

Fotofereze extracorpórea como tratamento auxiliar para transplantados renais

Alessandra Oliveira Ribeiro Emilene da Silva Batista
Graduanda em Biomedicina. Faculdade de Americana – FAM.
E-mail: alexandrinideoliveira@gmail.com

Luis Gustavo R. Fernandes
Doutor em Imunologia. Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. E-mail: lgrf@unicamp.br

Juliana Ravagnani Coradel
Graduanda em Biomedicina. Faculdade de Americana – FAM.
E-mail: jucoradel@hotmail.com

Patricia Ucelli Simioni
Bióloga. Mestre e Doutora em Imunologia. Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. E-mail: psimioni@gmail.com

Resumo

A fotofereze extracorpórea é um procedimento que busca a redução da resposta imune produzida pelo receptor de um transplante. Esse tratamento inclui o uso da radiação ultravioleta (UVA) e o 8-metoxipsoraleno (8-MOP), tratamentos que tem a função de alterar o DNA dos linfócitos T. O procedimento de fotofereze se baseia na separação dos componentes sanguíneos para deleção dos linfócitos circulantes. Após esse procedimento, o sangue é novamente reinfundido no paciente. Por terem sofrido essas modificações esses linfócitos são eliminados, evitando a resposta imune direcionada ao enxerto. Esse tratamento é indicado para pessoas com doenças autoimunes ou

que fizeram transplantes de órgãos e que, por algum motivo, já não respondem mais com eficiência aos imunossuppressores e outros tratamentos como a aférese convencional. Esse pode ser considerado um tratamento novo com reduzidas reações de desconforto aos pacientes. Muitos pacientes são favorecidos pelo uso desse procedimento em transplantes, o que pode ser de grande interesse para preservação do órgão transplantado.

Palavras-chave: Fotofereze. Transplante Renal. Tratamento. Eritropoetina, Eritropoetina humana recombinante, Doping.

Introdução

Em muitos casos, o transplante de órgãos ou tecidos é a única alternativa restante para certos pacientes, em decorrência da falência ou perda de capacidade de funcionamento de órgãos como coração, pulmão, fígado, rins acarretados por diferentes doenças. Na atualidade, milhares de pessoas se necessitam de procedimentos de transplante de órgãos ou tecidos (REINICH, 2001).

Após o transplante, em muitos casos, o organismo receptor pode iniciar um processo de rejeição ao enxerto, que ocorre quando células do sistema imune começam a atacar o tecido transplantado, reconhecendo esse como antígeno estranho. No processo de rejeição, as células do sistema imune reagem contra antígenos do hospedeiro, gerando diversas manifestações clínicas tais como edema, eritema e ulcerações, seguidas de espessamento e perda de cabelos. Também pode ocorrer a anemia hemolítica, com reação de Coombs positiva. Essa resposta é atribuída à reduzida tolerância (REINICH, 2001).

Na tentativa de preservar o enxerto, em geral, busca-se reduzir a imunidade do receptor. Entre os métodos de tratamento para a rejeição de transplante, uma das formas de terapia é fotofereze extracorpórea. O tratamento chamado de fotofereze extracorpórea tem como função tratar quimicamente células que são responsáveis pela intolerância do órgão transplantado. Esse é um método inovador e ocasiona poucas reações adversas ao paciente. Este tratamento auxilia pacientes transplantados, pois expõem células sanguíneas periféricas obtidas por aférese ao 8-metoxipsoraleno (MOP) e à fotoativação com radiação ultravioleta A (UVA) e subsequente reinfusão ao paciente, produzindo efeitos biológicos diretos na resposta de rejeição. Os leucócitos tratados com 8-Metoxipsoraleno (MOP) e radiação ultravioleta A (UVA) sofrem apoptose em 48 horas, assim preservando o enxerto e com reações adversas específicas (SEATON, E.D.; SZYDL, R.M.; KANFER, E, 2003).

Pacientes transplantados renais apresentam elevado grau de rejeição aguda, devido à reação denominada reação enxerto versus hospedeiro. Para controle dessa resposta, existem diversos tratamentos e terapias em uso ou em pesquisa. Trabalho atual tem

mostrado que a fotofereze é uma possível forma de tratamento para esses pacientes, que vem trazendo benefícios. Buscou-se, no presente trabalho, avaliar se os dados da literatura comprovam que a fotofereze pode auxiliar no tratamento de pacientes transplantados.

O presente projeto teve por objetivo avaliar os dados na literatura disponíveis que comprovem a eficácia da fotofereze no tratamento auxiliar de pacientes transplantados renais. Nesse contexto, o presente projeto abordou os benefícios trazidos por esse tratamento, tais como o mecanismo de ação e aplicação do mesmo.

A metodologia utilizada para o desenvolvimento do presente projeto consistiu em realizar uma revisão bibliográfica de livros, artigos científicos, eletrônicos e impressos, nacionais e internacionais. Os meios de pesquisa utilizados serão os sites de busca PubMed, Scielo, Google Acadêmico, entre outros.

O mercado global permitiu a Internacionalização das Empresas, em face de sua constante participação nos mercados estrangeiros. A internacionalização é o caminho natural para que as empresas brasileiras possam aumentar sua competitividade e enfrentar a concorrência internacional (LUDOVICO, 2009).

De acordo com Coutinho e Amaral (2004), o enorme crescimento do comércio internacional e a acirrada concorrência entre os mercados estão diretamente ligadas às novas estratégias empresariais. Os países e as empresas atuam constantemente com o intuito de obter maiores ganhos e vantagem competitiva em escala global.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Definição e Histórico dos Transplantes no Brasil

O transplante é a transferência ou substituição e um órgão ou tecido alterado ou danificado, a fim de compensar ou substituir sua função comprometida ou perdida. Sendo um procedimento cirúrgico, o transplante pode prolongar e melhorar a qualidade de vida do paciente, podendo oferecer a cura ou amenizar um problema de saúde. Esse tratamento beneficia crianças, jovens e adultos que apresentam doenças agudas ou crônicas, podendo acometer tecidos (córnea e medula óssea) e órgãos como pulmão, coração, fígado, pâncreas e rim (SILVEIRA, M. L.; RIBEIRO, R, 2012).

As chances de sucesso dependem de fatores como: o tipo de órgão a ser transplantado, alteração primária geradora, condições de saúde do paciente, características do doador e sua compatibilidade com o receptor (SILVEIRA; RIBEIRO, 2012). Esse procedimento apresenta muitos riscos, pois possui tratamento complexo e prolongado, correndo-se o risco de rejeição e infecção, com a perda do órgão (AMARAL; DUARTE, 2012).

Os transplantes de órgãos foram um dos maiores avanços obtidos pela medicina no século XX, com índice de sucesso acima de 80%. O primeiro transplante de órgão humano ocorreu nos Estados Unidos, no ano de 1954, realizado pelo doutor Voronay, um cirurgião ucraniano, para tratar uma insuficiência renal aguda causada por envenenamento com mercúrio. Já primeiro transplante humano de rim realizado no Brasil aconteceu no ano de 1965 (ABTO, 2015). Para a maioria dos pacientes com insuficiência renal, com perda de função dos rins, o transplante oferece a melhor oportunidade de sobrevida e reabilitação social, sendo assim que elimina a necessidade de diálise ou hemodiálise (MIRANDA, 2014).

Após o transplante, indivíduos transplantados tem sobrevida média de cinco a dez anos. O Brasil é o segundo país do mundo em número de transplantes, sendo superado somente pelos Estados Unidos (GARCIA, 2006). O órgão brasileiro responsável pela coordenação de transplantes no Sistema Único de Saúde (SUS) é a Central Nacional de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO) estaduais que gerencia oito centrais regionais cobrindo quase todo território nacional (COELHO, 2004). O CNCDO administra os casos de doações por óbitos, somente após a constatação da morte cerebral do doador, que pode ser natural ou acidental, e com órgãos sadios. A morte cerebral deve ser devidamente diagnosticada por uma equipe médica e o transplante autorizado pelo SNT e pelo SUS. Para isso, o doador deve ter manifestado em vida sua intenção de se tornar doador (UTI HC, 2005).

2.2. Rejeição de transplantes

Sendo assim percebe-se que a rejeição é um processo complexo que envolve não somente a ativação e proliferação dos linfócitos T, mas também múltiplos componentes inflamatórios acompanhados do aumento de expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e respectivos receptores e moléculas de adesão (CAPPELLESSO et al., 2000).

Na rejeição de transplantes, o sistema imunológico reconhece os antígenos do órgão transplantado. Anticorpos circulantes contra o HLA do enxerto ligam-se ao endotélio vascular, desencadeando uma reação de rejeição aguda. Os anticorpos reagem com os antígenos presentes no endotélio do enxerto e fixam os componentes do sistema complemento, resultando em infiltração de células polimorfonucleares nos vasos de enxerto, provocando lesão da parede vascular, ativando a cascata de coagulação, refletindo em deposição de plaquetas e formação de microtrombos nos capilares do órgão. O comprometimento dos vasos impede sua vascularização, levando a isquemia e posteriormente necrose do enxerto (KANENO R, 2015).

Após a realização do transplante, ainda há o risco de rejeição do órgão transplantado. Alguns pacientes não desenvolvem a rejeição em 8 a 10 anos, mas outros desenvolvem rejeição ao órgão transplantado, com necessidade hemodíalise e risco de perda do transplante. A rejeição acontece quando linfócitos T do receptor, ao reconhecer como não próprios os antígenos HLA do doador expressos no enxerto, são ativados desencadeando mecanismos efetores celulares e humorais da rejeição (ROCHA, 2003. ALVES. L; MAIA. M; NUNES. F; AFONSO. D; MOTA. A, 2015).

No receptor sem anticorpos pré-formados ocorre o reconhecimento do aloantígeno (enxerto) pelas células T desse hospedeiro. Esse reconhecimento direto ocorre pela interação das células T do receptor com células expressando MHC II associado ao peptídeo aloagênico presente em células apresentadoras de antígeno derivado do doador (WOOD, et al., 2012).

O MHC é responsável pela aceitação ou rejeição do enxerto, pois eles controlam a resposta imunológica de antígenos proteicos. Os genes do sistema HLA codificam proteínas de antígenos na superfície celular (; ALVES et al., 2005, TANI, 2006). A rejeição inicia-se com o reconhecimento dos antígenos de histocompatibilidade (aloantígenos) do doador pelos linfócitos T do receptor. Pode ocorrer um aumento na população de linfócitos TCD4+ com expansão clonal e migração para o enxerto. No mecanismo de rejeição celular, após a estimulação dos linfócitos, pela interação do TCR (Receptor de célula T) com o Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC), juntamente com moléculas de adesão e co-estimulação, os complexos TCR/CD3 e CD4 ou CD8 tornam-se fisicamente associados e ativam várias enzimas intracelulares denominadas tirosinoquinases. Estas elevam a concentração de cálcio intracelular e ativam proteínas citoplasmáticas regulatórias denominadas fatores de transcrição, levando a ativação celular. Em seguida, ocorre a resposta de hipersensibilidade tardia com a ativação de monócitos/ macrófagos e linfócitos citotóxicos, sendo esse o mecanismo final da agressão celular ao enxerto (WOOD et al., 2012; COELHO et al., 2007; JOELSON,2014).

Os linfócitos TCD8+, ou citotóxicos são os principais efetores do reconhecimento e ataque das células do transplante. Os mediadores citolíticos dessas células são a perforina e a granzima, que se encontram no citoplasma, em vesículas especializadas dos linfócitos. Quando as células são ativadas, essas migram para a membrana citoplasmática, fundem-se a ela liberando grânulos contendo granzima e perforina em direção à célula-alvo. Em decorrência do ataque citolítico, a célula-alvo pode morrer por necrose (ruptura da membrana plasmática e destruição das organelas) ou apoptose (caracterizada por condensação da cromatina e fragmentação do DNA) (MUTHUKUMAR et al., 2003, MUTHUKUMAR et al., 2005).

Outros mecanismos ocorrem na rejeição mediada por anticorpos, nesse tipo ocorre ativação de linfócitos B que se diferenciam em plasmócito, via estimulação por mediadores solúveis, as citocinas, produzidas por linfócitos TCD4+. As imunoglobulinas reconhecem sequências específicas de aminoácidos presentes em antígenos HLA expressos na superfície das células endoteliais do enxerto, ativam a cascata do sistema complemento e levam ao dano da microcirculação do enxerto (BETTELLI et al., 2007, GLOOR et al., 2008).

2.3. Métodos de determinação de compatibilidade

A determinação da compatibilidade para o transplante renal pode ser definida por testes sanguíneos e imunológicos. Esses testes são: tipagem sanguínea que verifica a compatibilidade dos tipos de sangue entre doador e receptor e a prova cruzada de linfócitos (CECIL-LOEB; DERMOTT, p.1042).

2.3.1. Tipagem de HLA

A tipagem de antígenos leucocitários humanos (Human Leucocyte Antigen, HLA) consiste na avaliação de marcadores de leucócitos para identificar a compatibilidade dos indivíduos para o sucesso no transplante (JBPRES, 2015). As moléculas do HLA envolvidas na rejeição estão presentes na superfície celular e podem ser reconhecidas pelo sistema imunológico do receptor, desencadeando processo de resposta imunológica contra o transplante. Esse teste é realizado com amostras de soro do doador e do receptor. Coloca-se soro do receptor em contato com os linfócitos do doador e com imunoglobulina anti-humana. A não ligação dos anticorpos HLA do receptor contra os linfócitos do doador indica compatibilidade do órgão a ser transplantado (COELHO, et al; 2007).

2.3.2. Prova cruzada de Linfócitos (*Cross-match*)

A prova cruzada de linfócitos é um dos exames mais importante para determinar a compatibilidade do indivíduo para o transplante. Esse exame revela se o receptor apresenta anticorpos dirigidos contra o antígeno do doador, definindo a possibilidade de rejeição do órgão ou tecido. Sendo assim, é necessária a prova cruzada com resultado negativo.

O teste é realizado pela adição de pequena quantidade de soro do receptor aos linfócitos do provável doador com uma fonte de proteínas do sistema complemento. Caso o paciente apresente anticorpos contra o HLA do doador ocorrerá a lise pelas proteínas o sistema complemento. Nesse caso, a reação de cross match é considerada positiva e representa uma contraindicação ao transplante, já que o receptor poderá apresentar rejeição ao enxerto (SIEMENS, T; BIGNELLI, A; SANTOS, L; MARTINS, Z; RIELLA, M, 2015).

O resultado positivo da prova cruzada está associado com anticorpos anti-células do doador, conhecido como aloconhecimento indireto, ou seja, quando o peptídeo derivado do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) do doador é degradado por mecanismo de processamento de antígeno. Esses são apresentados pelas células apresentadoras de antígenos (APC) do receptor gerando uma resposta imunológica entre o doador e o receptor elevando a reação de rejeição baseada no enxerto versus hospedeiro nas primeiras horas do transplante (SOARES; FRAGNI, 2015).

2.4. Formas de Tratamento para rejeição

Existem vários tipos de tratamento na busca de evitar a rejeição do órgão enxertado. Esses devem ser eficazes para que ocorra uma resposta favorável para o funcionamento e para a durabilidade do enxerto. Sendo assim, os tratamentos mais utilizados são os imunossupressores, responsáveis por evitar que o sistema imunológico rejeite o órgão transplantado (ZANINI, A; OGA, S, 1982).

As medicações mais usuais são: corticoides, 6-mercaptopurina, metotrexato, azatioprina e ciclosporina. Quando esses imunossupressores não apresentam o efeito desejado, são necessárias outras formas de tratamento como plasmaferese, administração de imunoglobulina intravenosa e fotofereze (ZANINI, A; OGA, S, 1982; NETO, M; ALVES, A; FORTINI, A, 2008).

Os corticoides atuam suprimindo múltiplos genes, pela reversão da acetilação da histona. Agem através da ligação aos receptores ativados de corticoides, os coativadores pelo agrupamento da histona e inibem os fatores de transcrição que regulam genes e aumentam a transcrição de proteínas anti-inflamatórias como IL-10 e IL-1 (NAZAR, J.C; BASTIDAS C; FUENTES, H. R, 2016).

O 6-mercaptopurina é um antimetabólico de tipo análogo a purina, que atua especificamente na fase S do ciclo de divisão celular. Atua mediante a ativação nos tecidos e pode inibir a síntese do DNA, com menor efeito sobre o RNA. Esse antimetabólico incorpora-se nas células sensíveis e no DNA, resultando na quebra das fitas e interrupção da síntese de DNA. Também resulta na depleção de ATP e ADP, apresentando atividade imunossupressora (BRESSAN, A; SILVA, R; FONTENELLE, E, 2010). A azatioprina é um análogo sintético da purina, usada como antimetabólico imunossupressor combinado com outros agentes, em geral corticoides, em processos que influenciam a resposta imunológica. Essa antagoniza o metabolismo das purinas, assim inibindo a síntese de DNA, RNA e proteínas, interferindo no metabolismo celular e inibindo a mitose (NETO, M; ALVES, A; FORTINI, A, 2008).

O metotrexato é usado para suprimir o sistema imunológico. Antagonista do ácido fólico, atua pela inibição da diidrofolato redutase, enzima fundamental para a formação do DNA, interferindo diretamente na sua síntese, diminuindo a expressão de moléculas de aderência (ICAM -1 e VCAM) e citocinas como IL-1, IL-8 e o TNF (MORON, M. A; VIEIRA, N; ALCOCERS, 2014; JAVIER, S. R; CASAS, L. M, 2012).

A ciclosporina, substância imunossupressora muito utilizada em indivíduos transplantados, atua nos linfócitos T ativados, inibindo a síntese de receptores para interleucina (IL)-2 e fator de transformação do crescimento (TGF)- β , levando a redução da resposta imune do indivíduo transplantado (CAMARGO, C; FREITAS, M. J; ALMEIDA, M. J, 2015; VIEGAS, M; CANDIDO, C ; PARREIRA, L; ASSUNÇÃO, J; VINHAS, J, 2015).

A administração de imunoglobulina intravenosa é mais usada para tratamento de doenças autoimunes. Essa imunoglobulina G, obtida de plasma humano, é aplicada por aférese ou plasmaferese. O processo é o mesmo da plasmaferese, com a diferença no uso de imunoglobulina ao invés albumina (BRUCK, I; SPESSATTO, A; CAT, R).

A plasmaferese é um procedimento de remoção parcial dos elementos constituintes do plasma, considerados os possíveis agressores do tecido transplantado. Esse é realizado para retirada de complexos autoimunes e anticorpos (PRETAGOSTINI, R; POLI, L; GOZZER, M). Esse método é semelhante a hemodiálise, ou seja, separa-se o plasma do sangue, removendo substâncias prejudiciais. Em seguida, o sangue é repostado com plasma fresco ou albumina para que o paciente não entre em choque (PRETAGOSTINI, R; POLI, L; GOZZER, M).

A fotofereze é o tratamento onde o sangue é filtrado para a separação dos linfócitos. Esses linfócitos T são tratados com o 8-MOP, antes de serem novamente reinfundidos no corpo (PRETAGOSTINI, R; POLI, L; GOZZER, M).

2.4.1. FOTOFERESE

2.4.1.1. Fotofereze como terapia para transplantados

Fotofereze extracorpórea (FEC) é um procedimento apresentam efeitos benéficos em alterações imunes mediadas por células T. Entre essas doenças estão tumores, como linfoma de célula T e reação de enxerto contra hospedeiro. O procedimento tem sido utilizado para induzir a tolerância em pessoas em pessoas transplantadas de rins, coração e pulmão. Essa terapia tem como base no efeito biológico do composto químico fotossensibilizante 8-metoxipsoraleno e da radiação ultravioleta A em células mononucleares separadas por aférese. Seu processo está relacionado com a redução da imunidade anti-clonotípica de clones patogênicos de linfócitos T. A terapia ativa as células apresentadoras de antígenos a desempenhar o processo imunomodulador e induz apoptose nas células T (RBHH, 2008).

2.4.1.2. Procedimento da fotofereze

O procedimento da FEC é realizado em três etapas. Na etapa 1 é realizada coleta das células mononucleares. Na etapa 2, é coletado plasma e colocado em contato direto com o 8-MOP. Esse plasma é então submetido a radiação UVA, fazendo com que as membranas celulares sofram danos e modificações no DNA e proteínas. Na última etapa ocorre a ativação de células apresentadoras de antígenos e a eliminação de linfócitos. Este procedimento pode ser feito por um

a dois dias, com intervalos de 2-4 semanas (RBHH, 2008. KUSZTAL, M; KLAK, R; KRAJEWSKA, M; PATRZALEK, D, 2011).

Recomendada quando outras formas de tratamento são ineficientes para a conservação do enxerto. Nesse procedimento são utilizados sensibilizantes e luz UV que afetam a estrutura das moléculas. Usando o fotossensibilizante 8-Metoxipsoraleno com a exposição ao UVA que causa uma ação fotobiológica que leva a imunossupressão antígeno-específica levando a apoptose de células T pela modificação no DNA. Sendo assim um mecanismo fotobiológico, essa terapia é realizada quando há necessidade da ação imunomodulador (KUSZTAL, M; GDOWASKA, W; SZYBER, P et al 2011).

Os resultados esperados após o paciente ser submetido a terapia são a diminuição da resposta imune, e depleção de células T efectoras, aumento de produção de citocinas anti-inflamatórias ou diminuição de citocinas pró-inflamatórias na produção de células T reguladoras (RBHH, 2008). Esse tratamento também efetua um efeito regulador sobre o sistema imune por causar a multiplicação de células T supressoras, clones-específicos desenvolvidos por resposta as células patogênicas alteradas pelo 8-MOP e UVA. Moléculas acessórias como CD86 e moléculas de adesão CD36 rapidamente são incitadas na superfície dos macrófagos depois da exposição ao fotossensibilizante. Ao final da FEC, ocorre um aumento na função de fagocitose, resposta de memória T (KUSZTAL, M; GDOWASKA, W; SZYBER, P et al. RBHH, 2008).

2.4.1.3. Efeitos adversos da fotofereze

O tratamento por fotofereze é bem tolerado, embora possua efeitos adversos. No procedimento é colocado esse cateter em um acesso venoso central e as complicações mais comuns são obstruções e complicações infecciosas. Ainda, o paciente pode apresentar febre ou hipotensão após a reinfusão. Não foram relatados sinais de toxicidade ou complicações metabólicas pelo uso do 8-MOP (KUSZTAL, M; KLAK, R; KRAJEWSKA, M; PATRZALEK, D, 2011. KUSZTAL, M; GDOWASKA, W; SZYBER, P et al 2011).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fotofereze extracorpórea é o último recurso utilizado para o tratamento de rejeição de enxertos, quando os imunossupressores já não são suficientes ou adequados. É uma terapia que remove os linfócitos T, pelo tratamento dessas células com 8-MOP e UVA. Essas células sofrem danos no DNA, levando a apoptose e reduzindo a capacidade de reconhecimento do HLA, aumentando assim a sobrevida do enxerto. Essa terapia causa poucos efeitos colaterais, sendo mais comum febre e hipotensão. Dessa forma, pode ser considerada uma terapia imunomodulatória, relativamente segura, com benefícios clínicos aos pacientes.

Referências

- ABBAS, A.K; LICHTMAN, AH; PILLAI, S. O complexo principal de histocompatibilidade. **Imunologia Celular e Molecular**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 5, p. 97- 111, 2008.
- ALVES, C; MEYER, I; VIEIRA, N; TORALLES, M.B. Associação do sistema de histocompatibilidade humano (HLA) com doenças endócrinas autoimune. **Rev Baiana de Saúde Pública**, vol.29: 1, p.105-120, 2005.
- ALVES, L; MAIA, M; NUNES, F; AFONSO, D. Medicina laboratorial, os níveis de creatinina e citocinas plasmáticas relacionadas com a compatibilidade HLA em pacientes transplantados renais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, versão para impressão ISSN 1676-2444, versão online ISSN 1678-4774. J.Bras. Patol.med.lab, vol 51, nº 5, Rio de Janeiro, Sept/oct.2015.
- BRESSAN, A; SILVA, R; FONTENELLE, E. Educação Médica Continuada, Imunossupressora na Dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, online version ISSN1806-4841. Na. Bras. Dermatol. Vol. 85 nº1, Rio de Janeiro, jan/FEB. 2010.
- BRUCK, I; SPESSATTO, A; CAT, R. Imunoglobulina Endovenosa em crianças com syndrome de Guillain Barré. **Arquivos de neuro- psiquiatria**. Print version ISSN 0004- 282x, On-line version ISSN 1678- 4227. Arq. Neuro Psiquia tr. Vol.73 no.10 São Paulo 2015.
- CASTRO, M. C. ABTO. **Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos/ Ministério da saúde/ Conselho Federal de medicina**, Fila de espera para transplante. www.abto.org.br/abtov03/file, 2016.
- CAPELLESCO, S. et al. Endothelial Cells provide costimulatory signals to trigger both allogeneic adult and cord blood (naive) CD4+ T- cell proliferation. **Transplant Proc**, vol. 32:2, p.355-6, 2006.
- CECIL-LOEB; BEESON, M.C; DERMOTT. **Tratado de Medicina Interna**, p. 1942, 1977.
- COELHO, J. Transplante de Órgãos no Brasil, apesar da melhora o desafio continua. [HTTP://www.geoge.pineiro.nom.br/art001-01.htm](http://www.geoge.pineiro.nom.br/art001-01.htm) acessado em 26 de agosto de 2004.
- CAMARGO, C; FREITAS, M. J; ALMEIDA, M. J, Os efeitos da ciclosporina A, e Heteropterys tomentosa no fígado de ratos. **Academia Brasileira de Ciências**. Vol. 87, nº, p. 03-13. Rio de janeiro março 2015.
- COELHO, V; CALDAS, C; KALIL, J. E. Imunobiologia do transplante renal. In: Noronha IL; Manfro, R.C; Pacheco-Silva, A; Casadei DH. **Manual de Transplante Renal**. 1ª ed. Barueri, SP: Manole, p. 2- 22, 2007.
- GARCIA, V.D; PESTANA, J.O.M; LANHEZ, L.E. **História dos Transplantes no Brasil**, in: Garcia, V.D Abdud-Filho, M; Neuman, J; Pestana, J.O.M; editors transplantes de órgãos e tecidos. 2º Ed. São Paulo: Segmento Pharma, p. 27-42. B, 2006.
- KUSZTAL, M; GDOWASKA, W; SZYBER, P et al. **Extracorporeal Photopheresis as Antirejection Prophylaxis in Kidney Transplant Recipients: preliminary results**. **Transplant Proc**, vol. 43(8)2938-4, oct, 2011.

KUSZTAL, M; KLAK, R; KRAJEWSKA, M; PATRZALEK, D. **Application of Extracorporeal Photopheresis in kidney Transplant Recipients:** technical considerations and procedure tolerance. *Transplant proc*, 43(8): 2941-2, oct, 2011.

MAGALHÃES, M; TERRA, L; SILVA, A. Exames pré-transplantes. *JBPRES, Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina laboratorial*; On-line version ISSN 1678-4774/ J.Bras. Patol. Med. Lab. Vol. 51 no. 5, p. 15-18. Rio de Janeiro Sept/ Oct. 2015.

NAZAR, J.C; BASTIDAS, C; FUENTES, H. R. Artigo de revisão Peri operatório do paciente com a patologia da tireoide e tratamento corticoide crônico. **Cirurgia Revista Chilena**- line na versão ISSN0718-4026. *Rev Chil cir vol.68 nº 1*, p. 02-06, Santiago em fevereiro,2016.

NETO, M; ALVES, A; FORTINI, A. Monitoração terapêutica da azatioprina: Uma revisão. **Jornal Brasileiro de Patologia Medica** (J BRAS PATOL MED LAB), Vol. 44, Nº3, p.161-167, junho 2008.

JAVIER, S. R; CASAS, L. M. Considerações éticas sobre a utilização do metotrexato na gravidez tubária (ET). **Act Bioethica, Act Bioeth**, vol 18, nº 2, p. 23-28, Santiago novembro 2012.

JOELSON, G. **Avaliação Molecular das Disfunções Subcutâneas do Enxerto Renal.** Quantificação gênica de Perforina, TIM 3, FOX P3, TGF-B, CTGF, CD138 no sangue periférico de pacientes com funções estável que realizam a biópsia protocolar no terceiro mês após o transplante renal. TESE (doutorado), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014.

PRETAGOSTINI,R;POLI,L;GOZZER,M. **Plasmaferese, Foferefe Endovenous Imunoglobulina na rejeição aguda no transplante renal mediada por anticorpos**, disponível em WWW.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26361663, acessado em 12, agosto, 2016, ;47(7):2142-4. *Transplant Proc.*2015 Sep.

RONALD, MILLER; ROSE, SMITH; OLIVEIRA, P. **Portuguese Journal of Nephrology e Hypertension.** Versão Impressa ISSN 0872- 0169/ Hypert Vol. 29 no. 4, p.08. Lisboa Dez. 2015.

RAMON, KANENO. **Imunologia dos Transplantes.** Disponível em: www.ibb.unesp.br/transplantes_texto vol. 2, ed.12ª, p. 1286, 2015.

PONTES, L; GUIARDELLO, E; GOMES. C. J. REEU **Revista da Escola de Enfermagem da USP**; Versão on-line ISSN 1980- 220/ Rev. esc. enferm. USP Vol. 49 nº. 3, p. 23-27. São Paulo Jun/ 2015.

REINICH, W; NAHAVANDI, H; SANTELLA, R et al. **Extracorporeal Photochemotherapy in Patients with Steroid-dependent Crohn´s Dialise, a Prospective Pilot Stud.** *Aliment Pharmacol Ther.* 15(9), p.1313-22, 2001.

ROCHA, P. N; PLUMB, T. J; CROWLEY, S. D. Coffman TM. Effector mechanisms in transplant rejection. **Immunological Reviews**, 196, p. 51-64, 2003.

SEATON, E. D; SZYDLO, R. M; KANFER, E et al. **Influence of Extracorporeal Photopheresis on Clinical and Laboratory Parameters in Chronic Graft-versus-host Disease and Aanalysis of Predictors of Response Blood**, 102(4), p. 1217-23, 2003.

SIEMENS, T; BIGNELLI, A; SANTOS, L; MARTINS, Z; RIELLA, M. Rim pélvico do doador vivo- relacionado para transplante: relato de caso e revisão de literatura. **Jornal Brasileiro de Nefrologia.** Print Version ISSN 0101- 2800. On line version ISSN 2175- 8239. J. Bras. Nefrol. vol.37. no.3. São Paulo July/ Sept. 2015.

TANI, C. M. Perfil do HLA de classe II de pacientes com hepatite C e características de hepatite autoimune. 2006. 140f. Tese (Doutorado em ciências) **Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo**, 2006.

AMARAL, E; DUARTE, C. **Transplantes de Órgãos-Hospital Israelita Albert Einstein.** Disponível em www.eintein.br/transplantes, p. 03-06, 2012.

UTI HC online. **Transplante de Doação de Órgãos e tecidos.** Disponível em www.ufpe.br/utihc/transplante.htm, pg. 05-13, acessado em 02 d e agosto de 2005.

VIEGAS, M; CANDIDO, C ; PARREIRA, L; ASSUNÇÃO, J; VINHAS, J. JPNH, **Jornal Português de Nefrologia e Hipertensão.** Associação de ciclosporina e micofenolato de mofetil no tratamento de esteroides e resistentes a ciclosporina glomero esclerose segmentar focal. *Porto J Nephrol Hypert* vol. 29, nº 1, p. 07-10. Lisboa, março, 2015.

MORON, M. A; VIEIRA, N; ALCOCER, S. Metotrexato para inibir a produção de citosinas pró inflamatórias em células epiteliais. **Pesquisa Clínica**, Invest. Vol. 55 nº 1, Maracaibo, março, p.21-25, 2014.

MIRANDA, M; **Transplante de Órgãos-** Biblioteca Virtual. Disponível em saude/bvsms.saude.gov.br. *Transplante Renal*, p. 11-15, 2014.

WOOD, K. J; GOTO, R. **Mecanism of Rejection: Current Perspctives Transplantation**, vol.93, p. 1-10, 2012.

ZANINI, A; OGA, S. **Farmacologia Aplicada**, 2ª edição, Atheneu editora São Paulo, p. 1523, 1982.