir menores chances de rejeição (VICENTE, 2008).

Um transplante envolve a inserção de células de um organismo diferente em outro indivíduo, o que provoca uma Resposta Imune contra essas células não-pertencentes ao paciente que recebeu o órgão ou tecido. A identificação do que é próprio do organismo (“*self*”) e do que não pertence ao próprio organismo (“*non-self*”) se baseia nos mecanismos de reconhecimento celular, que depende de diversos componentes moleculares e células imunitárias. Todas as células possuem marcadores moleculares que agem como antígenos, que podem ser de outros organismos ou resultar do organismo do próprio indivíduo.

Os antígenos, por sua vez, estão ligados a moléculas de MHC, as quais compreendem um conjunto de genes expressos em receptores glicoproteicos de ocorrência em todas as células. Os MHC são responsáveis por apresentarem antígenos não-próprios ao organismo para células do Sistema Imune, o que irá provocar a Resposta Imune. É o grau de semelhança entre os MHC de dois indivíduos que irá determinar a Histocompatibilidade entre seus tecidos. Para a avaliação de um transplante, quanto maiores forem as diferenças imunohistoquímicas entre doador e receptor, maior será a rejeição imunológica contra o órgão ou tecido transplantado (VICENTE, 2008).

Um dos grandes problemas que envolve a rejeição de transplantes está relacionado ao uso inadequado da terapia medicamentosa, pois mesmo recebendo orientação e acompanhamento rigoroso, muitos pacientes transplantados acreditam que após a cirurgia não haverá necessidade do uso contínuo de medicamentos. O acompanhamento ambulatorial se torna fundamental para prevenir complicações que possam comprometer a sobrevida do órgão transplantado, assim como orientações sobre dieta, medicações, exercícios, prevenção de infecções e identificação de sinais e sintomas de rejeição são extremamente importantes para o sucesso do tratamento (SILVA *et al.*, 2011).

2 Metodologia

Este trabalho foi escrito utilizando as bases de dados Google Acadêmico, Scielo, Pubmed, entre agosto de 2019 a novembro de 2019; os termos pesquisados foram os seguintes: rejeição de

transplantes, transplante renal, rejeição transplante renal e transplante renal terapia imunossupressão. Artigos, resumos e cartas aos editores foram incluídos.

3 Resultados e discussão

A aderência ao tratamento no transplante renal engloba vários aspectos que irão influenciar os resultados terapêuticos. Um dos cuidados que o paciente deverá seguir é a terapia imunossupressora. Com o desenvolvimento da imunossupressão, a expectativa de sobrevida do enxerto tem aumentado, pois os imunossupressores têm a finalidade de manter a integridade do órgão que foi transplantado e acaba limitando — ou até mesmo evitando — a rejeição ao órgão (BRAHM, 2012).

A Conferência Consenso sobre o uso de imunossupressores destaca a importância de ações para estabelecer a relação entre a adesão desses imunossupressores e os resultados clínicos e propõe o monitoramento da adesão como rotina em todas as instituições que trabalham com transplantes (FINE *et al.*, 2009).

A resposta imunológica contra um órgão transplantado é um procedimento dependente da célula T, que depois de encontrar-se com os antígenos, pode manifestar respostas diversas, como a apoptose, anergia, ativação parcial e/ou total com expansão clonal e proliferação de células efetoras governadas por diferentes citocinas (ABBUD FILHO, 1994).

Os eventos que levam à ativação completa do linfócito T requer três sinais externos em receptores localizados na membrana dessas células. No primeiro sinal há o reconhecimento das moléculas HLA ou de seus peptídeos pelo receptor da célula T (TCR). Essa interação ativa as proteínas tirosinacinasas (TKs) que, por sua vez, ativam vias bioquímicas efetoras como a via da fosfolipase C (PLC), via do inositol trifosfato (IP-3) calcineurina e diacilglicerol (DAG) proteínacina C (PKC) (ABBUD FILHO, 1994).

Somente o primeiro sinal não é suficiente para ativação das células T, os correceptores CD4 e CD8 se acoplam também ao TCR para completar a ligação. Além do mais, quando a célula T encontra o aloantígeno (antígeno de histocompatibilidade do doador) pela primeira vez, um segundo sinal é necessário para que o processo de ativação prossiga. Esse segundo sinal acontece através da interação de moléculas de adesão e seus respectivos “encaixes”, por exemplo, CD28 com B7-1 ou B7-2, CD2 com CD58 (LFA-3), LFA-1 com ICAM-1 (HALLORAN *et al.*, 1993; SUTHANTHIRAM; STROM, 1994).

Os dois primeiros sinais de transdução ligam os eventos da membrana citoplasmáticas aos eventos nucleares que resultam na ativação dos genes, produção de proteínas regulatórias (citocinas) tipo IL2, que aderem aos seus receptores (HALLORAN *et al.*, 1993).

Com a produção de citocinas, a célula T passa da fase G0 do ciclo celular para a sua fase ativado G1, mas não está pronta para prosseguir no ciclo e proliferar (ABBUD FILHO; RAMALHO, 1997).

Para que isso suceda é necessário o terceiro sinal que ocorre à medida que as citocinas se encaixam nos seus receptores e emitem sinais de transdução para o núcleo da célula através de PTKs (p 7056) e/ou fatores de transcrição (STATS). Com isso, os sinais passam por uma proteína chamada mTOR (mammalian target of Rapamycin) e ativam enzimas do tipo ciclinas E/ CDK2 e D/CDK4 e a proteína retinoblastoma que são fundamentais para a mudança das células da fase G1 para a fase S da síntese de DNA (HALLORAN, 1996; NURSE, 1994).

Com base nos três sinais fundamentais para o método de proliferação e expansão clonal das células T, elaboram-se estratégias específicas de imunossupressão. É possível agrupar as drogas imunossupressoras biológicas e químicas, de acordo com o seu local de ação e seus efeitos nos linfócitos em: 1) drogas que afetam estruturas da membrana celular (anticorpos policlonais e monoclonais, anticorpos anti-receptor da IL-2, CTLA4 Ig), 2) drogas que afetam a síntese de citocinas (glicocorticóides, ciclosporina, tacrolimus-FK506, Sirolimus-RAPA e leflunomide), 3) drogas que afetam a síntese de nucleotídeos (purinas: azatioprina, mizoribina, micofenolato mofetil; pirimidinas: brequinar) e 4) drogas com efeitos ainda não completamente conhecidos (gusperimus/deoxiespergualina) (ABBUD FILHO; RAMALHO, 1997).

A introdução de novos fármacos imunossupressores ocasionou grande diminuição da incidência de rejeição aguda (MEIER-KRIESCHE *et al.*, 2004). No entanto, está ainda é uma das principais causas da perda de enxertos (MEIER-KRIESCHE; SRINIVAS *et al.*, 2004).

Em casos de rejeição aguda, o regime de imunossupressão, ao qual o paciente se encontra submetido, compõe um fator substancial para a apresentação dos sinais clínicos de rejeição. Geralmente, quando em uso de terapia imunossupressora mais potente, o paciente não demonstra sintomas característicos de rejeição aguda, como dor e aumento do volume do enxerto, febre e diminuição da diurese. À vista disso, o quadro clínico do paciente, exames laboratoriais e de imagem, e, fundamentalmente, presença de processo inflamatório em fragmentos de biópsia renal irão compor a base do diagnóstico da rejeição aguda do enxerto (RUSH *et al.*, 1995).

A biópsia renal, além de se apresentar como um procedimento caro e invasivo, com potencial de morbidade, caracteriza-se como um método impreciso. Isso se deve ao caráter focal

dos processos inflamatórios de rejeição, podendo não ser identificados pelo procedimento, pois, examina-se um pequeno fragmento renal (RUSH *et al.*, 1998; NICKERSON *et al.*, 1999). Porém, apesar de suas limitações, a biópsia renal constitui o método mais utilizado no diagnóstico diferencial da disfunção aguda do enxerto (SOLEZ *et al.*, 1993).

Tendo em vista as possíveis falhas que os procedimentos diagnósticos para identificação de rejeição aguda em enxerto renal possam apresentar, vários pesquisadores estão trabalhando no desenvolvimento de novas técnicas de biologia celular e molecular para auxílio no diagnóstico de rejeição, como a monitorização molecular através de biomarcadores. A identificação destas moléculas pode ser feita por métodos sensíveis e não invasivos, capazes de acusar o surgimento de rejeição antes da ocorrência da disfunção do enxerto, sendo fundamental na determinação da abordagem terapêutica do paciente e na adequação de protocolos de imunossupressão (RUSH *et al.*, 1998; NICKERSON *et al.*, 1999; CECKA, 1999; MORRIS, 1995; BASTOS *et al.*, 1994).

Entre as técnicas utilizadas para monitorização molecular em transplante renal, destacam-se a Reação em cadeia da polimerase (PCR), DNA *microarrays* e monitorização imunológica dos genes de interesse na rejeição de transplantes (DIAS *et al.*, 2005).

A PCR em tempo real compõe uma técnica de extrema sensibilidade, pois permite quantificar a concentração inicial do gene alvo, normalmente envolvido na reação de rejeição de enxertos, como as Interleucinas 4, 7, 10 e 15, Fas-ligante, Perforina, Granzima B, Interferon- γ e Tim-3, com elevada precisão. Esta técnica engloba um sistema baseado na detecção e quantificação de um repórter fluorescente, sendo que a fluorescência emitida a cada ciclo de PCR é gravada pelo sistema; isso permite correlacionar a quantidade inicial do gene analisado com a fase exponencial da reação, que compreende o ciclo em que ocorre o primeiro aumento significativo do produto da PCR. Amostras de células sanguíneas, de urina e de aspirado do enxerto podem ser utilizadas para realização da PCR (SABEK *et al.*, 2002; SCHMID *et al.*, 2004; BUSTIN, 2000).

A tecnologia dos *oligoarrays* de alta densidade ou *microarrays* permite a identificação de genes ou conjunto de genes envolvidos nos processos de rejeição, aceitação e tolerância aos enxertos. Marcado com sondas fluorescentes, o cDNA irá se hibridizar a sondas complementares de oligonucleotídeos de alta densidade, e os sinais dos corantes fluorescentes, detectados através de sistemas automáticos, demonstram proporcionalmente a quantidade de cDNA hibridizado obtido da amostra. Esta técnica possibilita comparar o padrão de expressão de certos genes em amostras com e sem rejeição, além de permitir identificar genes que codificam moléculas envolvidas na resposta imune, como a molécula CD20 (marcador de

linfócito B) em pacientes que apresentam rejeição vascular, córtico-resistente, com maiores chances de desenvolver rejeição contra o enxerto (AKALIN *et al.*, 2001; FREEMAN *et al.*, 2000; SARWAL *et al.*, 2003).

A monitorização imunológica estuda biomarcadores que possam identificar o surgimento de rejeição antes de ocorrer disfunções do enxerto, alterações laboratoriais ou lesões histológicas significativas. Qualquer molécula que tenha papel na cascata de eventos que leva à rejeição do transplante pode ser identificada como um potencial biomarcador de rejeição contra o enxerto. Verifica-se principalmente genes que codificam moléculas co-estimulatórias, citocinas e moléculas citotóxicas mediadas por células para prováveis biomarcadores que possam auxiliar no diagnóstico de rejeição aguda (STREHLAU *et al.*, 1997; LIPMAN *et al.*, 1994; PAVLAKIS *et al.*, 1996; LI *et al.*, 2001; NETTO *et al.*, 2002; VASCONCELLOS *et al.*, 1998).

O retorno ao estilo de vida normal, interrupção de condições estressantes ao paciente renal crônico, como o tratamento dialítico e o acometimento da vida diária por ele, são fatores que predizem melhora na qualidade de vida de pacientes submetidos a transplante renal (HATHAWAY *et al.*, 1998; SIEGAL; GREENSTEIN, 1999; WINSET; HATHAWAY, 1999).

De acordo com o estudo de Bittencourt *et al.* (2003), há uma percepção de melhora na qualidade de vida em pacientes transplantados com enxerto funcionante em comparação com àqueles em que houve a necessidade em retornar para tratamento dialítico.

4 Conclusão

Ao desenvolver este artigo de revisão de literatura, muitas informações sobre rejeição ao transplante renal foram encontradas. Foi constatada a importância da terapia imunossupressora aos transplantados para evitar a rejeição ao órgão, como também os métodos para monitorar o transplante renal, ao utilizar técnicas moleculares como a monitorização imunológica dos genes de interesse na rejeição de transplantes. Além disso, foi observado que a volta à rotina é um motivo que melhora o bem-estar dos transplantados.

Referências

ABBUD FILHO, M. **Bases moleculares dos mecanismos de rejeição dos transplantes**. São Paulo: Sarvier, 1994. p. 226- 234

ABBUD FILHO, M.; RAMALHO, H.J. Revisão/atualização em transplante renal: novos agentes imunossupressores. **J. Bras. Nefrol**, São Paulo, v. 19, n. 2, p. 215-23, 1997.

AKALIN, E.; HENDRIX, R.C.; POLAVARAPU, R.G.; PEARSON, T.C.; NEYLAN, J.F.; LARSEN, C.P. et al. Gene expression analysis in human renal allograft biopsy samples using high-density oligoarray technology. **Transplantation**, v. 72, p. 948-53, 2001.

BASTOS, M.G; MEDEIROS, R.; MANFRO, R.C. Transplante renal. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 40, p. 283-92, 1994.

BITTENCOURT, Zélia Zilda Lourenço de Camargo *et al.* Qualidade de vida em transplantados renais: importância do enxerto funcionante. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 5, p. 732-734, 2004.

BRAHM, M.M.T. **Adesão aos imunossupressores em pacientes transplantados renais**. 2012. 102 f. Dissertação (Mestrado em Medicina: Ciências Médicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

BUSTIN, Sa. Absolute quantification of mRNA using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays. **Journal Of Molecular Endocrinology**, [s.l.], p. 169-193, 1 out. 2000. Bioscientifica. DOI: <http://dx.doi.org/10.1677/jme.0.0250169>.

CECKA, J.M. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. **Clin. Transplant**, p. 1-21, 1999.

DIAS, E.C.A.; CAMARA, N.O.S.; FILHO, A.P.S.; MANFRO, R.C. Monitorização Molecular da Rejeição de Transplantes Renais. **J. Bras. Nefrol.**, v. 18, n. 2, 2005.

FINE, R.N.; BECKER, Y.; DE GUEST, S. *et al.* Nonadherence Consensus Conference Summary Report. **Am. J. Transplant.**, v. 9, n. 1, p. 35-41, 2009.

FREEMAN, W.N.; ROBERTSON, D.J.; VRANA, K.E. Fundamentals of DNA hybridization arrays for gene expression analysis. **BioTechnique**, v. 29, p. 1042-55, 2000.

HALLORAN, P.F.; BROSKI, A.P.; BATIVKI, T.D. et al. The molecular immunology of acute rejection; an overview. **Transplant Immunol.**, v. 1, p. 3-27 6, 1993.

HALLORAN, P. F. Rethinking immunosuppression in terms of the redundant and nonredundant steps in the immune response. **Transplant Proc.**, v. 28, n. 6, p. 11-18, 1996.

HATHAWAY, D.K.; WINSETT, R.P.; JOHNSON, C.; TOLLEY, E.A.; HARTWIG, M.; MILSTEAD, J. Post kidney transplant quality of life prediction models. **Clinical Transplantation**, v. 12, p. 168-174, 1998.

LI, B.; HARTONO, C.; DING, R.; SHARMA, V.K.; RAMASWAMY, R.; QIAN, B. et al. Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. **N. Eng. J. Med.**, v. 344, p. 947-54, 2001.

LIPMAN, M.L.; STEVENS, A.C.; STROM, T.B. Heightened intragraft CTL gene expression in acutely rejecting renal allografts. **J. Immunol.**, v. 152, p. 5120-7, 1994.

MAGEE, C.C.; PASCUAL, M. Update in Renal Transplantation. **Archives of Internal Medicine**, v.164, p.1373-11388, 2004.

MEIER-KRIESCHE, H.U.; SCHOLD, J.D.; KAPLAN, B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? **Am. J. Transplant.**, v. 4, n. 8, p.1289-95, 2004.

MEIER-KRIESCHE, H.U.; SCHOLD, J.D.; SRINIVAS, T.R.; KAPLAN, B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. **Am. J. Transplant.**, v. 4, n. 3, p. 378-83, 2004.

MORRIS, P.J. **Kidney Transplantation**. 6.ed. USA: Saunders, 1995.

NETTO, M.v.p; FONSECA, B.a.l; DANTAS, M; SABER, L.t.s; CASTRO, M.c.r; FERRAZ, A.s. Granzyme B, fas-ligand and perforin expression during acute cellular rejection episodes after kidney transplantation: comparison between blood and renal aspirates. : comparison between blood and renal aspirates. **Transplantation Proceedings**, [s.l.], v. 34, n. 2, p. 476-478, mar. 2002. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0041-1345\(02\)02601-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0041-1345(02)02601-5).

NICKERSON, P.; JEFFERY, J.; GOUGH, J. et al. Effect of increasing baseline immunosuppression on the prevalence of clinical and subclinical rejection: a pilot study. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 10, n. 8, p. 1801-05, 1999.

NURSE, P. Ordering S phase and M phase in the cell cycle. **Cell**. v. 79, p. 547-50, 1994.

PAVLAKIS, M.; LIPMAN, M.; STROM, T. B. Intragraft expression of Tcell activation genes in human renal allograft rejection. **Kidney Int.**, v. 53, p. 7-12, 1996.

RUSH, D.N.; JEFFERY, J.; GOUGH, J. Sequential protocol biopsies in renal transplant patients. Clinical-pathological correlations using the Banff schema. **Transplantation**, v. 5, p. 59-511, 1995.

RUSH, D.N.; NICKERSON, P.; GOUGH, J. *et al.* Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 9, p. 21-29, 1998.

SABEK, Omaima; DORAK, M. Tevfik; KOTB, Malak; GABER, A. Osama; GABER, Lillian. Quantitative detection of T-cell activation markers by real-time PCR in renal transplant rejection and correlation with histopathologic evaluation1. **Transplantation**, [s.l.], v. 74, n. 5, p. 701-707, set. 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200209150-00019>.

SARWAL, M.; CHUA, M. S.; KAMBHAM, N.; HSIEH, S. C.; SATTERWHITE, T.; MASEK, M. *et al.* Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. **N. Engl. J. Med.**, v. 349, p. 125-38, 2003.

SCHATZKI, S. The First Kidney Transplantation. **AJR-American Roentgen Ray Society**, v.182, p.190, 2003.

SCHMID, H.; COHEN, D.C.; HENGER, A.; SCHLÖNDORFF, D.; KRETZLER, M. Gene expression analysis in renal biopsies. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.19, p. 1347-51, 2004.

SIEGAL, B.; GREENSTEIN, S. Compliance and noncompliance in kidney transplant patients: cues for transplant coordinators. **Journal of Transplant Coordination**, v. 9, p. 104-108, 1999.

SILVA, J.M.; FIALHO, A.V.M.; BORGES, M.C.L.A.; SILVA, L.M.S. Perfil epidemiológico dos pacientes transplantados renais em Hospital Universitário e o conhecimento sobre uso de drogas imunossupressoras. **JBT J. Bras. Transpl.**, v. 14. n. 1, p. 1449-1494, 2011.

SOLEZ, K.; AXELSEN, Roy A.; BENEDIKTSSON, Hallgrimur; BURDICK, James F.; COHEN, Arthur H.; COLVIN, Robert B.; CROKER, Byron P.; DROZ, Dominique; DUNNILL, Michael S.; HALLORAN, Philip F.. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the banff working classification of kidney transplant pathology: The Banff working classification of kidney transplant pathology. **Kidney International**, [s.l.], v. 44, n. 2, p. 411-422, ago. 1993. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1993.259>.

STREHLAU, J.; PAVLAKIS, M.; LIPMAN, M.; SHAPIRO, M.; VASCONCELLOS, L.; HARMON, W.; STROM, T. B.. Quantitative detection of immune activation transcripts as a diagnostic tool in kidney transplantation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s.l.], v. 94, n. 2, p. 695-700, 21 jan. 1997. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.94.2.695>.

SUTHANTHIRAM, M.; STROM, T. B. Renal Transplantation. **N. Engl. J. Med.**, v. 331, p. 365-76, 1994.

VASCONCELLOS, L.M.; ASHER, F.; SCHACHTER, D.; VASCONCELLOS, L.H.; SHAPIRO, M.; HARMON, W.E. *et al.* Cytotoxic lymphocyte gene expression in peripheral blood leukocytes correlates with rejecting renal allografts. **Transplantation**, v. 66, p. 562-6, 1998.

VICENTE, F.A.B.L. Transplantação Renal: Mecanismos de Rejeição e Tolerância. 2008. 105 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2008.

WINSET, R.P.; HATHAWAY, D.K. Predictors of QoL in renal transplant recipients: bridging the gap between research and clinical practice. Posttransplant Quality of Life Intervention Study Group. **American Nephrology Nurses' Association Journal**, v. 26, p. 235-240, 1999.

WOLFE, R.A.; ASHBY, V.B.; MILFORD, E.R.L. *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. **The New England Journal of Medicine**, vol.341, p.1725-1730. 1999.