

# Os antígenos HLA e a hemoterapia

Elide Aparecida de Oliveira e Ana Maria Sell\*

Departamento de Análises Clínicas, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil. \*Autor para correspondência. e-mail: amsell@uem.br

**RESUMO.** As moléculas ou antígenos HLA são glicoproteínas de superfície celular, expressas pelas células nucleadas, envolvidas na regulação da resposta imune. Essas moléculas são altamente polimórficas, diferindo entre indivíduos e grupos populacionais. Como nos últimos anos ocorreu um grande aumento nas transfusões sangüíneas, devido ao uso de quimioterápicos e à confiança na segurança do procedimento, a aloimunização, pelos antígenos HLA, tornou-se preocupação e objeto de análise. Neste trabalho, revisamos os aspectos básicos do sistema HLA e o seu papel na hemoterapia. Para tanto, os fatores imunológicos relacionados à aloimunização e à imunomodulação foram abordados, enfatizando a refratariedade plaquetária, o desenvolvimento da doença enxerto contra o hospedeiro, a influência da aloimunização nos transplantes e a importância da transfusão alogênica na prevenção de abortos recorrentes.

**Palavras-chave:** HLA, transfusão sangüínea, aloimunização, hemoterapia.

**ABSTRACT. HLA antigens and transfusion therapy.** HLA molecules or antigens are cellular surface glycoproteins that are involved in the regulation of immune reaction. The HLA complex includes the most polymorphic genes in human. As in the last years we observed a large increase in the transfusions therapy, due the use of the chemotherapeutic agents and the safety of the procedure, the alloimmunization has been subject of study. The aim of this work was to revise basic aspects of the system HLA and its role in the transfusion therapy. In order to achieve it, immunological factors involved in the alloimmunization and the immunomodulation were approached, emphasizing platelet transfusion therapy in refractory patient, the development of the graft-versus- host disease, the influence of the alloimmunization in the transplants and the importance of the allogenic transfusion in the recurrent miscarriage.

**Key words:** HLA, blood transfusion, alloimmunization, therapy.

## Introdução

As indicações de transfusões sangüíneas são baseadas em parâmetros clínicos e laboratoriais que visam trazer benefícios ao paciente. No entanto, múltiplas transfusões podem levar à sensibilização dos pacientes que passam a desenvolver aloanticorpos contra antígenos de superfície das células alogênicas, principalmente contra as especificidades HLA. Desse processo, podem advir sérias complicações com importante significado clínico, como a refratariedade plaquetária em pacientes trombocitopênicos e a probabilidade de desenvolver a doença do enxerto contra o hospedeiro em pacientes imunodeprimidos. Paralelamente, a terapêutica transfusional pode ser utilizada com sucesso em algumas condições, como no aumento da sobrevivência de órgãos transplantados e na prevenção de abortos recorrentes.

Assim, o objetivo deste trabalho é revisar aspectos básicos do sistema HLA e analisar a influência desses antígenos na hemoterapia. Para tanto, as conseqüências da aloimunização sobre a refratariedade plaquetária, no desenvolvimento da doença enxerto contra o hospedeiro, na sobrevivência de órgãos transplantados e na prevenção de abortos recorrentes são abordadas.

## Sistema HLA

O complexo de histocompatibilidade principal (CHP) compreende uma região de genes altamente polimórficos, cujos produtos são expressos nas superfícies de células nucleadas. A descoberta do complexo de histocompatibilidade principal murino (H2) ocorreu quando George Snell e colaboradores aplicaram as técnicas de genética clássica para a análise da rejeição de tumores e de tecidos normais transplantados (Bender, 1991; Abbas *et al.*, 1998). Na

espécie humana, Dausset detectou, no início da década de 50, anticorpos leucoaglutinantes no soro de pacientes politransfundidos e em 20% a 30% de mulheres múltiparas (Abbas *et al.*, 1998; Phelan, 1999). O CHP humano é denominado sistema HLA (*human leukocyte antigens*).

### Estrutura genética

O sistema HLA contém aproximadamente quatro milhões de pares de base e seus genes encontram-se fisicamente agrupados dentro de três regiões distintas, denominadas classe I, II e III (Marsh *et al.*, 2000). Esses genes, intimamente ligados, estão localizados no braço curto do cromossomo 6 e representam cerca de 0,1% do genoma (Hokama *et al.*, 1997).

A região classe I (porção mais telomérica) contém genes que codificam as moléculas clássicas HLA-A, HLA-B e HLA-C, genes não-clássicos HLA-E, HLA-F, HLA-G, cujas funções ainda não estão bem definidas e um grupo de pseudogenes, cujos produtos não são expressos na membrana. A região classe II apresenta cinco *loci*, denominados DP, DN, DO, DQ e DR, localizados próximo ao centrômero. O locus DR é composto por 10 genes, 1 gene A e até 9 genes B, que codificam, respectivamente, as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ . Assim, o que diferencia um antígeno DR de outro são diferenças nas seqüências de aminoácidos encontrados nas cadeias  $\beta$ . O antígeno DR pode ser codificado por alelos de DRB1 (especificidades clássicas), DRB3 (moléculas DR52), DRB4 (moléculas DR53) e DRB5 (molécula DR51). A região DR contém os segmentos éxon 1, 2 e 3, separados por longos íntrons. O segmento éxon 2 é o responsável por codificar o domínio  $\alpha 1$  e  $\beta 1$ , e, conseqüentemente, pela porção variável da molécula (Bender, 1991). Os antígenos de DQ são produtos dos alelos DQA1 e DQB1. Os antígenos DP são produtos do gene DPA1 e DPB1. DPA2 e DPB2 são pseudogenes com mutações que previnem a ativação ou transcrição (Phelan, 1999).

A região classe III é telomérica à região classe II, contém genes que codificam as moléculas do sistema complemento (C2, C4 e fator B), 21-hidroxilase e fator de necrose tumoral. Dois outros genes, glicoxalase-1 (GLO) e fosfoglucomutase (PGM-3) estão ligados ao sistema HLA (Roitt, 1999; Phelan, 1999).

### Estrutura das moléculas HLA

As moléculas classe I estão presentes em todas as células nucleadas e plaquetas. As moléculas classe II apresentam uma distribuição mais restrita, sendo

encontradas apenas em linfócitos B, macrófagos, monócitos, células de Langerhans, células dendríticas, células endoteliais e linfócitos T quando ativadas (Phelan, 1999).

As moléculas classe I consistem de uma cadeia pesada  $\alpha$ , de peso molecular equivalente a 45 KDa, altamente polimórfica e codificada pela região CHP, associada à cadeia beta ( $\beta_2$ -microglobulina).  $\beta_2$ -microglobulina é uma proteína não-polimórfica, de peso molecular igual a 12 KDa e codificada por um gene presente no cromossomo 15. A interação não-covalente entre ambas as cadeias proporciona estabilidade e sustentação à molécula (Phelan, 1999; Bender, 1991). A cadeia pesada dobra-se em três domínios extracelulares ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  e  $\alpha 3$ ) e é inserida na membrana celular por meio de uma seqüência hidrofóbica, sendo seguida por uma região intracitoplasmática hidrofílica. Os domínios  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$  interagem formando uma plataforma de oito alças beta pregueadas no topo das quais ocorrem duas  $\alpha$  hélices, separadas por uma longa fenda, local de ligação do antígeno processado. O domínio  $\alpha 3$  se insere na membrana plasmática e se liga à cadeia  $\beta$ . A maior parte do polimorfismo dessas moléculas está situada nas  $\alpha$ -hélices e na porção da plataforma que forma a base da fenda (Phelan, 1999).

As moléculas classe II consistem de duas cadeias peptídicas, com pesos moleculares de 33 KDa ( $\alpha$ ) e 28 KDa ( $\beta$ ), inseridas na membrana plasmática por meio de regiões hidrofóbicas. As porções extracelulares dessas cadeias dobram-se em dois domínios:  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$  ou  $\beta 1$  e  $\beta 2$ . Estruturalmente, a região de ligação de peptídeo da molécula HLA classe II possui uma abertura maior tornando possível a ligação de peptídeo com 10 a 30 aminoácidos, enquanto que essa região da classe I consegue acomodar um peptídeo de 9 a 11 resíduos de aminoácidos. Os resíduos polimórficos da classe II estão concentrados nos segmentos  $\alpha 1$  e  $\beta 1$ . As regiões formadas pelos segmentos  $\alpha 2$  e  $\beta 2$  apresentam homologia significativa com os domínios das regiões constantes das imunoglobulinas. Esses segmentos não são polimórficos entre os vários alelos do gene de classe II, mas mostram diferenças entre os diferentes *loci* genéticos. Assim, a região  $\alpha 2$  dos alelos DR é semelhante, porém DR $\alpha 2$  difere de DQ $\alpha 2$  e de DP $\alpha 2$  (Hokama *et al.*, 1997).

### Função do sistema HLA na resposta imunológica

A função básica das moléculas HLA é promover o reconhecimento dos antígenos pelos linfócitos T,

o que ocorre por duas vias distintas: a via citosólica e a via endolítica (Fraga e Neumann, 1998).

Na via citosólica, a molécula HLA classe I associa-se ao antígeno endógeno. Essa associação ocorre com o auxílio de três proteínas: a chaperonina, que mantém o complexo HLA estável até a ligação com a  $\beta_2$  microglobulina; a TAP (*Transporter of Associated Peptide*, com seus alelos TAP1 e TAP2), que aproxima o antígeno da molécula HLA; e a LMP (*Large Multipurpose Protease*), cuja função é degradar as proteínas sintetizadas na célula em fragmentos constituídos por nove aminoácidos. As moléculas HLA classe I passam, então, a expressar, na superfície das células, amostras de seu metabolismo protéico. Se ocorrerem alterações nesses produtos do metabolismo, elas serão reconhecidas pelo sistema imune via linfócito T citotóxico (CD8).

Na via endolítica, o antígeno exógeno, fagocitado pela célula e digerido por enzimas proteolíticas, origina diversos peptídeos que se associam às moléculas HLA classe II. O complexo formado migra para a superfície da célula onde é reconhecido pelo linfócito T auxiliar (CD4).

#### Mecanismo imunológico na aloimunização

Nas transfusões sanguíneas, as células alogênicas do doador, que expressam as diferenças polimórficas dos alelos HLA, são responsáveis pela sensibilização do receptor. Os linfócitos T CD4 específicos recebem o primeiro sinal de ativação (via receptores de membrana) e outros estímulos complementares que levam à proliferação e à produção de citocinas. As citocinas induzem a expansão de clones de linfócitos T CD8 alorreativos e/ou a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos. Os plasmócitos secretam anticorpos específicos para os determinantes antigênicos das moléculas HLA do doador. Paralelamente, células de memória, responsáveis pelas respostas anamnásticas, são formadas (Trindade e Caetano, 2000).

A aloimunização pode ocorrer tanto pelos antígenos HLA classe I, presentes na superfície das plaquetas e leucócitos, quanto pelos antígenos HLA classe II, presentes na superfície de alguns leucócitos (Covas, 1993). Segundo Phelan (1999) os leucócitos são mais imunogênicos que as plaquetas.

#### Hemoterapia

A medicina transfusional é uma atividade especializada que visa prover ao receptor a melhor segurança em relação ao procedimento, ao serviço e ao componente sanguíneo transfundido. Neste

último século, incorporou os avanços das ciências médicas e sociais constituindo-se em uma ciência da transfusão.

Depois da descoberta dos grupos sanguíneos por Karl Landsteiner, no início do século passado, e da utilização da compatibilidade entre doador e receptor, pela identificação desses grupos, atribuída a Ottemberg (1911), a prática da transfusão desenvolveu-se rapidamente (Trindade e Caetano, 2000). Na década de 50, com o surgimento da imunohematologia, os diversos antígenos eritrocitários, plaquetários e leucocitários foram descobertos, dando novas diretrizes a essa prática (Souza, 2000). Atualmente, a ciência transfusional procura esclarecer os mecanismos imunológicos envolvidos em reações adversas de elevada mortalidade, assim como nos possíveis efeitos imunossupressores decorrentes dessa prática (Vasconcelos *et al.*, 2000).

Um grande aumento no número de transfusões sanguíneas ocorreu na última década, decorrente da confiança na segurança do procedimento e devido ao uso da quimioterapia no tratamento de diversas doenças, assim como do crescimento da prática dos transplantes de medula óssea (Phelan, 1999). As indicações de transfusões sanguíneas são baseadas em parâmetros que visam trazer benefício ao paciente, porém múltiplas transfusões podem levar à sensibilização, alvo de preocupação e avaliação clínica, laboratorial e de investigação científica.

#### Transfusão plaquetária

A transfusão plaquetária é realizada em duas circunstâncias: nos tratamentos dos episódios hemorrágicos secundários, ou seja, a trombocitopenia e trombocitopatias, e com fins preventivos, particularmente nos casos de leucemias e linfomas.

Diversos fatores podem influenciar no rendimento transfusional. Dentre eles, incluem-se a presença de coagulação intravascular, o desenvolvimento de infecções sépticas, da lise por administração de citotásticos, de hemorragia ativa e de fatores imunológicos, o que habitualmente define o paciente como refratário (Moreira Barrios, 1990).

A manifestação da refratariedade plaquetária é observada pela falha em atingir uma elevação na contagem das plaquetas circulantes, uma hora após a infusão de quantidades adequadas de concentrado de plaquetas, podendo levar a complicações hemorrágicas fatais em doentes trombocitopênicos (Phelan, 1999).

Definir com segurança se um paciente é verdadeiramente refratário é um problema clínico

comum e trabalhoso. Uma das formas de determinação da refratariedade à transfusão plaquetária é o estudo do incremento corrigido da contagem de plaquetas pós-transfusional, que é dado por:  $IC = (A-B/C \times 10^{11}) \times SC$ , onde: IC é o incremento corrigido; A, a contagem de plaquetas pós-transfusional de uma hora; B é a contagem de plaquetas pré-transfusional; C é o número de plaquetas transfundidas e SC é a superfície corporal. O paciente é considerado refratário quando o IC for menor que 7.500, durante uma hora em duas transfusões subseqüentes, ou IC menor que 4.500, em 24 horas (Martins e Rego, 1993).

Quando o receptor possui aloanticorpos contra os antígenos HLA-A e HLA-B presentes na superfície das plaquetas transfundidas, essas deixam de exercer sua função de adesão e agregação, levando a uma refratariedade imune. Em contraste, os antígenos HLA-C e HLA-DR não estão presentes ou são fracamente expressos na superfície plaquetária (Petz, 2000). Em pacientes politransfundidos, a incidência de anticorpos linfocitotóxicos é da ordem de 50 a 70% (Moreira Barrios, 1990). A sobrevida plaquetária não é dependente da compatibilidade total aos antígenos HLA, uma vez que os anticorpos anti-ABO e os anti-plaquetários específicos (HPA) também induzem à refratariedade, embora em menor intensidade (Santos, 2000). Surpreendentemente, bons resultados podem ser obtidos em transfusões em que a incompatibilidade HLA é completa. Esse fato pode estar relacionado à expressão variável dos antígenos HLA na superfície das plaquetas (Phelan, 1999).

Considerando o polimorfismo dos antígenos HLA, é impossível obter doadores HLA tipificados para todos os pacientes aloimunizados. Para amenizar a refratariedade em pacientes aloimunizados, alguns procedimentos podem ser realizados, como a radiação por raios ultravioletas, a leucodepleção por filtração dos hemocomponentes, para a retenção dos leucócitos, e a coleta de plaquetas por aférese em doadores tipificados para os antígenos HLA (Paton, 1993; Novotny, 1999). A aférese é a separação de um único hemocomponente desejado. A separação é realizada por equipamentos automatizados que separam os elementos constituintes do sangue por filtração, por centrifugação ou pela associação de ambos os métodos. Nesse procedimento, o sangue venoso citratado é aspirado para o interior de uma máquina na qual os elementos desejados são retidos e os demais retornam ao doador (De Santis *et al.*, 1993). A aférese é o método mais seguro, uma vez que

somente é selecionado o doador cuja prova cruzada com o receptor foi negativa (Paton, 1993; Novotny, 1999). Como todos esses procedimentos são onerosos, somente são realizados nos casos em que há grande probabilidade de aloimunização, como na aplasia medular e na leucemia aguda (Pereira *et al.*, 1997).

### **As transfusões de sangue na evolução dos transplantes**

Diferente das transfusões sangüíneas em que a compatibilidade entre doador e receptor é avaliada em relação ao sistema ABO, nos transplantes de órgãos, tecidos ou células, a seleção do doador é baseada, também, na compatibilidade das moléculas dos sistemas HLA (Paton, 1993). A escolha de um doador geneticamente mais próximo do receptor, em relação ao CHP, retarda ou minimiza a intensidade de futuros processos de rejeição (Kalil e Neumann, 1989).

As transfusões sangüíneas que precedem os transplantes são responsáveis pela aloimunização do receptor e por efeitos clínicos que variam desde a produção de anticorpos, responsáveis pela rejeição vascular humoral, agressiva e de péssimo prognóstico, até o prolongamento da sobrevida do órgão.

Os anticorpos pré-formados contra os aloantígenos HLA do doador e presentes no soro do receptor são detectados por provas cruzadas e pela reatividade contra painel. A sua detecção nos exames pré-transplantes impede a rejeição hiperaguda (Kalil e Neumann, 1998).

Embora a aloimunização seja responsável pela rejeição dos enxertos, estudos nos anos 70 mostraram uma maior sobrevida de pacientes politransfundidos que teriam sido submetidos a transplantes renais e cardíacos (Phelan, 1999). A terapêutica transfusional teria papel benéfico na sobrevida dos órgãos transplantados, resultando na imunossupressão e proporcionando uma maior sobrevida ao enxerto (Novotny, 1999).

A partir daí, transfusões sangüíneas de doadores específicos (DST) foram introduzidas na clínica visando à melhora na sobrevida dos enxertos. Embora seu papel benéfico tenha sido bem documentado, esse procedimento tem sido questionado e resultados controversos têm sido obtidos. Galvão *et al.* (1997) relataram que transfusões realizadas com sangue armazenado induzem à imunossupressão em receptores de aloenxertos renais de doadores não relacionados, tendo como vantagem adicional a redução do uso de drogas imunossupressoras. Miura *et al.* (2001)

acreditam que o aumento da sobrevida dos enxertos pode ser obtido combinando DST ao uso de agentes farmacológicos. Otsuka *et al.* (2001), no entanto, relataram que as DST induzem a um pequeno benefício, em termos de severidade das rejeições agudas ou crônicas, o qual desaparece em oito anos após o transplante. Nomoto *et al.* (2001) demonstraram que DST, na ausência de outros tratamentos, não contribuem à tolerância dos aloenxertos e Hiesse *et al.* (2001) não recomendam essa prática nos transplantes renais de doadores cadáveres, considerando não haver efeitos significativos que justifiquem os custos e os esforços requeridos para a selecionar e tipar os doadores de sangue.

#### **Doença enxerto contra o hospedeiro associada à transfusão**

A doença enxerto contra o hospedeiro associada à transfusão é uma síndrome mediada por linfócitos imunocompetentes transfundidos que reagem contra o hospedeiro. Pacientes imunodeprimidos são os mais suscetíveis, assim como os prematuros, portadores de doenças auto-imunes, pacientes oncológicos e receptores de medula óssea. Complicações também foram observadas em pacientes sem comprometimento imunológico aparente.

Essa complicação depende do número e da viabilidade dos linfócitos T presentes no componente a transfundir, da susceptibilidade do sistema imunitário do doente e do grau de disparidade existente entre os antígenos HLA do receptor e do doador. O quadro apresenta-se, na maioria das vezes, na forma aguda. As manifestações surgem entre 2 e 30 dias após a transfusão, na pele, no trato gastrointestinal, no fígado, nas células do sistema fagocítico-monocitário e na medula óssea (Martins e Rego, 1993).

A irradiação gama é, até o momento, o método mais eficaz e fácil para inativar os linfócitos T dos hemocomponentes transfundidos. A dose mínima recomendada para a irradiação sangüínea é de 1500 rads (Martins e Rego, 1993). Nesse procedimento, a irradiação inibe a expressão de IL1, CD80 e CD86 (indutores da síntese de IL2) impedindo a co-estimulação dos linfócitos T (Trindade e Caetano, 2000). A funcionabilidade dos granulócitos, eritrócitos e plaquetas é preservada, desde que esses componentes não sejam armazenados por períodos prolongados no estado irradiado. Os filtros de desleucotização, correntemente utilizados não permitem um nível de remoção que garanta a prevenção efetiva da doença (Rodrigues *et al.*, 2001).

#### **A hemoterapia e a prevenção de abortos recorrentes**

O aborto espontâneo recorrente (AER) é definido como a perda de 3 ou mais gestações consecutivas antes da 20ª semana da gravidez (Junior *et al.*, 1997). Na etiologia do AER incluem-se as alterações do sistema endócrino, anomalias e patologias uterinas e fatores genéticos. Quando nenhuma dessas causas é evidenciada a hipótese imunológica é considerada e as causas são auto-imunes e alo-imunes.

A gestação pode ser considerada um aloenxerto bem sucedido no qual, paradoxalmente, a disparidade genética entre os antígenos HLA materno e paterno é relevante na implantação e no desenvolvimento do embrião. A indução de uma resposta imune ativa, porém protetora parece importante. Casais que compartilham antígenos HLA apresentam maior probabilidade de sofrerem AER (Carp *et al.*, 1997).

Em pacientes com AER, em que todas as causas não-imunes foram avaliadas e descartadas e que não apresentam anticorpos citotóxicos anti-paternos, a terapia imunizante, ou seja, a transfusão de leucócitos alogênicos, é indicada. O mecanismo de ação dessa terapia não está claro, porém parece relacionado à formação de anticorpos com propriedade imunossupressora, à síntese de bloqueadores do fragmento C3 do complemento, ao aumento das células T supressoras e à inibição de receptores Fc mediadores da fagocitose (Junior *et al.*, 1997; Orgad *et al.*, 1999). Sucesso tem sido relatado entre 58% e 100% dos tratamentos (Junior *et al.*, 1997).

#### **Conclusão**

As conseqüências da alossensibilização pelas moléculas HLA foram abordadas nesta revisão. Uma das grandes preocupações da hemoterapia é minimizar ou evitar essa sensibilização. Alguns dos procedimentos indicados pela medicina transfusional foram apresentados com o propósito de diminuir a alossensibilização e garantir uma maior segurança para os pacientes politransfundidos. Dentre esses procedimentos, a aférese realizada em grandes centros hemoterápicos é a mais indicada quando possível, porém os métodos mais acessíveis incluem a filtração e a radiação. A terapia imunizante tem uso limitado, mas apresenta-se como uma importante ferramenta, merecendo maiores investigações.

## Referências

- ABBAS, A.K. *et al.* O Complexo de Histocompatibilidade Principal. In: ABBAS, A. K. *et al.* *Imunologia Celular e Molecular*. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter Editora, 1998. cap. 5, p.102-121.
- BENDER, K. *The HLA System*. Biotest Diagnostics. 5 ed. 1991.
- CARP, H. J. A. *et al.* Allogenic leukocyte immunization after five or more miscarriages. *Hum. Reprod.*, Oxford, v.12, n.2, p.250-255, 1997.
- COVAS, D.T. Imunohematologia. *Medicina*, Ribeirão Preto, v.26, n.4, p.503-516, 1993.
- DE SANTIS, G. C.; PRADO, B. P. A. Aféreses. *Medicina*, Ribeirão Preto, v.26, n.4, p.562-566, 1993.
- FRAGA, R. S.; NEUMANN, J. Complexo de Histocompatibilidade Principal. In: SCROFERNEKER, M. L.; POHLMANN, P. R. (Ed.). *Imunologia básica e aplicada*. Porto Alegre: Sagra Luzzatto, 1998. cap.7, p.110-121.
- GALVÃO, M. M. *et al.* Stored blood- an effective immunosuppressive method for transplantation of kidneys from unrelated donors. An 11- year follow-up. *Braz.J.med.Biol.Res.*, Ribeirão Preto, v.30, n.6, p.727-734, 1997.
- HIESSE, C. *et al.* Multicenter trial of one HLA-DR-matched or mismatch blood transfusion prior to cadaveric renal transplantation. *Kidney Int.*, Cambridge, v.6, n.1, p.341-349, 2001.
- HOKAMA, P. O. M. *et al.* Tipagem HLA classe II por técnicas de biologia molecular. *JBM*, Rio de Janeiro, v.72, n.4, p.95-106, 1997.
- JUNIOR, J. G. F. *et al.* Aborto habitual. In: JUNIOR, J. G. F. *et al.* *Reprodução Assistida*. Rio de Janeiro: Revinter Editora. 1997. cap. 14. Disponível em <http://www.crh.com.br/arq/f-livro.asp.>. Acesso em: junho 2001.
- KALIL, J.; NEUMANN, J. Imunologia dos Transplantes. In: CALICH, V. L.; VAZ, C. A. C. (Ed.). *Imunologia básica*. São Paulo: Artes Médicas Editora, 1989. cap.15, p.293-308.
- MARSH, S. G. E. *et al.* The organization of the HLA genes within the HLA complex. In: MARSH, S. G. E. *et al.* (Ed.). *The HLA Facts Book*. Great Britain: Academic Press, 2000. cap.3, p.7-13.
- MARTINS, M.V. N.; REGO, E. M. Efeitos adversos da transfusão de hemoderivados. *Medicina*, Ribeirão Preto, v.26, n.4, p.567-579, 1993.
- MIURA, S. *et al.* Long-term results of spousal renal donor transplants with donor-specific blood transfusion. *Transpl. Proc.*, New York, v.33, n.7-8, p.3417-3419, 2001.
- MOREIRA BARRIOS, L. M. Concentrados de plaquetas: II evaluación funcional in vivo. *Revista Cubana de Hematología Inmunología y Hematoterapia*, Havana, v.6, n.2, p.208-217, 1990.
- NOMOTO, K. *et al.* Mechanism of hyporesponsiveness caused by donor-specific transfusion to allogenic minor antigens. *Eur. Surg. Res.*, New York, v.33, n.3, p.217-224, 2001.
- NOVOTNY, V. M. J. Prevention and management of platelet transfusion refractoriness. *Vox Sang.*, Oxford, v.76, n.1, p.1-13, 1999.
- ORGAD, S. *et al.*, The prognostic value of anti-paternal antibodies and leukocyte immunizations on the proportion of live births in couples with consecutive recurrent miscarriages. *Hum. Reprod.*, Oxford, v.14, n.12, p.2974-2979, 1999.
- OTSUKA, M. *et al.* Long-term results of donor-specific blood transfusion with cyclosporine in living related kidney transplantation. *Nephron*, New York, v. 88, n.2, p.144-148, 2001.
- PATON, E. J. A. Terapia transfusional em neoplasias e no transplante de medula óssea. *Medicina*, Ribeirão Preto, v.26, n.4, p.543-554, 1993.
- PEREIRA, J. G. *et al.* Aloimunización plaquetaria en pacientes onco-hematológicos politransfundidos: estudio prospectivo en adultos y niños. *Rev. Med. Chile*, Santiago, v.125, n.11, p.1305-1312, 1997.
- PETZ, L. D. Platelet Transfusion in the Third Millenium. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo, v.22, p.90-297, 2000.
- PHELAN, D. L. The HLA System. In: HARMENING, D. M. (Ed.). *Modern blood banking and transfusion practices*. 4.ed. Philadelphia: F. A. Davis Company, 1999. cap. 22, p.489-506.
- RODRIGUES, J. A. *et al.* Evolução dos níveis de potássio extracelular nos concentrados eritrocitários desleucocitados e gama-irradiados, durante o armazenamento. *ABO*, Lisboa, v.7, p.23-29, 2001.
- ROITT, I. M. Transplantes. In: ROITT, I. M. (Ed.). *Imunologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 1999. cap.10, p.221-254.
- SANTOS, L. L. Imunologia plaquetária e suas repercussões clínicas. *ABO*, Lisboa, v.1, p.27-32, 2000.
- SOUSA, G. Transfusão e Transplantação Laços Históricos. *ABO*, Lisboa, v.4, p. 9-11, 2000.
- TRINDADE, H. F. B.; CAETANO, J. A. M. Transfusão e transplantação: laços imunológicos. *ABO*, Lisboa, v.4, p.12-28, 2000.
- VASCONCELLOS, L. S. *et al.* Relação entre transfusão sanguínea e infecção em paciente oncológico. *JBM*, Rio de Janeiro, v.79, n.6, p.31-35, 2000.

Received on March 22, 2002.

Accepted on May 17, 2002.