

## SELEÇÃO IMUNOLÓGICA DE DOADORES DE RIM

Maria Gerbase \*  
Otto Busato \*\*

**SINOPSE:** Discussão de dois sistemas imunológicos mais importantes que devem ser considerados quanto à histocompatibilidade: os antígenos dos grupos sanguíneos ABO e os antígenos dos locus HL-A.

Um dos grandes obstáculos ao sucesso do transplante de órgãos é a reação de rejeição devida à diferente constituição antígenoica do doador e receptor. A escolha dos doadores mais compatíveis com o receptor é ainda objeto de pesquisas dos imunologistas (21). Apesar dos testes de histocompatibilidade serem de grande importância na seleção dos doadores, ainda não permitem uma correlação absoluta com a sobrevivência do transplante.

### I — ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDADE

Antígenos de histocompatibilidade são os antígenos que, presentes no tecido ou órgão transplantado e diferindo dos do receptor, induzem resposta imunológica, humoral e celular, responsável pela reação de rejeição.

Na espécie humana há dois sistemas imunológicos importantes (14) que devem ser considerados quanto à histocompatibilidade: antígenos dos grupos sanguíneos ABO e antígenos do locus HL-A. Há ainda outros loci cromossômicos (33) que codificam para antígenos de histocompatibilidade, mas estes antígenos são menos imunogênicos, isto é, não incitam reação de rejeição severa.

### SISTEMA ABO

Por muitos anos, somente, os antígenos do sistema ABO eram usados para a escolha do doador e do receptor. Hoje se sabe que constituem uma pequena parte dos antígenos que diferenciam dois indivíduos. Mas, na prática diária, é necessária a compatibilidade do sistema ABO. A não observância deste fato implica no risco de reações hiperagudas, por hemoaglutinação logo após a revascularização do órgão transplantado (16, 21, 31, 34). A perfusão do órgão a transplantar diminui ou mesmo evita a reação aguda de hemoaglutinação. Mas, ou os antígenos dos eritrócitos encontrados em

\* Médica da Unidade de Transplante Renal do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
\*\* Professor Assistente do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina — UFRGS.

vários órgãos (18) permitem o reconhecimento posterior da incompatibilidade, com a conseqüente rejeição do órgão transplantado.

Há relatos de boa evolução da função de transplantes renais com incompatibilidades do Sistema ABO (34). Sabe-se, também, que as incompatibilidades do sistema Rh não desempenham papel importante no campo de transplantes (34). Assim, poder-se-ia dizer que o paciente O é provavelmente doador universal e os pacientes AB são receptores universais. Perigosos são os transplantes de A, B ou AB para outro que não seja A, B ou AB, respectivamente.

#### ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDADE DO LOCUS HL-A

##### A — DISTRIBUIÇÃO — CARACTERIZAÇÃO

Os antígenos de histocompatibilidade do locus HL-A estão localizados nas membranas citoplasmáticas de quase todas as células do organismo (15, 28). Não foram ainda detectados em hemácias. Leucócitos e plaquetas são ricos em relação a esses antígenos sendo elementos usados em testes in vitro de histocompatibilidade.

Estes antígenos não estão ainda bem caracterizados em sua natureza química. Alguns autores (32) acreditam que se trate de lipoproteínas que diferem entre si pela sequência de aminoácidos. Outros (4) propõem que estes antígenos são glicoproteínas e que pelo menos certas especificidades são devidas ao carboidrato. O sistema de antíge-

nos do locus HL-A é extremamente complexo, já havendo sido descritas dezenas de especificidades antigênicas (20). Não há ainda acordo geral sobre a distribuição destas especificidades, isto é, se cada uma é representada por uma molécula polipeptídica separada (13) ou se há vários determinantes antigênicos (locais de interação específica com o anticorpo) em uma cadeia polipeptídica (2).

##### B — DETECÇÃO DOS ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDADE — OBTENÇÃO DE ANTI-SOROS

Os anti-soros usados na detecção dos antígenos de histocompatibilidade são obtidos de indivíduos que receberam múltiplas transfusões de sangue total (11), de múltiparas (29) (aproximadamente 25% das múltiparas apresentam anticorpos contra antígenos fetais de origem paterna), de indivíduos que rejeitaram transplantes de órgãos (24) ou foram deliberadamente imunizados através de enxertos de pele ou injeção de leucócitos (36). Estes soros são multiespecíficos, isto é, possuem anticorpos contra várias especificidades antigênicas, uma vez que, de uma maneira ou de outra o indivíduo foi exposto a vários antígenos diferentes dos seus. Um grande número desses soros (p. ex. 100) são testados contra linfócitos de centenas de indivíduos (30). Através de computador, os resultados obtidos com cada soro são comparados, individualmente, com os obtidos com cada um dos outros. Os soros que, entre si, mostrarem alto grau de as-

sociações positivas, isto é, reagirem de forma semelhante frente aos diferentes linfócitos, são considerados como possuindo pelo menos uma especificidade comum. Por outro lado, os soros que apresentarem número significativo de reações discordantes devem possuir diferentes anticorpos específicos. Através de testes posteriores, incluindo estudos de tipagem em famílias, cada grupo de soros é submetido a análises mais detalhadas, sendo possível a caracterização precisa da especificidade. Como citamos anteriormente, muitos antígenos de histocompatibilidade, supostamente diferentes entre si, foram descritos. No início dos estudos houve grande confusão devido às diferentes nomenclaturas usadas nos diferentes centros de pesquisa (28). Em 1968 foi proposta a nomenclatura oficial para os antígenos do locus HL-A e atualmente estão catalogados de HL-A 1 e HL-A 13 (1, 5). Há ainda muitos outros antígenos descritos ainda não incluídos na nomenclatura oficial. Estudos recentes (19) têm mostrado, entretanto, que muitos dos antígenos descritos apresentam reação cruzada com os demais, em presença de anticorpo «específico».

#### C — GENÉTICA DOS ANTÍGENOS DO SISTEMA HL-A

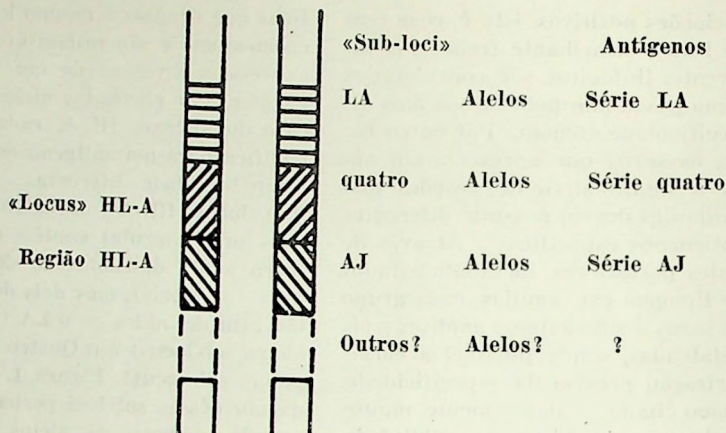
Os antígenos de histocompatibilidade do sistema HL-A são determinados por uma sequência de gens intimamente ligados, transmitindo-se portanto «em bloco», localizados em um par de cromossomos antossômicos, ainda não identificado (20).

Gens que ocupam o mesmo local no cromossomo e são responsáveis por expressões diversas de um mesmo caráter, são chamados alelos. No caso do sistema HL-A, cada alelo codifica para um antígeno de histocompatibilidade diferente.

O «locus» HL-A (ou região HL-A, mais precisamente) contém um número ainda desconhecido de «sub-loci» (ou «loci»), mas dois deles estão bem definidos — o LA (ou primeiro sub-locus) e o Quatro (ou segundo sub-locus). Figura 1. A cada um desses sub-loci pertence um grande número de alelos mutuamente exclusivos (10, 12), isto é, cada indivíduo nunca pode possuir mais de 2 (um em cada um dos cromossomos do par) alelos diferentes do sub-locus LA e 2 alelos do sub-locus Quatro. Um 3º sub-locus, o AJ, está sendo definido (20).

Atualmente observa-se a tendência de se substituir o termo locus HL-A por região HL-A e o termo sub-locus por locus.

Durante a gametogênese, os gens alelos de cromossomas homólogos se separam, ficando cada um localizado em um gameta (haplotipo). Como a região HL-A se transmite «em bloco», podemos considerar o genótipo do pai, AB e o da mãe, CD. Os filhos terão então os seguintes genótipos possíveis: AC, AD, BC e BD. Dessa maneira, os filhos serão sempre parcialmente idênticos aos pais. Entre si os irmãos poderão ser totalmente diferentes (p. ex., AC e BD), parcialmente idênticos (p. ex., AC e BC) ou idênticos no sistema HL-A (figura 2).



\* Um par de cromossomas autossômicos

Sistema HL-A

Figura 1

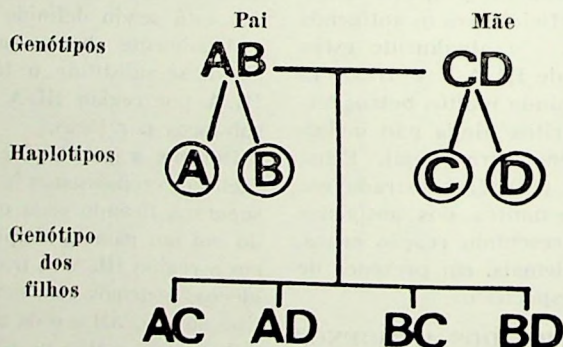


Figura 2

## II — TESTES DE HISTOCOMPATIBILIDADE

O principal problema no transplante é a rejeição. No sentido de

contornar este obstáculo, pode-se atuar, basicamente, sobre dois fatores: estimulação antigênica do enxerto e resposta imunológica do receptor.

Quanto maior o grau de histocompatibilidade entre doador e receptor, menor a estimulação antigênica do enxerto, menor a chance de rejeição, ou rejeições menos severas, menor o grau de imunossupressão requerida, maior a chance de sucesso no transplante.

O valor dos testes de histocompatibilidade está cabalmente demonstrado quando aplicados na escolha do melhor doador em um grupo familiar (17), onde é possível fazer inclusive tipagem genotípica. Dúvidas ainda existem quanto à validade desses testes na escolha de doadores não relacionados, devido à enorme complexidade genética do sistema HL-A. Além disso, é muito maior a chance de haver incompatibilidades nos outros sistemas que não o HL-A. Mas a opinião geral, baseada na correlação entre grau de histocompatibilidades determinado através de tipagem de leucócitos e sobrevida de enxerto, ainda aceita como válida a escolha do doador cadáver através de testes de histocompatibilidade (9, 17, 23, 26). Fica então justificada a existência de organizações como a «Eurotransplant», para selecionar entre inúmeros doadores-cadáver e receptores, os pares que mais se assemelham (27).

Atualmente dois tipos de testes estão sendo empregados para avaliação do grau de histocompatibilidade: a tipagem de leucócitos e/ou plaquetas e a cultura mista de linfócitos.

Se os linfócitos ou plaquetas, forem tipados com soros monoespecí-

ficos, isto é, possuindo anticorpos contra somente um antígeno, é possível a identificação do determinado antígeno. Isto não é vital, entretanto, na interpretação do teste. Através da cultura mista de linfócitos avalia-se o grau de histocompatibilidades entre dois indivíduos, independente de qualquer identificação dos antígenos.

### TIPAGEM DE LEUCÓCITOS

**Teste de leucoaglutinação:** leucócitos do sangue periférico são incubados com anti-soro e verifica-se o grau de leucoaglutinação. Este parâmetro é, às vezes, difícil de ser interpretado, uma vez que muitas variáveis podem influenciar a aglutinação de leucócitos (37).

**Teste de citotoxicidade:** linfócitos do sangue periférico são incubados com anti-soro em presença de complemento de coelho. Após o período de incubação, corante azul de Trypan é adicionado ao sistema. Quando o linfócito possui o antígeno apropriado, a membrana celular é lesada e permite a entrada do corante na célula. A citotoxicidade de um anti-soro é avaliada pela percentagem de células que são coradas (22).

A citotoxicidade é superior à leucoaglutinação por ser uma técnica mais precisa e mais reprodutível. Entretanto, alguns antígenos são melhor reconhecidos pela técnica de leucoaglutinação (27).

## TIPAGEM DE PLAQUETAS

**Texte de fixação de complemento** — plaquetas são incubadas com anti-sôro, em presença de complemento. A seguir é colocado o sistema indicador de consumo de complemento, hemácias de carneiro sensibilizadas. Ausência de hemólise significa que houve reação entre antígeno e anticorpo (6).

A reprodutibilidade deste teste é muito boa, mas é menos sensível que a da citotoxicidade, embora al-

guns antígenos tenham sido descobertos por esta técnica (35).

**Interpretação dos testes para tipagem de leucócitos e plaquetas** — analisam-se os resultados obtidos com os leucócitos e/ou plaquetas frente ao painel de anti-soros, comparando-se o receptor com cada um dos possíveis doadores. Aquêl que apresentar padrão de resposta mais semelhante ao padrão do receptor é indicado como o melhor doador.

Quando se analisam indivíduos de um grupo familiar, é possível pro-

| Anti-sôro | Receptor | Pai | Mãe | Irmãos |    |     |    |
|-----------|----------|-----|-----|--------|----|-----|----|
|           |          |     |     | I      | II | III | IV |
| 1 (A)     | +        | +   | —   | +      | —  | +   | —  |
| 2 (C)     | —        | —   | +   | —      | +  | +   | —  |
| 3 (D)     | +        | —   | +   | +      | —  | —   | +  |
| 4 (B)     | —        | +   | —   | —      | +  | —   | +  |
| Genótipos | AD       | AB  | CD  | AD     | BC | AC  | BD |

Figura 3 — TIPAGEM GENOTÍPICA

Os sinais + indicam detecção de antígeno pelo anti-sôro. De acordo com o teste utilizado, representam: aglutinação, citotoxicidade, consumo de complemento.

ceder à tipagem genotípica. Através dos resultados obtidos com as células do pai e da mãe, convencionou-se que determinado(s) anti-sôro(s) detecta(m) antígenos relacionados ao alelo A, outro(s) antígenos do alelo B, o mesmo em relação a C e D. No exemplo representado na figura 3, convencionamos que o anti-sôro nº 1 está detectando antígenos do alelo A, pois a reação é positiva com as células do pai (AB) e negativa com as da mãe (CD). Com o mesmo raciocínio, estabelecemos que o anti-sôro nº 2 detecta antígenos do alelo C, o nº 3 do alelo D e o nº 4 do alelo B. A partir daí, construímos os genótipos dos filhos, de acordo com as positivities e negatividades apresentadas frente aos diferentes anti-soros, Figura 3.

O número de anti-soros utilizados (quatro) só é válido a título de exemplo. Na prática, as células devem ser testadas contra um painel maior de anti-soros.

#### PROVA-CRUZADA (Cross-Match)

Este teste tem a finalidade de detectar, no receptor, anticorpos circulantes pré-formados contra antígenos do doador. A formação destes anticorpos, como foi anteriormente citado, pode ser devido à transfusões múltiplas de sangue total, gestações anteriores ou transplantes prévios. Os anticorpos são detectados pelos testes de leucoaglutinação ou citotoxicidade, empregando-se sôro do receptor e células do doador. Já foi definitivamente pro-

vada (25) a correlação existente entre presença de anticorpos pré-formados e reação de rejeição superaguda. Foi observado que 24 dentre 30 (80%) rins transplantados com prova cruzada positiva apresentaram falência imediata, enquanto que isto só ocorreu em 8 dentre 195 (4,1%) transplantes em que a prova cruzada era negativa.

#### CULTURA MISTA DE LINFÓCITOS (CML)

Quando linfócitos de dois indivíduos geneticamente diferentes são misturados e colocados em cultura, ocorre transformação blástica nas duas populações de células, devido à presença de antígenos de histocompatibilidade estranhos a cada uma delas. Este tipo de cultura é chamado bidirecional, pois cada população é, ao mesmo tempo, estimulante e estimulada. Através de artifícios, por exemplo, incubando-se previamente as células de um dos indivíduos com mitomicina C que bloqueia a resposta celular das células mas não a atividade antigênica estimulante, obtêm-se culturas unidirecionais (7). Estudos (3) mostraram que a reatividade das células em CML depende basicamente dos antígenos do locus HL-A. O grau de estimulação é avaliado por método morfológico (proporção entre número de células blásticas e pequenos linfócitos) ou por incorporação de timidina marcada com isótopo radioativo.

Através da CML podem ser detectados diferentes graus de histocom-

patibilidade em um grupo familiar (8). Não haverá estimulação se os irmãos forem idênticos, estimulação média se forem parcialmente idênticos e estimulação máxima se forem totalmente diferentes em relação aos antígenos de histocompatibilidade HL-A. Como se pode prever, a estimulação sempre será média entre células do receptor e células dos pais. A CML não serve como índice de histocompatibilidade entre receptor e doador não relacionados, pois neste caso, salvo raríssimas exceções, a estimulação será sempre máxima.

#### COMENTÁRIOS FINAIS

Apesar dos grandes progressos realizados no sentido da elucidação dos antígenos de histocompatibilidade muitos problemas ainda aguardam solução. De grande valia será a definição de todos os antígenos envolvidos na rejeição, da «fôrça» relativa dos mesmos, assim como a elucidação se determinadas combinações de antígenos são mais ou menos imunogênicas.

Um ponto importante a ser frisado é que, apesar de estatisticamente haver uma correlação significativa entre grau de histocompatibilidade e sobrevida de enxerto, esta não é absoluta. Uma boa tipagem aumenta muito a possibilidade do receptor aceitar o órgão transplantado, mas não exclui rejeição severa. Do mesmo modo, é por vezes observada boa evolução quando a histocompatibilidade, avaliada pelos testes, foi má.

**RESUMO:** Os autores discutem os dois sistemas imunológicos mais importantes que devem ser considerados quanto à histocompatibilidade: os antígenos dos grupos sanguíneos ABO e os antígenos dos loci HL-A.

**SUMMARY:** The authors discuss the two most important immunologic systems which must be considered concerning histocompatibility: the antigens of the ABO blood groups, and the antigens of the HL-A loci.

#### BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1 — ALLEN, F. et alii. «Joint Report of Fourth International Histocompatibility Workshop.» In: TERASAKI, P., ed. Conference and Workshop on Histocompatibility Testing 1970. Baltimore, Williams & Wilkins, 1970. p.17-47.
- 2 — AMOS, D. B. Genetic and antigenetic aspects of human histocompatibility systems. *Advances in Immunology*, 10:251-97, 1969.

- 3 — AMOS, D. Bernard D. & BACH, Fritz H. Phenotypic expressions of the major histocompatibility locus in man (HL-A): Leukocyte antigens and mixed leukocyte culture reactivity. *The Journal of Experimental Medicine*, 128(4):623-37, Oct. 1, 1968.
- 4 — AMOS, D. B. et alii. «The inheritance of human leukocyte antigens. III. The organization of specificities.» In: TERASAKI, P., ed. *Conference and Workshop on Histocompatibility Testing 1970*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1970. p.259-76.
- 5 — AMOS, D. B. et alii. Nomenclature for factors of the HL-A system. *Transplantation Proceedings*, 1(1,p.2):368-71, 1969 [Proceedings of the Second International Congress of the Transplantation Society. Part 2]
- 6 — ASTER, Richard H.; COOPER, Harvey E.; SINGER, Dorothy L. Simplified complement fixation test for the detection of platelet antibodies in human serum. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 63(1):161-72, Jan. 1964.
- 7 — BACH, Fritz H. & VOYNOW, Nancy K. One-way stimulation in mixed leukocyte cultures. *Science*, 153(3735):545-7, July 29, 1966.
- 8 — BACH, F. H. et alii. Mixed leukocyte culture studies in families with known HL-A genotypes. *Transplantation Proceedings*, 1(1,p.2):339-41, 1969. [Proceedings of the Second International Congress of the Transplantation Society. Part 2]
- 9 — BATCHELOR, J. R. & JOYSEY, Valerie C. Influence of HL-A incompatibility on cadaveric renal transplantation. *The Lancet*, 1(7599):790-2, Apr. 19, 1969.
- 10 — BATCHELOR, J. R. & SELWOOD, N. H. HL-A sub-loci: one they valid? In: TERASAKI, P., ed. *Conference and Workshop on Histocompatibility Testing 1970*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1970. p.243-9.
- 11 — DAUSSET, J. Iso-leuco-anticorps. *Acta Haematologica*, 20(1/4):156-66, July/Oct. 1958.
- 12 — DAUSSET, Jean et alii. The HL-A system sub-loci and their importance in transplantation. *Transplantation Proceedings*, 1(1,p.2):331-8, 1969 [Proceedings of the Second International Congress of the Transplantation Society. Part 2]
- 13 — DAVIES, D. A. L. The molecular individuality of different mouse H-2 histocompatibility specificities determined by single genotypes. *Transplantation*, 8(1):51-70, July 1969.
- 14 — FAHEY, John L. et alii. Recent progress in human transplantation immunology. *Annals of Internal Medicine*, 71(6):1177-96, Dec. 1969 [NIH Clinical Staff Conference]

- 15 — FRIEDMAN, Eli A. et alii. Accelerated skin graft rejection in humans preimmunized with homologous peripheral leukocytes. *The Journal of Clinical Investigation*, 40(12):2162-70, Dec. 1961.
- 16 — GOLDSMITH, K. L. G. Donor selection and compatibility typing. *British Medical Bulletin*, 21(2):162-5, May 1965.
- 17 — HALGRIMSON, C. G.; RAPAPORT, F. T.; TERASAKI, P. I. «Net histocompatibility ratios (NHR) for clinical transplantation.» In: ZUID, N. V., ed. *International Congress of the Transplantation Society*, 3<sup>e</sup>. Netherlands, 1970. p.25.
- 18 — HOGMAN, C. F. Blood group antigens A and B determined by means of mixed agglutination on cultured cells of human fetal kidney, liver, spleen, lung, heart and skin. *Vox Sanguinis*, 4:319-32, sept. 1959.
- 19 — HORS, J. et alii. Critical evaluation of histocompatibility in 179 renal transplants. *The Lancet*, 1(7700):609-12, Mar. 27, 1971.
- 20 — KISSMEYER-NIELSEN, F. et alii. «Human transplantations.» In: TERASAKI, P., ed. *Conference and Workshop on Histocompatibility Testing 1970*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1970. p.105-35.
- 21 — LAMELIN, J. P. & LEGRAIN, M. La sélection du donneur en vue d'une homotransplantation de rein. *La Revue du Praticien*, 15 (31bis):24-31, Déc. 7, 1965.
- 22 — MITTAL, K. K. et alii. Serotyping for homotransplantation. XVIII. Refinement of microdroplet lymphocyte cytotoxicity test. *Transplantation*, 6(8):913-27, Nov. 1968.
- 23 — MORRIS, P. I.; TING, A.; KINCAID-SMITH, P. «Leukocyte antigens in renal transplantation X. A clinical and histological evaluation of matching for HL-A in cadaver renal transplantation.» In: TERASAKI, P., ed. *Conference and Workshop on Histocompatibility Testing 1970*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1970. p. 371-80.
- 24 — MORRIS, P. J. et alii. Serotyping for homotransplantation. XII. Occurrence of cytotoxic antibodies following kidney transplantation in man. *Transplantation*, 6(3):392-9, May 1968.
- 25 — PATEL, Ramon & TERASAKI, Paul I. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 280(14):735-9, Apr. 3, 1969.
- 26 — PATEL, Ramon; MICKEY, Max R.; TERASAKI, Paul I. Serotyping for homotransplantation. XVI. Analysis of kidney transplants from unrelated donors. *The New England Journal of Medicine*, 279(10):501-6, Sept. 5, 1968.
- 27 — VAN ROOD, J. J. Tissue typing and organ transplantation. *The Lancet*, 1(7606):1142-6, June 7, 1969 [Occasional survey]

- 28 — VAN ROOD, J. J. & EERNISSE, J. G. «The detection of transplantation antigens in leukocytes.» In: MITCHISON, N. A.; GREEP, J. M.; HATINGA VERSCHURE, J. C. M., ed. *Organs transplantation today*. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1969. p.43-78.
- 29 — VAN ROOD, J. J. & VAN LEEUWEN, A. Leukocyte grouping. A method and its application. *The Journal of Clinical Investigation*, 42(9):1382-90, Sept. 1963.
- 30 — VAN ROOD, J. J.; EERNISSE, J. G.; VAN LEEUWEN, A. Leukocyte antibodies in sera from pregnant woman. *Nature*, 181(4625): 1735-6, June 21, 1958.
- 32 — RUSSELL, Paul S. & WINN, Henry J. Transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 282(14):786-93, Apr. 2, 1970 [Medical Progress]
- 33 — SINGAL, D. P.; SENGAR, D. P. S.; TERASAKI, P. I. «Detection Mon-HL-A antibodies.» In: TERASAKI, P., ed. *Conference and Workshop on Histocompatibility Testing 1970*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1970. p.231-6.
- 34 — STARZL, T. E. et alii. Renal homografts in patients major donor-recipient blood group incompatibilities. *Surgical Forum: Clinical Congress of the American College of Surgeons*, 14:214-6, 1963.
- 35 — SVEJGAARD, A.; KISSMEYER-NIELSEN, F.; THORSBY, E. «HL-A typing of platelets.» In: TERASAKI, P., ed. *Conference and Workshop on Histocompatibility Testing 1970*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1970. p.153-64.
- 36 — WALFORD, R. L.; CARTER, P. K.; ANDERSON, R. E. Leukocyte antibodies following skin homografting in the human. *Transplantation Bulletin*, 29:106-8, 1962.
- 37 — ZMISEWSKI, C. M. «A critical analysis of the leukocyte agglutination reaction as applied to histocompatibility testing-for human renal transplantation. In: BOLNER, H.; CLETON, F. J.; EERNISSE, J. G., ed. *Conference and Workshop on Histocompatibility Testing 1965*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1966. p.193.

Escola Paulista de Medicina — Disciplina de Imunologia  
Botucatu, 862 — 04023 — São Paulo — Brasil.