

# HISTÓRIA DO ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO NOS TRANSPLANTES DE ENXERTO

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.814112402108>

Data de submissão: 14/11/2024

Data de aceite: 18/11/2024

### Luan Nascimento Mesquita

Universidade Federal do Pará (UFPA)  
Belém – Pará  
<https://orcid.org/0000-0003-3995-4189>

### Brenda Pinto de Moraes

Fundação Centro de Hematologia  
e Hemoterapia do Estado do Pará  
(Fundação HEMOPA), Belém – Pará  
<https://orcid.org/0000-0002-2088-6334>

### Emanoelle Das Neves Martins

Universidade da Amazônia (UNAMA)  
Belém – Pará  
<https://orcid.org/0009-0009-1928-4115>

### Maria Eduarda Rodrigues Figueiredo

Centro Universitário FIBRA, Belém – Pará  
<https://orcid.org/0009-0000-2308-1964>

### Jade Geovana Galvão Sousa

Universidade da Amazônia (UNAMA)  
Belém – Pará  
<https://orcid.org/0009-0000-8358-6577>

### Lays Costa Teixeira

Universidade da Amazônia (UNAMA)  
Belém – Pará  
<https://orcid.org/0009-0001-2276-6483>

### Ana Cecília Bonfim de Carvalho

Universidade da Amazônia (UNAMA)  
Belém – Pará  
<https://orcid.org/0009-0003-4915-0886>

### Patricia Jeanne de Souza Mendonça Mattos

Fundação Centro de Hematologia  
e Hemoterapia do Estado do Pará  
(Fundação HEMOPA), Belém – Pará  
<https://orcid.org/0000-0001-6608-4954>

**RESUMO:** Antecedentes: a evolução histórica das pesquisas biomédicas, clínicas e farmacológicas experimentais com Antígeno Leucocitário Humano (HLA) permitiram enormes avanços nos estudos de transplantes de órgãos sólidos em humanos na contemporaneidade. Objetivo: elucidar ao longo da evolução científica as conquistas de saúde através da pesquisa do HLA para os transplantes. Metodologia: Trata-se de uma Revisão de Literatura, com base do acrônimo TQO e incluindo as bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Capes Periódicos, *Google Scholar*, *Embase*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, *Science Direct* e *Scopus*. Utilizou-se como descritores termos de interesse encontrados no *Medical Subject Headings (MeSH)* e no *Descritores das Ciências da Saúde (DeCS)*. Discussão e Resultados: a retrospectiva das pesquisas com HLA ao longo da história humana percebe-se a multidisciplinariedade do trabalho na prática de transplante de enxertos sólidos. Conclusão: as técnicas

experimentais e clínicas de pesquisa de Antígenos Leucocitário Humano a nível médico, biomédico e farmacológico proporcionaram grandes avanços para o sucesso de transplantes de enxertos sólidos humanos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Saúde Pública; Enxertos de Tecidos; Antígeno de Leucócito Humano; Pesquisa Médica

## HISTORY OF HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN IN GRAFT TRANSPLANTS

**ABSTRACT:** Background: The historical evolution of experimental biomedical, clinical and pharmacological research with Human Leukocyte Antigen (HLA) has allowed enormous advances in the studies of solid organ transplantation in humans in contemporary times. Objective: to elucidate throughout scientific evolution the health achievements through HLA research for transplants. Metadology: This is a Literature Review, based on the acronym TQO and including the Virtual Health Library (VHL), Capes Periodicals, Google Scholar, Embase, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Science Direct and Scopus databases. Terms of interest found in the Medical Subject Headings (MeSH) and Health Sciences Descriptors (DeCS) were used as descriptors. Discussion and Results: the retrospective of research on HLA throughout human history shows the multidisciplinary nature of the work in the practice of solid graft transplantation. Conclusion: the experimental and clinical research techniques of Human Leukocyte Antigens at the medical, biomedical and pharmacological levels have provided great advances for the success of human solid graft transplants.

**KEYWORDS:** Public Health; Tissue Grafts; Human Leukocyte Antigen; Medical Research

## INTRODUÇÃO

A história da saúde é um movimento das ciências humanas e sociais em saúde como elemento de análise das ações e de políticas públicas da saúde, além de trazer sentido de contingência e complexidade da experiência individual e social com a saúde e a doença de forma a aproximar as questões contemporâneas a experiência passada para transformar o presente nos sistemas de saúde pública (HOCHMAN, 2020).

Dentre os processos históricos de saúde temos a conquista do Antígeno Leucocitário Humano do Antígeno Leucocitário Humano (do inglês, *Human Leukocyte Antigens* - HLA) que se deu através do desenvolvimento de metodologias de pesquisas baseadas em técnicas experimentais e clínicas de genética e de imunologia no século XX que devido ao grande polimorfismo genético tendem a atuar em muitas doenças hematológicas e de busca de doadores e dos receptores compatíveis em transplantes de órgãos sólidos (MENEZES, 2019; ALVES, 2018).

Tais transplantes de enxertos sólidos, sendo o primeiro a ocorrer em 1933, é uma opção, que cresce nos últimos anos, de tratamento para doenças crônicas e terminais de pacientes e que constantemente sofre evoluções no tratamento de patologias dos rins, pâncreas, fígado, coração, pulmão e do intestino e no uso de medicamentos de imunossupressão (MENDES *et al.*, 2012; COELHO; BONELLA, 2019). Nesse sentido, a presente pesquisa histórica busca elucidar ao longo da evolução científica as conquistas de saúde através da pesquisa do HLA para os transplantes.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão de Literatura (RL) (ANDRADE, 2021). A RL é um desenho de estudo secundário que fornece uma fonte de bibliográfica relevante para construção e divulgação do conhecimento científico com função histórica através da demonstração de uma visão geral do estado de desenvolvimento de um assunto em determinado período, além de um caráter de atualização na medida que busca fornecer aos profissionais, de qualquer área, o desenvolvimento corrente da ciência ajudando-os a direcioná-los a estudos primários de melhor qualidade científica sobre o tema (ANDRADE, 2021; DORSA, 2020; ALVES *et al.*, 2022).

A estratégia de pesquisa foi estruturada através do mnemônico T (Tema), Q (Qualificador) e O (Objetivo) (ARAÚJO, 2020), sendo T: História, Q: Transplantes de Enxertos e O: Antígeno Leucocitário Humano.

A pesquisa de dados foi feita na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Capes Periódicos, *Google Scholar*, *ScienceDirect*, *Scopus* e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*. As palavras-chave usadas foram combinadas com os operadores booleanos AND e OR na busca, sendo *History of Public Health*; *Transplants*; *HLA Antigens*; *Biomedical Research* foram usados nas buscas. Os termos de busca estão indexados no *Medical Subject Headings (MeSH)* e no Descritores das Ciências da Saúde (DeCS).

Utilizou-se como critérios de inclusão artigos relacionados à temática proposta, publicados nos idiomas português, espanhol e inglês, no período de janeiro de 1989 a dezembro de 2023. Foram excluídos trabalhos que fossem duplicatas.

Em relação à seleção e triagem de dados, títulos e resumos, selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão, análises de viés e de estatística foram importados para o gerenciador de referência Mendeley®. Os estudos completos recuperados foram exportados para a Plataforma Rayyan®, sendo selecionados de forma independente e cego pelos 8 (oito) autores no aplicativo de Revisão e de Metanálise. As discordâncias foram resolvidas consensualmente entre os autores. Os dados foram organizados em planilhas do Microsoft Excel®. Para extração de dados de artigos, um formulário de extração foi usado para organizar os seguintes dados da RI: nomes de artigos e autores, revista e ano de publicação, objetivo do estudo, desenho do estudo, métodos estatísticos usados, tipos de intervenções avaliadas, resultados, avaliação de qualidade e de vieses, inclusão de países, análise de subgrupos e contribuição do estudo, perguntas não respondidas, lacunas de trabalho, conflito de interesse, limitação do estudo, citação e referência do artigo, além do uso de referência atualizada.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### PRIMÓRDIOS DOS TRANSPLANTES

A ideia de substituir partes doentes do corpo já existe a milênios na humanidade que se estendeu para uma complexidade maior como o transplante de uma perna feita pelos médicos santos Cosme e Damião no Século III a.C. em que um zelador da igreja romana sofre de câncer na perna esquerda, fazendo com que os irmãos médicos realizassem a amputação e colocação da perna amputada de um mouro morto, criando “O Milagre do Transplante da Perna Negra” como ilustrado na imagem 1. Mas, em 600 a.C, já era realizado a substituição de narizes perdidos a partir de retalhos cutâneos autógenos. No século XVI, Gaspare Tagliacozzi e outros cirurgiões plásticos obtiveram sucesso na troca das vias aéreas (RUTKOWSKI *et al.*, 2018; BENJAMENS *et al.*, 2020).



Imagem 1: Milagre da Perna Preta de São Cosme e Damião

Fonte: Nascimento (2023)

### O PAI DA CIRURGIA DE TRANSPLANTES

O século XX apresentou um momento que se confirmava a possível rejeição de enxertos e o início científico dos transplantes de órgãos sólidos e teciduais. A começar pelo médico-cirurgião e biólogo francês Alexis Carrel (1873 – 1944), na imagem 2, que contribuiu consideravelmente na prática cirúrgica de transplante de órgãos sólidos pelo pioneirismo em cirurgias vasculares e demais técnicas de saúde, garantindo-o um Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1912. Esse interesse médico deu-se após a morte do presidente francês Carnot por perfuração da artéria porta-hepática. Além da experiência em bordados finos em seda que aprendeu em Lyon com uma bordadeira experiente que o permitiu desenvolver o método de anastomose arterial e venosa em cães que é usado até hoje, conforme a ilustração da imagem 3, uma vez que não havia na época cirurgias vasculares que poderiam ter salvado o Chefe de Estado Francês, colocando-a em prática através de um transplante de renal canino em 1902 (VERNON, 2019; SINGLA; KOTECHA, 2021).

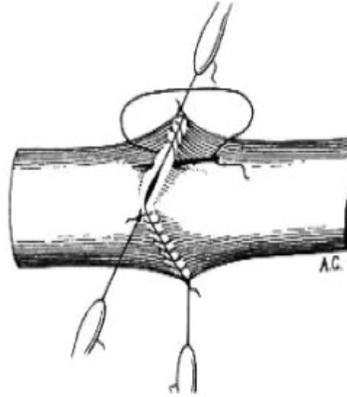


Imagem 2 e 3: Alexis Carrel e a Técnica de Anastomose Vascular

Fonte: Levin (2015)

Em seguida, no ano de 1930, com ajuda do engenheiro e aviador Charles Lindbergh, criaram um estudo de uma bomba (“Coração Artificial”) que poderia manter oxigenados e vivos órgãos inteiros o qual aplicou-se em um coração e tireoide de um gato. Atualmente, foi ressuscitado pelos cirurgiões com esse objetivo na forma de bomba de perfusão. A outra contribuição do biólogo francês é a criação de técnicas de conservação extracorpórea de tecidos por criopreservação (com uso de resfriamento da vaselina), transplante de rins de animais, método de transplante de órgãos como tireoide, rim, baço e orelhas, transfusão sanguínea intervivos, assepsia rigorosa em transplantes, o uso de agulhas finas e material de sutura para as cirurgias de enxertos, além da criação de habilidades técnicas em cirurgias em transplantes. Todavia, observou que os enxertos vasculares não sobreviviam por muito tempo (VERNON, 2019; GUILLAUMON, 2023; SHARRER, 2022; RUTKOWSKI *et al.*, 2018).

## O NASCIMENTO DA IMUNOLOGIA DOS TRANSPLANTES

A rejeição de certos enxertos, até não explicável, foi esclarecida pelos trabalhos do zoólogo e médico-cirurgião anglo-brasileiro, da imagem 4, da Universidade de Oxford, Peter Medawar (1915 – 1987) e o médico australiano da Un;[76iversidade de Melbourne Frank Burnet (1899 – 1985) – na imagem 5 – que os garantiram um Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1960. Isso se deve as pesquisas de sistema imune do professor australiano em que observou que o indivíduo imunologicamente era capaz de diferenciar células e proteínas próprias e distintas ao entrar em contato, a aceitação e rejeição de antígenos e da produção de anticorpos contra os antígenos especificamente (conceito de “eu” e “não-eu” ou “reconhecimento de si mesmo”) (SHARRER, 2022).



Imagem 4: Peter Medawar

Fonte: Yacoub (2017)

Enquanto, o cientista da Oxford observando os feridos da Segunda Guerra Mundial percebeu que os enxertos de pele aplicado nos pacientes não eram permanentes, fazendo com que se realizasse testes de camundongos quiméricos os quais resultaram na tolerância a enxertos de pele da cepa doadora, o resultado garantiu a confirmação das ideias do professor universitário de Melbourne de “reconhecimento de si mesmo”. Por conseguinte, trabalhou com bovinos dizigóticos e monozigóticos com enxertos de pele, os resultados da pesquisa mostraram uma boa aceitação do tecido doado, principalmente, de bovinos dizigóticos, posto que tinham compartilhado durante o desenvolvimento embrionário antígenos pelo sangue, confirmando a assertiva de Burnet. Além disso, trabalhando com parâmetros de tolerância e imunidade aos transplantes alogênicos conclui que o processo em si é mediado por células em vez de ser humoral (RUTKOWSKI *et al.*, 2018; PETROFF, NGUYEN; AHN, 2022).



Imagem 5: Frank Burnet

Fonte: Bernard (2016)

## A TRANSIÇÃO ENTRE IMUNOLOGIA COM A GENÉTICA DOS TRANSPLANTES:

É o período que se buscou pesquisar os possíveis grupos de leucócitos como os grupos sanguíneos na forma de ABO, Rh e outros dos glóbulos vermelhos e que poderiam estar envolvidos nas reações transfusionais (BODMER; BODMER, 1999).

Representado pela imagem 6, o médico italiano Ruggero Ceppellini (1917 - 1988) deu o início ao processo de transição dos estudos imunológicos para níveis genéticos de transplante de órgãos. As contribuições científicas focaram na descoberta de haplótipos de Imunoglobulinas, a capacidade de sobrevivência dos enxertos de pele ser maior quando os indivíduos eram pareados para os grupos definidos pelo ensaio de aglutinação de leucócitos como irmãos, pais e filhos, lançamento das bases para descoberta do HLA-DR e outros determinantes de Classe II usando técnicas sorológicas específicas de células B mediante inibição da Cultura Mista de Linfócitos (CML) por Anti-HLA-DR, produção anticorpos monoclonais e as variantes do HLA associadas com doenças destacando a malária e a talassemia (BODMER, 2019).



Imagem 6: Ruggero Ceppellini

Fonte: Bodmer (1989)

A descrição de dois pesquisadores da Universidade de Stanford da Faculdade de Medicina de um novo sistema de isoantígenos de leucócitos mediante anti-soros de mulheres múltiparas não transfundidas denominado LA, sendo L de leucócito para diferenciá-lo das células vermelhas e A de locus gênico identificado com as variantes LA1 e LA2, Hoje HLA-A1 e A2, respectivamente também marcou o período. Esses pesquisadores PhD são o professor de genética Walter Bodmer (na imagem 7) e a pesquisadora associada sênior Rose Payne (da imagem 8), sendo a última com maior destaque da dupla de cientistas de Stanford que trabalharam em conjunto para o desenvolvimento do HLA por técnicas imunológicas e genéticas (PAYNE, 1965; BODMER; BODMER, 1999).



Imagem 7: Walter Bodmer

Fonte: ESHG (2007)

A médica e pesquisadora estadunidense Rose Payne (1909-1999) foi pioneira no campo da histocompatibilidade humana (HLA) e baseada em estudos de reações transfusionais e da tentativa de revelar por meio de teste de aglutinação anticorpos contra leucócitos mistos percebeu que a estimulação fetal-materna dá origem a anticorpos (isoleucoaglutininas) contra glóbulos brancos através de antígenos gerando incompatibilidade leucocitária fetomaterna, identificando especificidades polimórficas em glóbulos brancos que podem ser herdados pelos descendentes. Essa descoberta da “mãe do HLA” propiciou o desenvolvimento da tipagem tecidual por soro de grávidas até ser substituída por anticorpos monoclonais e de técnicas de testagem molecular. Desempenhou um papel participativo sobre os Workshops de Histocompatibilidade ou de Imunogenética na forma de criação de nomenclaturas no Comitê responsável. Ademais, analisou a correlação entre as reações transfusionais não febris com anticorpos HLA, a expressão gênica do HLA nas células da pele, variabilidade do Antígeno Leucocitário Humano em populações humanas e de genes HLA responsáveis por doenças autoimunes e crônicas (BODMER; BODMER, 1999; PAYNE; ROLFS, 1958).



Imagem 8: Rose Payne

Fonte: Bodmer (1999)

Outra figura científica que alavancou a pesquisa de Payne sobre isoleucoaglutininas, ilustrado na imagem 9, foi o médico holandês Jon Van Rood (1926 – 2017), pioneiro do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) e da Imunogenética dos transplantes, que através de análise estatística simples feitas por computadores com reações séricas de aglutinação de soros de grávidas múltiparas que garantiu não só a descoberta de antígenos dialélicos na forma de 4a e 4b (atualmente, BW4 e BW6, respectivamente) como também os padrões de aglutinação dando início as técnicas de bioinformática. Além disso, chegou na mesma conclusão que Rose Payne sobre a estimulação feto-materna com anticorpos contra antígenos denominado por Anti-IV (BODMER; BODMER, 1999; PLOEGH, 2018; JAGER; BRAND; CLAAS, 2019; BONTROP; BRAND; CLAAS, 2017).



Imagem 9: Jon Van Rood

Fonte: Jansen (2007)

## ASCENSÃO DA GENÉTICA DOS TRANSPLANTES

Durante as Décadas 1960 e 1970, a partir de estudos laboratoriais experimentais permitiu avanços nos transplantes, estudo da genética das populações e a elucidação do mecanismo molecular individual no reconhecimento próprio e dos outros pela relação das estruturas genéticas determinadas da superfície celular que regulam as reações imunológicas. Fazendo com que, em 1980, o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina fosse atribuído aos cientistas Baruj Benacceraf, Jean Dausset e George Snell da imagem 10 (RUTKOWSKI *et al.*, 2018).



Imagem 10 (da esquerda para direita): George Snell, Jean Dausset e Baruj Benacerraf

Fonte: Complejo mayor de histocompatibilidad 1.

O primeiro da tríade é o cientista laboratorial norte-americano George Snell (1903 – 1996) do Laboratório Jackson em Bar Harbor de Maine, trabalhava com transplantes no Pós-Segunda Guerra Mundial e em conjunto com o imunologista Peter Gorer, estudando os transplantes, genética de camundongos e imunologia, identificaram o complexo do gene do Complexo H-2 em camundongos na qual usou para determinar a possível tolerância ou rejeição dos enxertos de tecido fazendo florescer a imunologia com os estudos do Complexo de Histocompatibilidade (do inglês, MHC). Além disso, foi o fundador e primeiro editor da revista científica *Immunogenetics* (RUTKOWSKI *et al.*, 2018; ALVAREZ *et al.*, 2018).

O segundo vem ser o laboratorista francês Jean Dausset (1916 - 2009) do Hospital Infantil de Boston que na década de 1950, a partir do interesse pelas novas técnicas de imuno-hematologia aos eritrócitos e aos leucócitos, confirmou que os glóbulos brancos eram aglutinados por anticorpos de pacientes (denominados de leucoaglutininas) que receberam transfusões sanguíneas (politransfundidos) e de mulheres de múltiplas gravidezes (multíparas) no soro e isso se devia as diferenças genéticas entre doadores e receptores. Ademais, caracterizou o primeiro antígeno leucocitário denominado MAC, posteriormente, nomeado de Antígeno Leucocitário Humano (HLA – A2 ou HLA) e a semelhança entre o H-2 de camundongos com o HLA-A2 também foi identificável pelo cientista francês que elaborou a complexa relação entre a compatibilidade do tecido e a sobrevivência do enxerto e definiu que quanto mais próximo for o tecido, maior as chances de sucesso (RUTKOWSKI *et al.*, 2018; ALVAREZ *et al.*, 2018; SHARRER, 2022; BODMER; BODMER, 1999; BODMER, 2019).

E o último da equipe do Nobel de 1980, o médico venezuelano Baruj Benacerraf o qual trabalhou o sistema imune na Universidade de Nova York através de porquinhos-da-índia inoculados com determinados antígenos. O resultado foi que alguns dos roedores não desenvolveram uma resposta imunológica. Essa descoberta permitiu-o fazer melhoramentos genéticos para mostrar que a tolerância imunológica dos animais a esses antígenos se dá através de genes autossômicos dominantes (RUTKOWSKI *et al.*, 2018).

## TRANSPLANTAÇÃO CELULAR E DE ENXERTIA HUMANA

Outros dois cientistas da saúde são agraciados pelo Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1990 por contribuições para transplantes de células e órgãos humanos que são Joseph E. Murray e Edward Donnall Thomas (RUTKOWSKI *et al.*, 2018; TAN; MERCHANT, 2019).

A gênese do transplante de órgãos humanos deu-se com o médico estadunidense Joseph Murray (1919 – 2012), representado na imagem 11, que desenvolveu a ideia de que o transplante renal falha por questões imunológicas individuais que levam a reações inesperadas, além de que o uso de técnicas de radiação X (na forma de irradiação corporal total) e de Imunossupressores (com uso do Azatioprina) em hospedeiros geneticamente não-idênticos que garantem a tolerância imunológica a partir da supressão do sistema imune o qual permite o sucesso de um transplante de órgãos. Consequentemente, a prática das ideias deu-se através da realização mundial com sucesso do primeiro transplante renal entre irmãos gêmeos idênticos (ou monozigóticos) em 1954, aonde o irmão saudável Ronald Herrick dou um rim para o Richard Herrick que sofria de nefrite crônica, fazendo-o sobreviver por mais oito anos. Em 1959, o médico estadunidense conseguiu o primeiro aloenxerto bem-sucedido do mundo e, em 1962, o primeiro transplante renal cadavérico no mundo (RUTKOWSKI *et al.*, 2018; PARK, 2023; SHARRER, 2022; TAN; MERCHANT, 2019).

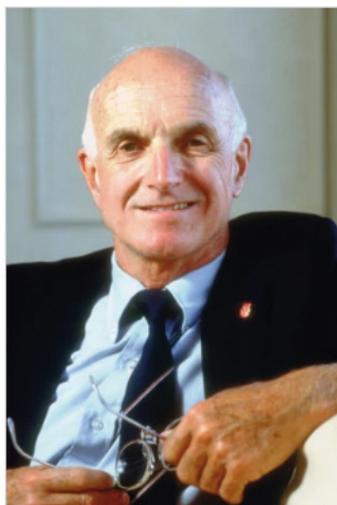


Imagem 11: Joseph E. Murray

Fonte: Morris (2013)

Posteriormente, da imagem 12, o colega de Prêmio Nobel de Murray também contribuiu consideravelmente para o transplante de órgãos. O médico hematologista norte-americano Donnall Thomas (1920 – 2012) trabalhando com Transplante de Medula Óssea (TMO) e Leucemias, pesquisou os fatores estimuladores de medula óssea e tentativas de realizar clinicamente o TMO, fazendo não só com que os alguns pacientes curassem da Leucemia como também houvesse o aperfeiçoamento da técnica de saúde (RUTKOWSKI *et al.*, 2018).



Imagem 12: Donnall Thomas

Fonte: Gale (2013)

Outra figura de destaque da época ganhadora do Prêmio Nobel é o médico judaico-canadense Ralph M. Steinman (1943-2011), representado na imagem 13, na qual trabalhando com a descoberta das células dendríticas e a resposta adaptativa e inata do sistema imune ocasionadas por elas, demonstrou que a respostas imunes adaptativas e inatas são condicionadas por mediação das células T (RUTKOWSKI *et al.*, 2018).

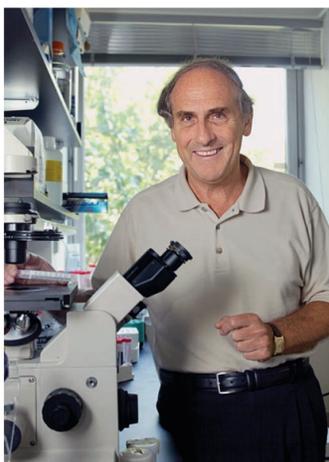


Imagem 13: Ralph M. Steinman

Fonte: Simm (2011)

## A ERA DA FARMACOLOGIA DE TRANSPLANTES

Os avanços dos transplantes de órgãos e tecidos só se deram pelo desenvolvimento de medicamentos na forma de imunossuppressores, no intuito de inibir a rejeição imunológica dos enxertos, a produção de antibióticos (como a Estreptomicina e o Ácido Aminossalicílico) e Anti-Inflamatórios Esteroidais (na forma de Cortisona). Por conseguinte, fez com que o Comitê do Prêmio Nobel em 1998 premiasse a médica estadunidense Gertrude B. Elion (1918 – 1999) e o médico norte-americano George H. Hitchings (1905 – 1998) por desenvolverem as drogas Aziotioprina e a 6-mercaptopurina para essa finalidade terapêutica através da interferência na replicação celular (SHARRER, 2022; RUTKOWSKI *et al.*, 2018).

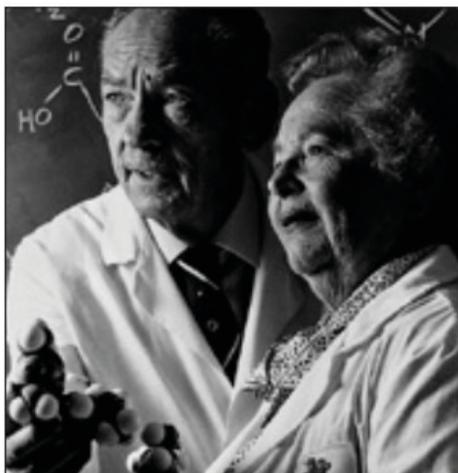


Imagem 14: George H. Hitchings & Gertrude B. Elion

Fonte: Pasero & Marson (2012)

Os cientistas estadunidenses, representados heroicamente na imagem 13, sintetizaram em laboratório o 6-mercaptopurina (tioguanina) que tratou e curou muitos pacientes oncológicos portadores de Leucemia Miocítica Aguda (LMA) tanto de adultos quanto de crianças, além de outras drogas que atacam o ciclo de vida do ácido nucleico das células como azatioprina (Imuran) um imunossupressor que revolucionou os transplantes de órgãos permitindo com que os receptores de enxertos recebessem os tecidos sem o risco de rejeição mediante a derrubada da expansão dos leucócitos na medula óssea (RUTKOWSKI *et al.*, 2018; SHARRER, 2022).

## INTERNATIONAL HLA AND IMMUNOGENETICS WORKSHOP (IHIW)

Atualmente, o International human leukocyte antigen (HLA) and Immunogenetics (IHIWs) é o conjunto de colaborações internacionais que visam reunir pesquisadores e especialistas em HLA para atingir um consenso em tópicos sobre a imunogenética expresso na identificação e nomeação de reagentes e das moléculas imunológicas. (Materna *et al.*, 2021).

Foi através dos Workshops de Histocompatibilidade que algumas técnicas e padronizações, desde 1964 até o presente momento, com destaque ao uso do ensaio de microcitotoxicidade de Terasaki e McCelland para análise sorológica de reações com antígenos leucocitários humanos, uniformização das nomenclaturas dos antígenos e a criação do Comitê de Nomenclatura de Fatores do Sistema HLA da Organização Mundial de Saúde (Bodmer, 2016; Torres; Moraes, 2011).

## CONTEMPORANEIDADE DO HLA

Atualmente, os avanços tecnológicos e científicos em biologia molecular aplicados em HLA são marcantes na busca de doadores e receptores compatíveis em hemocentros e centrais de transplantes. Com o advento das tecnologias de Sequenciamento Genético e de identificação de anticorpos específicos anti-Antígenos Leucocitários Humano (HLA), as avaliações clínicas e imunológicas pré e pós transplantes de têm sido mais precisas, contribuindo para o sucesso dos procedimentos, elevando a taxa de sobrevivência e, conseqüentemente, melhor qualidade de vida para os pacientes (OLIVEIRA, 2014).

Entre as técnicas mais utilizadas no ramo temos a Reação em Cadeia da Polimerase de Oligonucleotídeos de Sequência Específica (do inglês, *Polymerase Chain Reaction - Sequence Specific Oligonucleotide*, PCR – SSO), Prova cruzada (*cross-match*) por Citotoxicidade Dependente de Complemento (CDC), Prova cruzada por Citometria de Fluxo, Painel de Reatividade de Anticorpos (PRA) e o Ensaio Luminex (SANTOS; MAGALHÃES, 2022).

*Limites e vies:* o recorte temporal, as restrições de idiomas, artigos elegíveis são os possíveis limites. A seleção dos estudos, métodos, análises e resultados dos artigos aplicados na pesquisa podem ser o possível viés.

*Aplicação:* compreender historicamente o desenvolvimento da pesquisa do HLA para o transplante de órgãos sólidos.

*Conflito de Interesses:* os autores declaram que não há conflito de interesse.

*Financiamento:* os autores declaram que não há ajuda de custo para produção científica.

## CONCLUSÃO

Em resumo, as técnicas experimentais e clínicas de pesquisa de Antígenos Leucocitário Humano a nível médico, biomédico e farmacológico proporcionaram grandes avanços para o sucesso de transplantes de enxertos sólidos humanos. Conclui-se que a evolução dos transplantes de órgãos ao longo da história da saúde humana dependeu da experimentação animal, de engenharia biomédica e de uso de fármacos. Assim como o envolvimento multidisciplinar de áreas das ciências biológicas, exatas e de saúde como anatomia, fisiologia, farmacologia, imunologia, engenharia, estatística e genética. Nesse sentido, cabe ainda novos estudos para que se desenvolva novas narrativas sobre o tema que ainda vem ser pouco discutido dentro dos meios científicos a nível historiográfico de língua portuguesa.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

LNM, BPM, ENM, MERF, JGGS, LCT e ACBC conceberam o desenho da pesquisa em conjunto com PJSMM. LNM, BPM, ENM, MERF, JGGS, LCT e ACBC fizeram a investigação e escreveram o artigo sob a supervisão da PJSMM. Os autores leram e aprovaram a versão final do documento. O conteúdo do trabalho é de exclusiva responsabilidade individual dos autores.

## AGRADECIMENTOS

Agradecimento à Patrícia Jeanne de Souza Mendonça Mattos gerente da Gerência em Imunogenética (GERIM) da Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (Fundação HEMOPA).

## REFERÊNCIAS

ALVAREZ, Yolanda Trujillo; BUSTABAD, Sergio Arce; VIGUERA, Rolando; MOTAS, Isabel Martínez; MEDIACEJA, Víctor White. **El complejo mayor de histocompatibilidad. Organización genética, estructura, localización y función.** *Panorama Cuba y Salud*, Cuba, v. 13, n. 1, p. 53-57, abr. 2018. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cubaysalud/pcs-2018/pcs181i.pdf>. Acesso em: 03 set. 2023.

ALVES, Carla Adriana. **ANTÍGENOS HLA E SUPORTE TRANSFUSIONAL NOS TRANSPLANTES.** 2018. 16 f. Monografia (Especialização) - Curso de Pós –Graduação Latus- Senso em Hematologia e Banco de Sangue, Academia de Ciência e Tecnologia, Marília, 2018. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hemoterapia/transplante-medula-ossea/9-Antigenos-HLA-e-suporte-transfusional-nos-transplantes.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2024.

ALVES, Mariana Rocha; RODRIGUES, Vinicius Dias; SOARES, Wellington Danilo; MONTEIRO JUNIOR, Renato Sobral. **REVISÃO DE LITERATURA E SUAS DIFERENTES CARACTERÍSTICAS.** Revisão Bibliográfica: o uso da metodologia para a produção de textos, [S.L.], v. 1, n. 2022, p. 46-53, 05 jul. 2022. Editora Científica Digital. <http://dx.doi.org/10.37885/220509058>. Disponível em: <https://downloads.editoracientifica.com.br/articles/220509058.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2024.

ANDRADE, Mário César Rezende. **O papel das revisões de literatura na produção e síntese do conhecimento científico em Psicologia**. Gerais: Revista Interinstitucional de Psicologia, [S.L.], v. 14, n. , p. 1-5, dez. 2021. Gerais: Revista Interinstitucional de Psicologia. <http://dx.doi.org/10.36298/gerais202114e23310>. Disponível em: <https://pepsic.bvsalud.org/pdf/gerais/v14nspe/01.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2024.

ARAÚJO, Wânderson Cássio Oliveira. **Recuperação da informação em saúde: construção, modelos e estratégias**. Convergências em Ciência da Informação, Sergipe, v. 3, n. 2, p. 100-134, 10 jul. 2020. Disponível em: [https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/52993/1/2020\\_art\\_wcoaraujo.pdf](https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/52993/1/2020_art_wcoaraujo.pdf). Acesso em: 10 nov. 2024.

BENJAMENS, Stan; MOERS, Cyril; SLART, Riemer H.J.A.; POL, Robert A.. **Kidney Transplantation and Diagnostic Imaging: the early days and future advancements of transplant surgery**. *Diagnostics*, [S.L.], v. 47, n. 11, p. 1-10, 30 dez. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11010047>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7823312/pdf/diagnostics-11-00047.pdf>. Acesso em: 02 set. 2023.

BERNARD, Nicholas J.. **When humoral became cellular**. *Nature Immunology*, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 9-9, dez. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3604>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ni.3604>. Acesso em: 01 nov. 2024.

BODMER, Julia; BODMER, Walter F.. **Rose Payne 1909-1999**. *Tissue Antigens*, [S.L.], v. 54, n. 1, p. 102-105, jul. 1999. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-0039.1999.540113.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1399-0039.1999.540113.x>. Acesso em: 19 set. 2023.

BODMER, Julia; BODMER, Walter. **Rose Payne 1909–1999**. *Tissue Antigens*, [S.L.], v. 54, n. 1, p. 102-105, jul. 1999. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-0039.1999.540113.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1399-0039.1999.540113.x>. Acesso em: 01 nov. 2024.

BODMER, W.F.. **In memoriam: ruggero ceppellini (1917-1988)**. *Immunogenetics*, Estados Unidos da América, n. 29, p. 145-147, jan. 1989. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF00373638.pdf>. Acesso em: 01 nov. 2024.

BODMER, Walter F. **Paul Ichiro Terasaki (1929–2016): inventor of the microcytotoxicity assay and pioneer tissue typer**. *HLA*, [S.L.], v. 87, n. 5, p. 333-337, 22 abr. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/tan.12809>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tan.12809>. Acesso em: 01 nov. 2024.

BODMER, Walter. **Ruggero Ceppellini: a perspective on his contributions to genetics and immunology**. *Frontiers In Immunology*, [S.L.], v. 10, p. 1-4, 5 jun. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01280>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.01280/full>. Acesso em: 01 nov. 2024.

BONTROP, Ronald; BRAND, Anneke; CLAAS, Frans. **In memoriam Johannes Joseph van Rood (1926–2017)**. *Immunogenetics*, [S.L.], v. 70, n. 1, p. 1-4, 23 ago. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00251-017-1027-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00251-017-1027-1>. Acesso em: 01 nov. 2024.

COELHO, Gustavo Henrique de Freitas; BONELLA, Alcino Eduardo. **Doação de órgãos e tecidos humanos: a transplantação na espanha e no brasil**. *Revista Bioética*, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 419-429, set. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1983-80422019273325>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/9cnDZRj49xpVrCnqYRySzx/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 08 nov. 2024.

**Complejo mayor de histocompatibilidad 1.** Disponível em: <<https://www.studocu.com/latam/document/universidad-autonoma-de-santo-domingo/inmunologia/complejo-mayor-de-histocompatibilidad-1/46079695>>. Acesso em: 3 nov. 2024.

DORSA, Arlinda Cantero. **O papel da revisão da literatura na escrita de artigos científicos.** Interações (Campo Grande), [S.L.], v. 21, n. 4, p. 681-684, 30 out. 2020. Universidade Católica Dom Bosco. <http://dx.doi.org/10.20435/inter.v21i4.3203>. Disponível em: <https://www.scielo.br/ij/inter/a/ctsj4sLz6CkZY-QfZWBS4Lbr/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 nov. 2024.

ESGH. **Walter Bodmer.** Disponível em: <https://genmedhist.eshg.org/fileadmin/content/website-layout/interviewees-attachments/Bodmer,%20Walter.pdf>. Acesso em: 03 nov. 2024.

GALE, Robert Peter. **E Donnal Thomas (1920–2012).** Leukemia, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 259-259, fev. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2012.330>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/leu2012330>. Acesso em: 03 nov. 2024.

GUILLAUMON, Ana Terezinha. **Porque uma Técnica do Início do Século XIX é Importante no Desenvolvimento dos Transplantes de Órgãos?** Brazilian Journal Of Transplantation, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 1-6, 27 abr. 2023. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. [http://dx.doi.org/10.53855/bjt.v26i1.507\\_port](http://dx.doi.org/10.53855/bjt.v26i1.507_port). Disponível em: <https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/download/507/549>. Acesso em: 03 set. 2023.

HOCHMAN, Gilberto. **História, ciência e saúde coletiva.** Ciência & Saúde Coletiva, [S.L.], v. 25, n. 12, p. 4715-4721, dez. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320202512.17982020>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/dQxh4KTYwBFkdZHYVgfcPzh/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 10 nov. 2024.

JAGER, Martine J.; BRAND, Anneke; CLAAS, Frans H.J.. **Jon van Rood: the pioneer and his personal view on the early developments of hla and immunogenetics.** Transplant Immunology, [S.L.], v. 52, n. 2019, p. 1-26, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trim.2018.12.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966327418301850?via%3Dihub>. Acesso em: 10 nov. 2024.

JANSEN, Jan. **Jon Van Rood: pioneer at the crossroad of human leukocyte antigens and transplantation.** Transfusion Medicine Reviews, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 159-163, abr. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2006.11.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887796306000976>. Acesso em: 01 nov. 2024.

LEVIN, Sheldon Marvin. **Alexis Carrel's historic leap of faith.** Journal Of Vascular Surgery, [S.L.], v. 61, n. 3, p. 832-833, mar. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2013.09.012>. Disponível em: <https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214%2813%2901703-5/fulltext>. Acesso em: 01 nov. 2024.

MATERN, Benedict M.; MACK, Steven J.; OSOEGAWA, Kazutoyo; MAIERS, Martin; NIEMANN, Matthias; ROBINSON, James; HEIDT, Sebastiaan; SPIERINGS, Eric. **Standard reference sequences for submission of HLA genotyping for the 18th International HLA and Immunogenetics Workshop.** HLA, [S.L.], v. 97, n. 6, p. 512-519, 25 mar. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/tan.14259>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tan.14259>. Acesso em: 01 nov. 2024.

MENDES, Karina dal Sasso; ROZA, Bartira de Aguiar; BARBOSA, Sayonara de Fátima Faria; SCHIRMER, Janine; GALVÃO, Cristina Maria. **TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS E TECIDOS: responsabilidades do enfermeiro.** Texto Contexto Enfermagem. Florianópolis, p. 945-953, dez. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/h6dwGwD4V4MH3FtkKZZpy9L/?format=pdf>. Acesso em: 08 nov. 2024.

MENEZES, Amanda Regina Pinatti. **TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: importância do sistema HLA**. 2019. 13 f. Monografia (Doutorado) - Curso de Pós-Graduação Lato-Sensu em Hematologia Prática e Essencial, Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto – Sp, 2019. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hemoterapia/transplante-medula-ossea/12-Transplante-de-medula-ossea-importancia-do-sistema-HLA.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2024.

MORRIS, Peter. **Joseph E. Murray (1919–2012)**. *Nature*, [S.L.], v. 493, n. 7431, p. 164-164, jan. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/493164a>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/493164a>. Acesso em: 03 nov. 2024.

NASCIMENTO, Rodson Ricardo do. **Do Milagre da Perna Negra à Medicina dos Transplantes do século XXI: como os santos Cosme e Damião se tornaram padroeiros da cirurgia?. Como os Santos Cosme e Damião se tornaram padroeiros da cirurgia?**. Elaborado por Anatomia & Fisioterapia (A&F). Disponível em: <https://anatomiaefisioterapia.com/2023/09/27/do-milagre-da-perna-negra-a-medicina-dos-transplantes-do-seculo-xxi-como-os-santos-cosme-e-damiao-se-tornaram-padroeiros-da-cirurgia/>. Acesso em: 27 set. 2023.

OLIVEIRA, Raquel Aparecida Fabreti de. **ANTÍGENOS LEUCOCITÁRIOS HUMANOS (HLA) NA AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA PARA A SELEÇÃO DE RECEPTOR-DOADOR PARA TRANSPLANTES**. 2014. 196 f. Tese (Doutorado) - Curso de Doutorado em Bioinformática, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014. Disponível em: <https://www.repositorio.ufmg.br/>. Acesso em: 10 nov. 2024.

PARK, Hyung Wook. **Joseph E. Murray's Struggle to Transplant Kidneys: failure, individuality, and plastic surgery, 1950-1965**. *Journal Of The History Of Medicine And Allied Sciences*, [S.L.], v. 79, n. 2, p. 143-162, 14 ago. 2023. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jhmas/jrad042>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jhmas/article-abstract/79/2/143/7242350?redirectedFrom=fulltext&login=false>. Acesso em: 27 set. 2023.

PASERO, G.; MARSON, P. **A short history of anti-rheumatic therapy VIII. The immunosuppressants**. *Reumatismo*, [s. l.], v. 1, n. 64, p. 44-54, mar. 2012. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/223985310\\_Short\\_story\\_of\\_antirheumatic\\_therapyVIII\\_The\\_immunodepressants](https://www.researchgate.net/publication/223985310_Short_story_of_antirheumatic_therapyVIII_The_immunodepressants). Acesso em: 03 nov. 2024.

PAYNE, Rose. **New Leukocyte Iso-Antigen System Described**. *Jama: The Journal of the American Medical Association*, [S.L.], v. 191, n. 10, p. 35, 8 mar. 1965. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1965.03080100111055>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/655096>. Acesso em: 19 set. 2023.

PAYNE, Rose; ROLFS, Mary R. **Fetomaternal Leukocyte Incompatibility**. *Journal Of Clinical Investigation*, [S.L.], v. 37, n. 12, p. 1756-1763, 1 dez. 1958. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci103768>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1062862/>. Acesso em: 19 set. 2023.

PETROFF, Margaret G.; NGUYEN, Sean L.; AHN, Soo Hyun. **Fetal-placental antigens and the maternal immune system: reproductive immunology comes of age\***. *Immunological Reviews*, [S.L.], v. 308, n. 1, p. 25-39, 29 maio 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/imr.13090>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imr.13090>. Acesso em: 03 set. 2023.

PLOEGH, Hidde. **Obituary Johannes J**. *Current Opinion In Immunology*, [S.L.], v. 50, n. 2018, p. 1-1, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2017.12.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095279151730208X?via%3DIihub>. Acesso em: 03 set. 2023.

RUTKOWSKI, Przemyslaw; OSTROWSKI, Janusz; DEBSKA-SLIZIEN, Alicja; RUTKOWSKI, Boleslaw. **Nobel Prize Winners Who Contributed To Transplantation**. *Gin*, Itália, v. 70, n. 35, p. 1-6, jan. 2018. Disponível em: <http://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/2018/01/10-Rutkowsk.pdf?x85047>. Acesso em: 03 set. 2023.

SANTOS, Camilla Natália Oliveira; MAGALHÃES, Lucas Sousa. **PRINCIPAIS TÉCNICAS MOLECULARES UTILIZADAS PARA VERIFICAR A COMPATIBILIDADE HLA ENTRE DOADOR E RECEPTOR NO TRANSPLANTE DE RINS PROVENIENTES DE DOADOR FALECIDO: uma revisão**. *Ciências da Saúde: Oferta, acesso e utilização* 2, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 59-71, 23 mar. 2022. Atena Editora. <http://dx.doi.org/10.22533/at.ed.5232223037>. Disponível em: [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br). Acesso em: 10 nov. 2024.

SHARRER, G. Terry. **Transplantation Medicine: an historical perspective**. *Molecular Frontiers Journal*, [S.L.], v. 06, n. 0102, p. 46-62, jun. 2022. World Scientific Pub Co Pte Ltd. <http://dx.doi.org/10.1142/s2529732522400041>. Disponível em: <https://www.worldscientific.com/doi/10.1142/S2529732522400041>. Acesso em: 02 set. 2023.

SIMM, Michael. **Ralph Steinman and the dendritic cells**. 2011. Boehringer Ingelheim Fonds. Disponível em: [https://www.immune-therapy.net/peters/Simm-2011-FUTURA\\_03\\_DCs\\_NobelPrize.pdf](https://www.immune-therapy.net/peters/Simm-2011-FUTURA_03_DCs_NobelPrize.pdf). Acesso em: 03 nov. 2024.

SINGLA, Animesh; KOTECHA, Krishna. **Advancement on the alexis carrel technique: a practical alternative for continuous end-to-end vascular anastomosis**. *Indian Journal Of Vascular And Endovascular Surgery*, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 363-365, dez. 2021. Medknow. [http://dx.doi.org/10.4103/ijves.ijves\\_76\\_21](http://dx.doi.org/10.4103/ijves.ijves_76_21). Disponível em: [https://journals.lww.com/ijvs/Fulltext/2021/08040/Advancement\\_on\\_the\\_Alexis\\_Carrel\\_Technique\\_\\_A.13.aspx](https://journals.lww.com/ijvs/Fulltext/2021/08040/Advancement_on_the_Alexis_Carrel_Technique__A.13.aspx). Acesso em: 03 set. 2023.

TAN, S.Y. & MERCHANT, J. **Joseph Murray (1919–2012): first transplant surgeon**. *Singapore Medical Journal*, [S.L.], v. 60, n. 4, p. 162-163, abr. 2019. Medknow. <http://dx.doi.org/10.11622/smedj.2019032>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6482420/#:~:text=Thanks%20to%20the%20groundbreaking%20work,finally%2C%20using%20a%20cadaveric%20donor..> Acesso em: 02 set. 2023.

TORRES, Margareth Afonso; MORAES, Maria Elisa Hue. **Nomenclature for factors of the HLA system**. *Einstein (São Paulo)*, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 249-251, jun. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082011md1914>. Disponível em: <https://www.scielo.br/fj/eins/a/cCW7BxpMrsQpm-tPJfj785K/?lang=en>. Acesso em: 02 set. 2023.

VERNON, Gervase. **Alexis Carrel: “father of transplant surgery” and supporter of eugenics**. *British Journal Of General Practice*, [S.L.], v. 69, n. 684, p. 352-352, 27 jun. 2019. Royal College of General Practitioners. <http://dx.doi.org/10.3399/bjgp19x704441>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6592355/>. Acesso em: 03 set. 2023.

YACoub, Magdi. **Heart Transplants, Reflections, & Expectations**. *European Heart Journal*, [S.L.], v. 38, n. 46, p. 3420-3422, 7 dez. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx735>. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/321676221\\_Heart\\_Transplants\\_Reflections\\_Expectations](https://www.researchgate.net/publication/321676221_Heart_Transplants_Reflections_Expectations). Acesso em: 01 nov. 2024.