

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA EM SAÚDE**

**CARLOS FERNANDES ALVES**

**ONTOTRANSPLANTE: ONTOLOGIA RELACIONADA À  
HISTOCOMPATIBILIDADE**

**CURITIBA**

**2011**

**CARLOS FERNANDES ALVES**

**ONTOTRANSPLANTE: ONTOLOGIA RELACIONADA À  
HISTOCOMPATIBILIDADE**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, como parte dos requisitos para a obtenção do título Mestre em Tecnologia em Saúde.

Área de Concentração: Informática em Saúde

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Andreia Malucelli

**CURITIBA**

**2011**



ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA EM SAÚDE  
DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 115

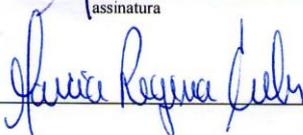
Aos 16 dias de dezembro de 2009 realizou-se a sessão pública de defesa da dissertação "**ONTOTRANSPLANTE: Ontologia relacionada à histocompatibilidade**", apresentada por **Carlos Fernandes Alves** como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Tecnologia em Saúde – Área de Concentração – **Informática em Saúde** perante uma Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Profª. Drª. Andreia Malucelli,  
PUCPR (Orientadora)

  
\_\_\_\_\_ assinatura

APROVADO  
parecer (aprov/ reprov.)

Profª. Drª. Marcia Regina Cubas,  
PUCPR/PPGTS

  
\_\_\_\_\_

APROVADO

Prof. Dr. Carlos Alberto Mayora Aita,  
PUCPR/PPGCS

  
\_\_\_\_\_

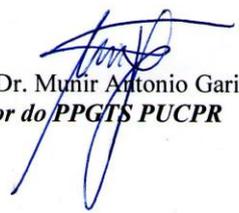
APROVADO

Prof. Dr. Gustavo Alberto Gimenez Lugo,  
UTFPR

  
\_\_\_\_\_

APROVADO

Conforme as normas regimentais do PPGTS e da PUCPR, o trabalho apresentado foi considerado APROVADO (aprovado/reprovado), segundo avaliação da maioria dos membros desta Banca Examinadora. Este resultado está condicionado ao cumprimento integral das solicitações da Banca Examinadora registradas no Livro de Defesas do Programa.

  
Prof. Dr. Múmir Antônio Gariba,  
Diretor do PPGTS PUCPR



*A todas as pessoas que participaram direta ou indiretamente deste estudo, toda a minha gratidão.*

*Em especial à minha esposa Marcia, pelo apoio, compreensão, amor e por estar ao meu lado nesta jornada.*

*Este trabalho não se tornaria realidade sem ela.*

## **AGRADECIMENTO**

Sobre tudo e todos, agradeço a Deus.

Sou eternamente grato à minha família, que torceu e partilhou de cada passo deste trabalho.

À minha orientadora Prof. Dra. Andreia Malucelli, a grande incentivadora deste trabalho e que mais do que orientar, soube conduzir e aconselhar, mesmo nos momentos mais negros foi uma luz no fim do túnel.

À professora Marcia Cubas pelo auxílio e atenção.

Aos amigos do mestrado, pela amizade constituída.

À coordenação do Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde – PPGTS.

Aos demais professores e funcionários do curso de Pós-Graduação, em especial à Erli Ivanilde Bianco, pelo incentivo e carinho.

Ao laboratório de Imunogenética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná pelo auxílio financeiro e apoio.

A todos os amigos, sem citar nomes, pelas alegrias e pelos momentos de desabafo.

*Senhor: Fazei de mim um instrumento de vossa Paz!  
Onde houver Ódio, que eu leve o Amor,  
Onde houver Ofensa, que eu leve o Perdão.  
Onde houver Discórdia, que eu leve a União.  
Onde houver Dúvida, que eu leve a Fé.  
Onde houver Erro, que eu leve a Verdade.  
Onde houver Desespero, que eu leve a Esperança.  
Onde houver Tristeza, que eu leve a Alegria.  
Onde houver Trevas, que eu leve a Luz!*

*Ó Mestre,  
Fazei que eu procure mais  
Consolar, que ser consolado;  
Compreender, que ser compreendido;  
Amar, que ser amado.  
Pois é dando, que se recebe.  
Perdoando, que se é perdoado e  
É morrendo, que se vive para a vida eterna!  
Amém.*

*Oração de São Francisco, anônima.*

## RESUMO

Equívocos de tradução, grande quantidade de termos e uso inadequado de novos termos dificultam a interoperabilidade entre os laboratórios de histocompatibilidade e grupos transplantadores, assim como entre sistemas de informação, sendo necessário padronizar esta comunicação e conseqüentemente representar o conhecimento envolvido neste domínio. Este trabalho apresenta o desenvolvimento da Ontotransplante, uma ontologia para a representação e compartilhamento do conhecimento utilizado em laboratórios de Histocompatibilidade para transplante de órgãos e o Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC). Trata-se de uma pesquisa com etapas descritiva documental e de desenvolvimento, cujos passos metodológicos consistiram em determinar o domínio e o escopo da ontologia proposta, a consideração quanto ao reuso de ontologias já existentes, a enumeração de termos importantes para a ontologia, a organização destes termos em classes, a definição das propriedades destas classes e a validação dos termos. A ontologia possui 329 termos, com seus respectivos sinônimos, acrônimos e classes e foi classificada tendo como base a organização da 4ª Edição do Manual Laboratorial da Sociedade Americana de Histocompatibilidade e Imunogenética (ASHI). A construção foi realizada com o auxílio do editor de ontologias Protégé-2000, versão 3.2.1. Com uma padronização eficiente da terminologia utilizada em transplante de órgãos sólidos espera-se minimizar a ambigüidade na informação relevante na área. No transplante de órgãos, a certeza do uso correto de um determinado termo reduz o tempo e contribui para o correto diagnóstico dos exames realizados. Esta ontologia é um primeiro passo em direção à padronização de terminologia da área. O estudo constatou que existem mais de 1000 termos possíveis de serem integrados na ontologia, sendo incluídos os considerados mais relevantes em relação à histocompatibilidade.

**Palavras-Chaves:** Inteligência Artificial, Ontologia, Transplante, Histocompatibilidade, MHC.

## ABSTRACT

Translation miscomprehensions, the large number of terms and inadequate use of new terms difficult histocompatibility laboratories and transplant groups interoperability, as between information systems, making it necessary to standardize this communication and therefore express the knowledge involved in this area. This research aims the development of the Ontotransplante, an ontology that shares and express the information used in Histocompatibility laboratories for organs transplantation and the MHC (Major Histocompatibility Complex). It is a documented descriptive stage research and development, whose methodological steps consisted in determining the proposed ontology's scope and domain, the reutilization of existing ontologies, the enumeration of important ontology terms, the organization of such terms in classes, the definition of this classes properties and the ontology's final evaluation. It contains 329 terms, with their respective synonyms, acronyms and class, was evaluated according to the American Society of Histocompatibility and Immunogenetics (ASHI). The Protégé – 2000 version 3.2.1 ontology editor was used for this ontology's development. With a efficient standardization of the terms used in organ transplantation, relevant information ambiguities in this area are expected to be reduced. In organ transplantation, the security of using correct terms reduces the time and contributes for a correct diagnosis of the performed tests. This ontology is the first step towards the standardization this area's terminology. This study revealed that there are over 1000 terms possible of being integrated in the ontology, but at this time, only those considered to be more relevant of the histocompatibility.

**Keywords:** Artificial Intelligence, Ontology, transplantation, histocompatibility, MHC

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Metodologia de Noy e McGuinness .....	34
Figura 2 – Metodologia adaptada .....	34
Figura 3 – Divisão dos termos .....	36
Figura 4 – Desmembramento dos termos encontrados .....	36
Figura 5 – Enumeração de termos .....	39
Figura 6 – interface da validação dos termos .....	44
Figura 7 – Consulta de termos .....	48
Figura 8 – Hierarquia da ontologia .....	46
Figura 9 – Superclasse e subclasses usando o Protégé .....	47
Figura 10 – Superclasses e a colocação hierárquica da classe teste molecular .....	47
Figura 11 – Hierarquia das generalidades .....	48
Figura 12 – Exemplo da classe do complexo principal de histocompatibilidade .....	49
Figura 13 – Criação das propriedades .....	50
Figura 14 – Propriedade é acrônimo .....	50
Figura 15 – Propriedade tem acrônimo .....	51
Figura 16 – Propriedade da subclasse antígenos leucocitários de classe I .....	51
Figura 17 – Parte da ontologia em linguagem OWL .....	52
Figura 18 – Parte da ontologia em linguagem OWL .....	53

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Escore de interpretação de resultado .....	22
Quadro 1 – Tipos de ontologias .....	28
Quadro 2 – Metodologias para construção de ontologias .....	29
Quadro 3 – Ferramentas para construção de ontologias .....	30
Quadro 4 – Linguagens para construção de ontologias .....	32
Quadro 5 – Exemplo dos termos levantados .....	41
Quadro 6 – Exemplo dos termos levantados .....	42
Quadro 7 – Acrônimos identificados .....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a1	<i>Domínio Alfa 1</i>
a2	<i>Domínio Alfa 2</i>
a3	<i>Domínio Alfa 3</i>
ABH	<i>Associação Brasileira de Histocompatibilidade</i>
ABO	<i>Antígeno de Grupo Sanguíneo</i>
ABTO	<i>Associação Brasileira de Transplante de Órgãos</i>
AGH	<i>AntiGlobulina Humana</i>
ASHI	<i>American Society for Histocompatibility and immunogenetics</i>
B	<i>Linfócito B</i>
CD19	<i>Cluster of Differentiation 19</i>
CD20	<i>Cluster of Differentiation 20</i>
CD3	<i>Cluster of Differentiation 3</i>
CDC	<i>Citotoxicidade Dependente de Complemento</i>
CPH	<i>Complexo Principal de Histocompatibilidade</i>
CTS	<i>Collaborative Transplant Study-Heidelberg</i>
DAML	<i>DARPA Agent Markup Language</i>
DAML + OIL	<i>DARPA Agent Markup Language with Ontology Inference Layer ou Ontology Interchange Language</i>
DNA	<i>Ácido Desoxirribonucleico</i>
DTT	<i>DiThioThreitol</i>
EDTA	<i>Etileno Diamino Tetracético Ácido</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
FCXM	<i>Flow Cytometry Crossmatch</i>
GO	<i>Gene-Ontology</i>
HLA	<i>Antígeno Leucocitário Humano</i>
HLA - A	<i>Antígeno Leucocitário Humano, classe I, A</i>
HLA - B	<i>Antígeno Leucocitário Humano, classe I, B</i>
HLA - Cw	<i>Antígeno Leucocitário Humano, classe I, C</i>
HLA - DP	<i>Antígeno Leucocitário Humano, classe II, DP</i>

HLA - DQ	<i>Antígeno Leucocitário Humano, classe II, DQ</i>
HLA - DR	<i>Antígeno Leucocitário Humano, classe II, DR</i>
HTML	<i>HyperText Markup Language</i>
IgG	<i>ImunoGlobulina do isotipo G</i>
IgM	<i>ImunoGlobulina do isotipo M</i>
JOE	<i>Java Ontology Editor</i>
kD	<i>Kilo Dalton</i>
KL-ONE	<i>Knwoledge Language One</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MS	<i>Ministério da Saúde</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
OWL	<i>Ontology Web Language</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PHP	<i>Hypertext Preprocessor</i>
PRA	<i>Painel Reativo de Anticorpos</i>
PROLOG	<i>Programação em Lógica</i>
RCP	<i>Reação em Cadeia da Polimerase</i>
RDF	<i>Resource Description Framework</i>
RDFS	<i>Resource Description Framework Schema</i>
SHOE	<i>Simple HTML Ontology Extensions</i>
SNT	<i>Sistema Nacional de Transplante</i>
SQL	<i>Structured Query Language</i>
SSO	<i>Sequence-Specific Oligonucleotide</i>
SSP	<i>Sequence-Specific Primers</i>
SUS	<i>Sistema Único de Saúde</i>
T	<i>Linfócito Maturado no Timo</i>
T CD4+	<i>Cluster of Differentiation 4 T ceel</i>
T CD8+	<i>Cluster of Differentiation 8 T ceel</i>
TAP	<i>Transportador Associado ao Processamento de Antígenos</i>
TNF	<i>Fator de Necrose Tumoral</i>
W3C	<i>World Wide Web Consortium</i>
XML	<i>eXtensible Markup Language</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
1.1	OBJETIVO	14
1.1.1	<b>Objetivo Geral</b>	<b>14</b>
1.1.2	<b>Objetivos Específicos</b>	<b>14</b>
1.2	ESTRUTURA DO DOCUMENTO	15
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>16</b>
2.1	TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS	16
2.2	COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE	18
2.3	MOLÉCULAS DO MHC	19
2.4	TESTES DE HISTOCOMPATIBILIDADE	20
2.4.1	<b>Tipificação sanguínea ABO</b>	<b>20</b>
2.4.2	<b>Tipificação HLA</b>	<b>21</b>
2.4.3	<b>Prova Cruzada por Linfocitotoxicidade</b>	<b>22</b>
2.4.4	<b>Prova Cruzada por Citometria de Fluxo</b>	<b>23</b>
2.4.5	<b>Avaliação da Reatividade contra Painel (PRA)</b>	<b>24</b>
2.5	REPRESENTAÇÃO DO CONHECIMENTO	25
2.5.1	<b>Ontologia</b>	<b>27</b>
2.5.1.1	Tipos de Ontologia	28
2.5.1.2	Metodologias para Criação de ontologias	29
2.5.1.3	Ferramentas utilizadas na construção de ontologias	30
2.5.1.4	Linguagens utilizadas na construção de ontologias	31
2.5.1.5	Ontologias no domínio da Imunogenética	33
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>34</b>
	ETAPA 1 – DETERMINAR O DOMÍNIO E ESCOPO DA ONTOLOGIA	34
	ETAPA 2 – CONSIDERAR O REUSO DE ONTOLOGIAS	35
	ETAPA 3 – ENUMERAR TERMOS IMPORTANTES NA ONTOLOGIA	35

ETAPA 4 – VALIDAR OS TERMOS .....	37
ETAPA 5 – ORGANIZAR OS TERMOS EM CLASSES E HIERARQUIA DE CLASSES .	37
ETAPA 6 – DEFINIR AS PROPRIEDADES DAS CLASSES .....	38
ETAPA 7 – DEFINIR AS INSTÂNCIAS .....	38
ETAPA 8 – DISPONIBILIZAR A ONTOLOGIA .....	38
<b>4      RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>39</b>
4.1    ENUMERAR TERMOS IMPORTANTES NA ONTOLOGIA .....	39
4.2    VALIDAÇÃO DOS TERMOS .....	43
4.3    ORGANIZAR OS TERMOS EM CLASSES E HIERARQUIA DE CLASSES .....	45
4.4    DEFINIR AS PROPRIEDADES DAS CLASSES .....	49
4.5    DISPONIBILIZAR A ONTOLOGIA .....	52
<b>5      CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>57</b>
<b>ANEXO A .....</b>	<b>62</b>
<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>63</b>
<b>APÊNDICE B.....</b>	<b>73</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O transplante é uma prática de uso corrente e não experimental em todo o mundo (JOST, 2001) e já foi considerada a última solução para pacientes com doença renal em estágio terminal (NEWMANN e GARCIA, 1997). Atualmente, não se considera mais como a última solução, pois muitos pacientes entram na lista antes mesmo de começar a diálise. O transplante é uma modalidade terapêutica em que o sucesso, na maioria das vezes, ao contrário das outras terapias, depende mais dos outros, quase sempre de forma involuntária, do que da vontade do doente e dos médicos, pois, sem um doador, não há a possibilidade de realização de um transplante.

Conforme a cirurgia relacionada a transplantes foi evoluindo e observou-se a rejeição das células transplantadas, existiu a necessidade de uma área que auxiliasse quanto ao estudo imunológico o apoio ao transplante. A área da histocompatibilidade e imunogenética é recente, quando comparada com outras áreas da medicina fundamental, isto porque as áreas em que se empregam os seus conhecimentos também são bem atuais.

A imunogenética é a área do conhecimento que estuda e avalia o estado imunológico de potenciais receptores e doadores de órgãos para transplante analisando os genes de importância em transplantes. Também é o estudo dos genes envolvidos em respostas imunes, de seus produtos e funções, das doenças monogênicas ou multifatoriais que apresentam distúrbios imunológicos.

Existem diversos exames e etapas realizadas pelos laboratórios de imunogenética que possibilitam adequar o melhor doador a um receptor existente. A resposta imune contra os antígenos de tecidos ou órgãos transplantados é dirigida, principalmente, contra as moléculas dos Antígenos Leucocitários Humanos (do inglês *Human Leucocyte Antigens* – HLA). Assim, compatibilidade HLA entre doador e receptor está associada à melhor sobrevida do enxerto (SUTHANTHIRAN, 1994).

A informação referente aos dados imunológicos do receptor e do seu respectivo doador está intimamente ligada à sobrevida de um órgão transplantado, assim como à qualidade de vida da pessoa que necessitou de um transplante. O resultado do transplante entre indivíduos não aparentados é proporcional ao grau de compatibilidade entre doador e receptor (FLOMENBERG, 2004).

A imunogenética utiliza termos, tanto da área médica, quanto da biológica e mais recentemente da área tecnológica, se referindo às técnicas utilizadas nos laboratórios e às

análises dos resultados destes exames. Isto demanda uma interação entre estas áreas para uma correta análise final dos dados obtidos pelos exames.

Alguns equívocos de tradução de termos, a grande quantidade de termos não traduzíveis e o seu uso inadequado na área relativa ao transplante em laboratórios de imunogenética e histocompatibilidade, dificultam a comunicação entre os próprios laboratórios e os grupos transplantadores que usam as informações pertinentes dos exames realizados para decidir por um possível transplante e melhorar a sobrevida do órgão transplantado. O domínio da histocompatibilidade e imunogenética relacionada ao transplante de órgãos é considerado muito dinâmico, o que implica no surgimento extraordinariamente rápido de novos termos nem sempre compreensíveis pelo corpo médico responsável pelo tratamento dos pacientes.

Para que possa haver compartilhamento do conhecimento adquirido é necessário que exista uma forma padronizada para representá-lo. Os termos biológicos e da área de imunogenética são usados frequentemente com definições diferentes e conseqüentemente, não ocorre uma interoperabilidade entre bases de dados (GIUDICELLI e LEFRANC, 1999) de sistemas de informação. Esta interoperabilidade pode ser definida também como a capacidade de um sistema se comunicar, ou não, com outro sistema.

A padronização dos termos pode melhorar a recuperação de dados de acordo com um critério específico e a certeza do uso correto de um determinado termo pode acarretar no aumento da interoperabilidade entre os setores, o que refletirá na correta interpretação dos exames realizados. Como exemplo, pode-se citar a relação entre anticorpos antidoador pré-existentes no receptor e a tipificação dos Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) do doador.

Nesta perspectiva faz-se necessário o levantamento de termos da área, suas definições, sinônimos, relacionamentos, e a estruturação e codificação deste conhecimento. Segundo Rezende esta codificação deve ser compreensível ao ser humano, para que este possa interpretá-la, caso se faça necessário; ter consistência mesmo não abordando todas as situações possíveis; e ser generalizável, no sentido de permitir vários pontos de vista de um mesmo conhecimento, de maneira que este possa ser utilizado e interpretado em diversas situações. Neste trabalho será utilizada a ontologia para a representação do conhecimento (REZENDE, 2005).

Ontologia computacional é uma maneira de representar o conhecimento de forma organizada, a fim de facilitar a compreensão, permitir o compartilhamento das informações e construir uma base de conhecimento (GRUBER, 1993).

Nesta perspectiva faz-se necessário o levantamento de termos da área de histocompatibilidade do sistema MHC e imunogenética e a sua representação de maneira a ser lida e interpretada por computadores, facilitando assim o seu uso e compartilhamento.

A maneira encontrada para a elaboração desta ontologia terminológica foi encontrar um eixo, onde os laboratórios de histocompatibilidade norteiem seus trabalhos. Este eixo foi o manual de procedimentos laboratoriais da Sociedade Americana para Histocompatibilidade e imunogenética (do inglês *American Society for Histocompatibility and immunogenetics* – ASHI). Todos os laboratórios de histocompatibilidade Brasileiros e vinculados a Associação Brasileira de Histocompatibilidade – ABH almejam serem credenciados pela instituição ou fazem uso deste manual.

## 1.1 OBJETIVO

### 1.1.1 Objetivo Geral

Desenvolver uma ontologia relacionada à histocompatibilidade, no domínio do transplante de órgãos.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- Levantar os principais termos da área de histocompatibilidade do sistema MHC e imunogenética, no domínio do transplante de órgãos, bem como as suas definições, sinônimos, acrônimos e relações.
- Validar os conceitos levantados, com suas respectivas definições.
- Avaliar os conceitos com especialistas da área.

## 1.2 ESTRUTURA DO DOCUMENTO

Esta dissertação está estruturada nos seguintes capítulos: Introdução, Revisão Bibliográfica, Metodologia, Resultados e Considerações Finais.

O primeiro capítulo é constituído pela introdução, problema de pesquisa e objetivos. O segundo apresenta a revisão bibliográfica, abordando diretamente o domínio de histocompatibilidade em transplante e a ontologia. O capítulo de Metodologia refere-se às etapas utilizadas para o desenvolvimento do trabalho.

Os resultados e discussão estão estruturados de acordo com as etapas metodológicas, e o documento é finalizado com algumas considerações e perspectivas de trabalhos futuros.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo apresenta-se uma revisão bibliográfica para melhor compreensão deste trabalho, envolvendo tópicos da área de transplante de órgãos e ontologias.

### 2.1 TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS

O transplante de órgãos é um procedimento terapêutico de grande importância médica para milhares de indivíduos. A palavra transplante significa a colocação de algo pertencente a um ser, em outro que possui e necessita deste mesmo algo.

A história dos transplantes é marcada por inúmeros avanços e frustrações. Muitas tentativas foram realizadas até que se conseguisse fazer o procedimento em seres humanos.

Segundo Rocha, o primeiro homotransplante, transplante realizado onde a troca do órgão é de humano para humano, foi um transplante de córneas, realizado em meados de 1880 (ROCHA, 1994).

O transplante de órgãos vascularizados como rins, fígado, coração, pulmão, pâncreas e intestino, tornou-se possível quando foram desenvolvidas técnicas de anastomose vascular. O primeiro transplante renal de longo funcionamento foi descrito por Emerich Ullmann, em março de 1902, quando transplantou rins em cães, usando sondas de tubo de magnésio e ligaduras para fazer as anastomoses vasculares (NAGY, 1999).

O primeiro homotransplante renal foi realizado em 1936 e foi efetuado pelo médico russo Ivoronoy, na Ucrânia, que resultou em insucesso, com o óbito do receptor quarenta e oito horas após o ato anestésico-cirúrgico (SABISTON, 1991). Sabiston e Rocha em 1991 divergem quanto à data precisa, porém ambos confirmam o período entre 1933 e 1949 com o relato de seis tentativas de transplante, todas mal sucedidas. Rocha (1994), no entanto, aponta o ano de 1954, nos Estados Unidos da América, na cidade de Boston, como o ano para a realização do primeiro transplante renal com sucesso, em gêmeos idênticos.

Na década de oitenta, o grande avanço no campo farmacológico, com a descoberta de medicamentos imunossupressores, como a ciclosporina, revolucionou os transplantes clínicos em todas as áreas, possibilitando a minimização do problema da rejeição do órgão transplantado, assim como a padronização das técnicas de retirada de múltiplos órgãos (PEREIRA, 1996; CASTRO, 2002).

No Brasil, a era dos transplantes teve início no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, na década de sessenta, sendo hoje, essa instituição, um centro de referência e de desenvolvimento de tecnologia em determinadas áreas de transplante em nível nacional e internacional.

De forma genérica, os grupos de órgãos que são transplantados com recursos do Sistema Único de Saúde (SUS) são rins, pulmões, pâncreas, fígado, coração, córnea, esclera e medula. Segundo o trabalho "A prática do Controle Social: Conselhos de Saúde e Financiamento do SUS" (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002), o sistema público de saúde brasileiro foi responsável pela realização de 85% dos procedimentos de alta complexidade e custo.

O Brasil vem apresentando desenvolvimento crescente no setor de transplante. No ano de 2005, foram realizados 15.527 transplantes de órgãos e tecidos. Esse número é 18,3% maior que em 2003, quando ocorreram 13.131 procedimentos, e 36,6% maior em relação a 2002, com 11.365 procedimentos de transplantes. Os últimos dados estatísticos do Ministério da Saúde do Brasil dizem que de 2007 para 2008 os transplantes aumentaram em 10 %, sendo que em 2008 foram realizados 19.125 transplantes bem sucedidos, com liderança absoluta do transplante de córneas, com 12.825 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Apesar deste aumento, segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), um estudo realizado no primeiro semestre de 2008 indica uma fila de espera de 68.906 pacientes aguardando um transplante. Destes 34.789 à espera de um transplante renal (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2009).

Na Europa o *Eurotransplant*, fundação internacional responsável pela mediação e atribuição dos procedimentos de doação de órgãos em diversos países, divulga anualmente a lista de pacientes a espera de um rim na Europa. Em 2009 o número é de 10.687. A Espanha, considerada o melhor centro de transplantes do mundo realizou 2.229 transplantes renais neste mesmo ano (EUROTRANSPLANT, 2009).

Segundo o sistema nacional de transplante, este crescimento é consequência da conscientização da população brasileira, da atuação competente de equipes e instituições autorizadas pelo Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde e da regulação do Sistema Nacional de Transplante (SNT), fundamentada na legislação vigente (SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTE, 2005).

No início da década de 90 foi sancionada a Lei 8.489, de 19/11/92, regulamentando os transplantes no Brasil. Esta lei não estabelecia os critérios para diagnóstico de morte

encefálica, cadastro técnico de equipes, hospitais transplantadores e pacientes receptores, fazendo com que inúmeras discussões e pesquisas envolvendo o tema fossem realizadas.

Em 1997, foi publicada a Lei 9.434, regulamentada pelo decreto federal 2.268/97, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, revogando a lei 8.489/92 (LEI n. 9.434, 1997).

A política nacional de transplantes de órgãos e tecidos está fundamentada na Legislação, tendo como diretrizes a gratuidade da doação, a beneficência em relação aos receptores e não maleficência em relação aos doadores vivos (LEI n. 9.434, 1997; LEI n. 10.211, 2001).

Diversos estudos sobre a sensibilização aos antígenos do sistema HLA no pós-transplante renal têm indicado que esta via pode ser importante na detecção dos pacientes com maior risco de rejeição e perda do enxerto (PIAZZA, 2001; ZHANG, 2005).

A área de transplantes e conseqüentemente de histocompatibilidade são redutos tecnológicos, pelos próprios métodos de diagnóstico existentes.

## 2.2 COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE

Os antígenos do Complexo Principal de Histocompatibilidade (do inglês *Major Histocompatibility Complex* - MHC) foram, inicialmente, identificados como os responsáveis pela rejeição dos enxertos de tecidos transplantados entre linhagens diferentes de camundongos. Essa região, identificada por George Snell em 1940, estava ligada a um gene no cromossomo 17 que reconhecia o antígeno II e por isso recebeu o nome de H-2 (Histocompatibilidade-2). Já na década de 1960, foi descoberto que esses genes são de importância fundamental para a resposta imunológica a outros antígenos protéicos e não somente em casos de transplantes (ABBAS, 2005).

Jean Dausset, Van Rood e colaboradores observaram na década de 70, que pacientes que desenvolviam reações transfusionais ou rejeitavam transplantes, por ventura, tinham anticorpos circulantes que reagiam com os antígenos presentes nos leucócitos, ou no órgão do doador. Eles presumiram que esses antígenos fossem produtos de genes polimórficos que distinguiam os tecidos próprios dos não-próprios. Assim, foram os primeiros a descrever anticorpos no soro humano contra antígenos HLA (ABBAS, 2005; HALLORAN, 2003).

Na espécie humana, o MHC é a região genética localizada no braço curto do cromossomo 6, ocupando um grande segmento do ácido desoxirribonucleico (DNA), com aproximadamente 3500 Kilobases. Pelo fato de terem sido reconhecidas primeiramente nos

leucócitos, as moléculas do MHC foram chamadas de Antígenos Leucocitários Humanos. Os genes HLA são os mais polimórficos do genoma humano e são expressos de forma mendeliana codominante (ABBAS, 2005; ACTON, 2001). O conjunto de alelos HLA presente em cada cromossomo é chamado de haplótipo, o qual é transmitido de uma geração para outra em bloco. Todo indivíduo herda dois haplótipos: um de origem materna, outro de origem paterna (ABBAS, 2005).

O HLA está dividido tradicionalmente em três regiões: região de classe I, II e III. Cada região está dividida em diversos loci, os quais contêm os genes que codificam as glicoproteínas do sistema HLA.

- **Região de Classe I:** constituída pelos locos HLA-A, B, C, E, F e G. Esses locos apresentam diversos alelos HLA, os quais se expressam em forma de glicoproteínas na membrana de todas as células nucleadas (ABBAS, 2005; ACTON, 2001).
- **Região de Classe II:** divide-se nos locos HLA-DR, DP e DQ, e seus genes são expressos como glicoproteínas na membrana das APCs (células apresentadoras de antígenos) que apresentam aos linfócitos T CD4 positivos (ABBAS, 2005).
- **Região de Classe III:** situa-se entre as duas anteriores. Seus genes codificam para vários componentes do sistema do complemento, para o fator de necrose tumoral (TNF), para a linfotoxina, a linfotoxina- $\beta$  e para algumas proteínas do choque térmico (ABBAS, 2005).

### 2.3 MOLÉCULAS DO MHC

Os produtos do MHC controlam a resposta imune apresentando peptídeos “próprios” e “não-próprios” aos linfócitos T. Devido ao seu extremo polimorfismo, funcionam também como aloantígenos, servindo, neste caso, como células-alvo na rejeição de enxertos. Atualmente, sabe-se que a função fisiológica das moléculas HLA é a apresentação de peptídeos antigênicos às células T (ABBAS, 2005).

Os antígenos HLA estão ancorados à célula por meio dos seus domínios transmembrana e citoplasmático. Seus resíduos polimórficos estão localizados na fenda ou no sulco extracelular de ligação do peptídeo antigênico. Também possuem domínios

não-polimórficos os quais contêm os sítios de ligação para a molécula T CD4+ e / ou para a T CD8+ (ABBAS, 2005).

As moléculas do MHC de Classe I são expressas em todas as células nucleadas e, em maior densidade, nos linfócitos T, linfócitos B, macrófagos e em células epiteliais do timo.

As moléculas de Classe II são expressas em linfócitos B, células dendríticas, células endoteliais, monócitos, macrófagos e em outras células quando estimuladas.

Pela sua importância, o estudo e a caracterização das moléculas do MHC é extremamente relevante para o transplante de órgãos sólidos. Existem atualmente diversas técnicas utilizadas pelos laboratórios de histocompatibilidade que serão descritas a seguir.

## 2.4 TESTES DE HISTOCOMPATIBILIDADE

A função dos testes de histocompatibilidade é auxiliar a um receptor a encontrar um doador com mínimas diferenças aloantigênicas, mediante a seleção de doadores com a maior compatibilidade possível, tem sido a principal estratégia para reduzir a imunogeneidade dos enxertos (ABBAS, 2005).

A função dos testes laboratoriais que são realizados é reduzir o risco de rejeição em transplantes. Dentre estes testes, podemos destacar a tipificação ABO. O HLA tanto do receptor quanto do doador, a prova cruzada pré e pós-transplante, a auto-prova cruzada e o Painel Reativo de Anticorpos (PRA) que realiza a pesquisa de anticorpos pré-formados contra um painel de antígenos HLA (ABBAS, 2005). Os testes laboratoriais serão abordados nos tópicos seguintes.

### 2.4.1 Tipificação sanguínea ABO

A compatibilidade no sistema ABO é a primeira medida a ser observada para evitar a rejeição do enxerto em transplantes de órgãos. Esse teste é obrigatório e amplamente utilizado em transplantes de órgãos sólidos (ABBAS, 2005).

É o primeiro teste a ser realizado e considera-se determinante para uma possível ou não, doação. É a classificação do sangue conforme a presença ou ausência de antígenos A e B na superfície das hemácias. A tipificação ABO pode ser realizada utilizando o método direto, onde as hemácias do paciente são misturadas ao soro anti-A e após o soro anti-B, e a presença ou ausência de aglutinação determina o tipo sanguíneo, e também pode ser realizada

utilizando o método reverso, onde os resultados do método direto são verificados pela mistura do soro do paciente com células conhecidas do grupo A e grupo B.

A determinação do grupo sanguíneo é confirmada quando os resultados da tipificação direta e reversa coincidem perfeitamente (VAZ, 2007).

O estímulo para a produção desses anticorpos anti-ABO vem da grande semelhança que existe entre os oligossacarídeos dos grupos sanguíneos e antígenos bacterianos comuns. Desta forma, indivíduos que não expressam os antígenos A e B desenvolvem anticorpos anti-A e anti-B. Quando um paciente recebe um órgão ABO incompatível, esses anticorpos se ligam aos antígenos de grupos sanguíneos presentes nas células endoteliais do enxerto, iniciando deste modo os fenômenos que levam à rejeição hiperaguda (GARCIA, 2006).

#### **2.4.2 Tipificação HLA**

A procura da compatibilidade no sistema HLA entre o receptor e o doador é muito importante, pois quanto maior o número de semelhanças entre os antígenos ou alelos HLA do doador e do receptor, maior será a sobrevida do enxerto (CTS, 2008)

Atualmente os centros transplantadores trabalham com no máximo seis incompatibilidades (*mismatches*) em 3 loci de HLA entre doador e receptor, sendo dois alelos HLA-A, 2 alelos HLA-B e 2 alelos HLA-DRB1. A perspectiva futura é que logo sejam anexadas mais 6 possibilidades em 3 loci diferentes, sendo 2 alelos HLA-C, 2 alelos HLA-DQ e 2 alelos HLA-DP (ABBAS, 2005; ACTON, 2001).

No início a tipificação HLA era realizada por técnicas sorológicas, evoluindo através de métodos de biologia molecular pela reação em cadeia de polimerase. Esta técnica também se divide em duas vertentes sendo que a PCR pode ser realizada por SSP, que é feita por uma sequência de primers específicos ou por SSOP, que utiliza sondas que se ligam a sequências específicas de oligonucleotídeos (ABBAS, 2005; SHELDON e POULTON, 2006).

Tanto a técnica de SSP quanto a de SSOP permitiram uma tipificação mais segura e completa dos alelos dos loci HLA de classe I e II e eliminou as reações cruzadas existentes nos métodos sorológicos (ABBAS, 2005).

A importância da compatibilidade é demonstrada pela melhor sobrevida do enxerto, a curto e longo prazo, em transplantes com doador HLA idêntico, comparado aos transplantes com doador HLA haploidêntico. Esses últimos possuem maior êxito quando comparados aos transplantes com irmãos HLA distintos e/ou com doadores falecidos.

### 2.4.3 Prova Cruzada por Linfocitotoxicidade

Anticorpos pré-formados dirigidos contra os antígenos HLA do enxerto são a principal e mais conhecida causa de rejeição hiperaguda (SUSAL, 2004; DUBOIS, 2002; MACCARONE, 2005). Esses anticorpos podem também estar envolvidos em rejeições agudas e crônicas (RIFLE, 2005, ABBAS, 2005).

A prova cruzada realizada por citotoxicidade dependente de complemento (CDC) tem sido a metodologia clássica utilizada há mais de trinta anos para a detecção de anticorpos anti-HLA. Foi descrita por Terasaki e McLelland em 1964 (DUBOIS, 2002 MCKENNA, 2000).

Essa metodologia consiste na incubação de células mononucleares (linfócitos), coletadas do sangue periférico do doador, com o soro do receptor. Após essa incubação, é acrescentado soro de coelho como fonte de complemento. Caso tenha havido reação antígeno-anticorpo na superfície das células do doador, o complemento será ativado, provocando a lise da célula. O resultado da reação é evidenciado pela adição de um corante vital, geralmente que penetra nas células mortas, mas é incapaz de penetrar nas células com membrana íntegra (ABBAS, 2005).

A leitura ao microscópio nos permite quantificar a proporção de células mortas, entre zero e 100% (ABBAS, 2005; ASHI, 2004). Conforme Tabela 1 extraída do manual laboratorial da ASHI.

**TABELA 1** – Escore de interpretação de resultado

<b>Escore</b>	<b>Interpretação</b>	<b>% Células Mortas</b>
<b>1</b>	Negativo	0-10%
<b>2</b>	Negativo duvidoso	11-20%
<b>4</b>	Fraco Positivo	21-50%
<b>6</b>	Positivo	51-80%
<b>8</b>	Fortemente Positivo	81-100%
<b>0</b>	Não legível	n/a

Fonte: ASHI, 2004

Qualquer quantidade de células mortas, acima de 10% do controle negativo, é considerada positiva (MARTIN, 1987). Esse teste também pode ser realizado utilizando-se linfócitos originários do baço ou de linfonodos de doadores falecidos (ABBAS, 2005).

A vantagem desse ensaio é o fato de ser o único que, devido à leitura ser feita em relação à morte das células, pode melhor mimetizar a realidade *in vivo*. A grande desvantagem da técnica por CDC é que ela também detecta auto-anticorpos e requer a fixação do complemento para medir a reatividade dos anticorpos (MCKENNA, 2000). A morte espontânea de células (principalmente linfócitos B) pode causar um resultado falso positivo (CAI e TERASAKI, 2005).

Somente na metade dos anos setenta, foi introduzida a prova cruzada contra linfócitos T, o que permitiu excluir a participação de anticorpos dirigidos contra antígenos HLA de classe II, ausentes nos linfócitos T em repouso. Mais tarde, foi introduzida a prova cruzada contra linfócitos T com a adição de antiglobulina humana (AGH), aumentando a sensibilidade do teste. Além disso, o uso da AGH pode revelar a presença de anticorpos não-fixadores de complemento (ABBAS, 2005; DUBOIS, 2002).

Outro importante avanço das técnicas de prova cruzada por CDC foi a introdução do DTT (dithiothreitol), que permite identificar a qual isotipo o anticorpo presente pertence: IgM, IgG ou ambos (DUBOIS, 2002).

#### **2.4.4 Prova Cruzada por Citometria de Fluxo**

A prova cruzada por citometria de fluxo (FCXM) utiliza imunofluorescência indireta para detectar os aloanticorpos que se ligaram aos linfócitos do doador. Nessa metodologia, não é necessária a fixação do complemento. Feixes de um laser detectam os linfócitos T e/ou B e a presença - ou não - de anticorpos, através de marcadores fluorescentes (MCKENNA, 2000; BRAY, 1989). O isotipo do anticorpo pode ser determinado pela escolha do anticorpo secundário (MCKENNA, 2000).

A FCXM tem-se tornado um método útil para detectar baixos níveis de anticorpos antidoador, sendo que anticorpos - não-aparentes na prova cruzada por CDC, mas detectados por FCXM - são frequentemente associados ao aumento de episódios de rejeição e falha precoce do enxerto (MCKENNA, 2000). Como não há métodos para confirmar se o anticorpo detectado pela FCXM ou por CDC é dirigido contra os antígenos HLA de classe I e/ou II, nem se os anticorpos ligados possuem qualquer efeito patológico nas células-alvo, a interpretação da FCXM é um pouco delicada e deve levar em conta a história clínica de cada paciente. Portanto, uma FCXM positiva nem sempre se constitui em uma contra-indicação ao transplante (CAI e TERASAKI, 2005; BRAY, 1994).

#### 2.4.5 Avaliação da Reatividade contra Pannel (PRA)

Numerosos estudos retrospectivos e prospectivos têm sido conduzidos para determinar a prevalência e a sobrevida de um enxerto em longo prazo, com anticorpo doador específico anti-HLA. Também o fato do desenvolvimento de anticorpos anti-HLA poder preceder a manifestação clínica da rejeição crônica, podendo então ser considerada como um marcador preditivo (SEVESOA, 2009).

A produção de anticorpos contra antígenos específicos do doador é um dos mecanismos centrais da rejeição no transplante. Esta rejeição mediada por anticorpos é evidenciada pela presença de anticorpos circulantes doador específico e deposição de componentes do complemento CD4+ no endotélio renal (ALVAREZ-MARQUEZ, 2009).

A avaliação da presença de anticorpos contra um pannel de células ou antígenos HLA, “Pannel Reativo de Anticorpos” ou PRA, é a forma rotineira de investigar a sensibilização prévia aos antígenos HLA. O resultado informa o grau de aloimunização dos candidatos ao transplante, sendo expresso como um valor percentual. As causas mais comuns de sensibilização aos antígenos HLA são as gestações, transfusões e transplantes prévios (MANSOUR, 2001; DUBOIS, 2002).

A metodologia consiste em testar o soro do paciente com o maior número possível de antígenos HLA (DUBOIS, 2002). A fonte desses antígenos pode ser: linfócitos obtidos de pessoas saudáveis; moléculas HLA de classe I e II purificadas e aderidas a microplacas (PRA por ensaio imunoenzimático ELISA) ou moléculas HLA de classe I e II ligadas à microesferas (PRA por citometria de fluxo) (MCKENNA, 2000). O soro que reage com a maioria dos antígenos do pannel possui um alto valor de PRA, indicando que o paciente apresenta um alto nível de pré-sensibilização aos antígenos HLA (SUSAL, 2004; DUBOIS, 2002). Mesmo a prova cruzada sendo negativa, o paciente com alto PRA pré-transplante possui risco aumentado de rejeição, que pode ser explicado pelo sistema imune mais reativo do receptor ou por anticorpos específicos ao doador que não foram detectados pelo método CDC (SUSAL, 2004).

Os pacientes são classificados - de acordo com a percentagem da PRA - em não-sensibilizados, sensibilizados e altamente sensibilizados, expresso como PRA <10%; PRA 11-50%; PRA > 50%, respectivamente (MANSOUR, 2001). O desenvolvimento de testes utilizando ELISA e citometria de fluxo aumentou a sensibilidade e especificidade do teste PRA (MANSOUR, 2001).

O PRA por ELISA, identifica também anticorpos não fixadores de complemento; portanto é mais sensível que o CDC e permite distinguir entre anticorpos anti-HLA de classe I e II (MCKENNA, 2000; DUBOIS, 2002).

Desde que as novas tecnologias com base em ensaios de fase sólida foram incorporadas na rotina dos laboratórios de histocompatibilidade, a presença de anticorpos específicos contra o HLA do doador tem sido considerada como um fator de risco para rejeição aguda e em particular, para a rejeição humoral aguda (AUBERT, 2009).

A metodologia utilizada atualmente é a que se baseia em métodos de detecção de anticorpos anti-HLA utilizando a tecnologia Luminex para aquisição e compilação dos dados. Os produtos baseiam-se num elaborado arranjo de micro-esferas revestidas com antígenos HLA de Classe I e II, purificados e expressos através de linhagens celulares selecionadas.

Primeiramente o soro teste é incubado com as micro-esferas. Qualquer anticorpo anti-HLA presente na amostra, liga-se ao antígeno sendo posteriormente marcado com IgG caprino anti-humano conjugado com um corante. O analisador de fluxo identifica a intensidade fluorescente do corante bem como a intensidade colorimétrica de cada micro-esfera.

Estes são os principais testes relacionados ao transplante de órgãos, contemplados na legislação vigente. Existe novos teste que não são padronizados no momento e testes específicos que não são contemplados nesta breve descrição.

## 2.5 REPRESENTAÇÃO DO CONHECIMENTO

Representar é apresentar algo por meio distinto de acordo com regras exatas ou aproximadas, onde as características ou estruturas do que está sendo representado devem ser expressas, acentuadas e compreensíveis pela representação, sendo comum aos interlocutores humanos ou máquinas (KACZMAREK, 1986, apud SANTAELLA, 2001).

A representação do conhecimento é considerada como a formalização e a estruturação do conhecimento em um formato que um computador possa manipular este conhecimento.

Das diversas definições existentes, Barr coloca que a representação do conhecimento é uma combinação de estruturas de dados e processos de interpretação que ao serem utilizados em um programa produzirão um comportamento inteligente (BARR, 1986).

Ladeira, ao discutir as idéias de Kirsh sobre a representação do conhecimento, escreve que os lógicos aceitam que a inteligência requer conhecimento declarativo e, de alguma forma, um tipo de mecanismo de raciocínio (LADEIRA, 1997).

Ladeira descreve também que um conceito é um componente do conhecimento. Admitindo-se que cognição é inferência, se aceita como consequência evidente que as habilidades inteligentes são compostas de duas partes: a base de conhecimento declarativo e a máquina de inferência (LADEIRA, 1997).

A representação do conhecimento possibilita construir sistemas que possuem a capacidade de encontrar informações que estão implícitas através da análise de um conhecimento representado explicitamente.

Existem diversas formas de representar o conhecimento existente (MATTOS, 1991). Algumas formas são mais adequadas para determinados problemas, não existindo uma maneira formal para medir o quanto é adequado um esquema de representação para um determinado problema (BARR, 1986).

Segundo Bittencourt em 1998, referindo-se à Inteligência Artificial, uma representação geral é suficientemente expressiva para representar qualquer tipo de conhecimento.

Alguns problemas de eficiência, facilidade de uso e a necessidade emergente de expressar conhecimento incerto e incompleto levaram ao desenvolvimento de diversos tipos de formalismos da representação de conhecimento. Os formalismos de representação de conhecimento mais utilizados são: lógica, redes semânticas, frames, taxonomias, tesouros e ontologias (BITTENCOURT, 1998).

Segundo Brachman na área da computação a representação do conhecimento deste ponto de vista computacional divide-se em dois níveis, o nível epistemológico, que especifica os objetos e suas relações e o nível ontológico que tem como objetivo restringir o número de possibilidades de interpretação do conceito dentro de um dado contexto, partindo de um formalismo que representa o conteúdo do conceito através de definições axiomáticas (BRACHMAN, 1983). A representação raciocina sobre o mundo ao invés de agir diretamente sobre ele.

### 2.5.1 Ontologia

O termo ontologia surgiu na Idade Média e significa ciência do ser, analogamente a ontologia na ciência da computação é usada com o intuito de representar o significado das coisas no mundo, procurando descrever a natureza das coisas.

Uma definição bem difundida de Ontologia computacional é a de Gruber, que diz que uma ontologia é a especificação formal e explícita de uma conceitualização compartilhada (GRUBER, 1993).

Uschold utiliza o termo ontologia para se referir ao entendimento compartilhado de algum domínio de interesse que pode ser usado para resolver os problemas de comunicação, interoperabilidade e engenharia de sistemas (USCHOLD e GRUNINGER, 1996).

Guarino complementa, dizendo que ontologia é o grau de especificação da conceitualização de uma linguagem e define a ontologia computacional como uma caracterização axiomática do significado do vocabulário lógico (GUARINO, 1998).

Uma ontologia define os termos utilizados para descrever e representar uma área de conhecimento. Ontologias são utilizadas pelas pessoas, bases de dados e aplicações que necessitam de partilhar informações de um domínio (*World Wide Web Consortium*, 2004)

Para Noy e McGuinness, uma ontologia define um vocabulário comum para pessoas que necessitam compartilhar informações em um domínio (NOY e MCGUINNESS, 2001). Noy e McGuinness ainda definem ontologia como uma descrição formal e explícita de conceitos em um domínio, hierarquicamente estruturados em classes ou conceitos, com as propriedades de cada conceito descrevendo várias funções e atributos do conceito e restrições. Uma ontologia, juntamente com um conjunto de diferentes instâncias de classes constitui uma base de conhecimento.

Algumas das vantagens do uso de ontologias são:

- Fornecem vocabulário para representação do conhecimento;
- O vocabulário é mantido na base por uma conceitualização, o que evita interpretações imprecisas do vocabulário;
- Permitem compartilhamento do conhecimento;
- Diferente da linguagem natural disponibiliza uma descrição exata do conhecimento;

- A interpretação de um termo pode ser atribuída a uma definição ou a outra dependendo do estado; e
- O mapeamento da linguagem da ontologia é passível de mudança sem mudar a sua conceitualização.

As ontologias são classificadas quanto à função, ao grau de formalismo, a aplicação, a estrutura e ao conteúdo.

### 2.5.1.1 Tipos de Ontologia

Existem diferentes aplicações, conteúdos e funções para as ontologias, o que aumenta a quantidade de abordagens utilizadas. O Quadro 1 (ALMEIDA e BAX, 2003) apresenta tipos de ontologia quanto à função, ao grau de formalismo, à aplicação, à estrutura e ao conteúdo.

**QUADRO 1 – Tipos de ontologias**

A abordagem	Classificação	Descrição
Quanto à função Mizoguchi, Vanwelkenhuysen & Ikeda (1995)	Ontologia de domínio	Reutilizáveis no domínio fornecem vocabulário sobre conceitos, seus relacionamentos, sobre atividades e regras que os governam.
	Ontologia de tarefa	Fornecem um vocabulário sistematizado de termos, especificando tarefas que podem ou não estar no mesmo domínio.
	Ontologias gerais	Incluem um vocabulário relacionado a coisas, eventos, tempo, espaço, casualidade, comportamento, funções etc.
Quanto ao grau de formalismo Uschold & Gruninger (1996)	Ontologias altamente informais	Expressa livremente em linguagem natural.
	Ontologias semi-informais	Expressa em linguagem natural de forma restrita e estruturada.
	Ontologias semiformais	Expressa em uma linguagem artificial definida formalmente.
	Ontologia rigorosamente formal	Os termos são definidos com semântica formal, teoremas e provas.
Quanto à aplicação Jasper & Uschold (1999)	Ontologias de autoria neutra	Um aplicativo é escrito em uma única língua e depois convertido para uso em diversos sistemas, reutilizando-se as informações.
	Ontologias como especificação	Cria-se uma ontologia para um domínio, a qual é usada para documentação e manutenção no desenvolvimento de softwares.
	Ontologias de acesso comum à informação	Quando o vocabulário é inacessível, a ontologia torna a informação inteligível, proporciona conhecimento compartilhado dos termos.
Quanto à estrutura Haav & Lubi (2001)	Ontologias de alto nível	Descrevem conceitos gerais relacionados a todos os elementos da ontologia, os quais são independentes do problema ou domínio.
	Ontologias de domínio	Descrevem vocabulário relacionado a um domínio, como, por exemplo, medicina ou automóveis.
	Ontologias de tarefa	Descrevem uma tarefa ou atividade, como, por exemplo, diagnósticos ou compras, mediante inserção de termos especializados na ontologia.
Quanto ao conteúdo Van-Heijst, Schreiber & Wielinga (2002)	Ontologias terminológicas	Especificam termos que serão usados para representar o conhecimento em um domínio (por exemplo, os léxicos).
	Ontologias de informação	Especificam a estrutura de registros de bancos de dados.
	Ontologias de modelagem do conhecimento	Especificam conceitualizações do conhecimento, têm na estrutura interna semanticamente rica e refinada para uso do conhecimento.
	Ontologias de aplicação	Contêm as definições necessárias para modelar o conhecimento em uma aplicação.
	Ontologias de domínio	Expressam conceitualizações que são específicas para um determinado domínio do conhecimento.
	Ontologias genéricas	Similares às ontologias de domínio, mas os conceitos que as definem são considerados genéricos e comuns a vários campos.
Ontologias de representação	Explicam as conceitualizações que estão por trás dos formalismos de representação do conhecimento.	

Fonte: Almeida, 2003

Neste trabalho a ontologia desenvolvida é classificada como de **domínio**, quanto à **função**, **semi-formal**, quanto ao **grau de formalismo**; de **acesso comum**, quanto à **aplicação**; de **domínio** quanto à **estrutura**; e também de **domínio** quanto ao **conteúdo**.

Para que seja possível a construção de ontologias é preciso definir qual a metodologia, ferramenta e linguagem de representação do conhecimento que serão utilizados.

### 2.5.1.2 Metodologias para criação de Ontologias

Metodologias têm sido desenvolvidas no intuito de sistematizar a construção de ontologias. Existem várias metodologias com diferentes abordagens e características. As principais metodologias são apresentadas no Quadro 2.

**QUADRO 2 – Metodologias para construção de ontologias**

Metodologia	Descrição
<b>Método Cyc</b> (Lenat & Guha, 1990)	Codifica manualmente o conhecimento implícito e explícito das diferentes fontes, e quando já se obtém conhecimento suficiente na ontologia, um novo consenso pode ser obtido por ferramentas que utilizam linguagem natural.
<b>Método de Uschold &amp; King</b> (Uschold & King, 1996)	Identifica o propósito, os conceitos e relacionamentos entre os conceitos, além dos termos utilizados para codificar a ontologia e, em seguida, documentá-la.
<b>Método de Grüninger &amp; Fox</b> (Grüninger & Fox, 1995)	Método formal que identifica cenários para uso da ontologia. Utiliza questões em linguagem natural para determinação do escopo da ontologia, executa a extração sobre os principais conceitos, propriedades, relações e axiomas, definidos em PROLOG.
<b>Método KACTUS</b> (Bernaus, Laresgoiti & Corera, 1996)	Método recursivo que consiste em uma proposta inicial para uma base de conhecimento; quando é necessária uma nova base em domínio similar, generaliza-se a primeira base em uma ontologia adaptada a ambas as aplicações; quando mais aplicações, mais genética a ontologia.
<b>METHONTOLOGY</b> (Fernández-López et al, 1999)	Constrói ontologia por reengenharia sobre outra se utilizando o conhecimento do domínio; as atividades principais são: especificação, conceitualização, formalização, implementação e manutenção.
<b>Método SENSUS</b> (Swartout et alii, 1996)	Constrói ontologias a partir de outras ontologias, identificando os termos relevantes para o domínio e ligando-os à ontologia mais abrangente.
<b>On-To-Knowledge</b> (Staab et al, 2001)	Auxilia a administração de conceitos em organizações, identificando metas para as ferramentas de gestão do conhecimento e utilizando cenários e contribuições dos provedores / clientes de informação da organização.
<b>Ontology Development 101: A guide to creating your first ontology</b> (Noy e McGuinness, 2001)	Propõem uma sequência de passos, não existe uma maneira correta de modelar um domínio. A melhor solução depende quase sempre da aplicação que você tem em mente. A sequência proposta é dividida em sete etapas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definir o escopo da ontologia;</li> <li>• Considerar o reuso de ontologias existentes;</li> <li>• Enumerar termos importantes;</li> <li>• Definir as classes;</li> <li>• Definir as propriedades;</li> <li>• Definir as restrições;</li> <li>• Criar as instâncias.</li> </ul>

Fonte: Almeida, 2003

Neste trabalho a metodologia para construção de ontologias é adaptada de Noy e McGuinness (NOY e MCGUINNESS, 2001), devido à facilidade de entendimento e aplicabilidade.

### 2.5.1.3 Ferramentas utilizadas na construção de Ontologias

Algumas ferramentas têm sido utilizadas como auxílio no desenvolvimento de ontologias facilitando a interação do usuário com o mundo representacional por meio de uma interface gráfica. O Quadro 3 apresenta uma breve descrição de algumas ferramentas.

**QUADRO 3 – Ferramentas para construção de ontologias**

Ferramenta	Descrição
<b>IKARUS</b> <i>Intelligent Knowledge Acquisition and Retrieval Universal system</i>	Explora as capacidades cooperativas do ambiente <i>Web</i> . Utiliza uma representação hierárquica gráfica que permite herança múltipla. As declarações que contêm a informação são representadas como predicados com sintaxe e semântica definidos ou como fragmentos sem estrutura.
<b>JOE</b> <i>Java Ontology Editor</i>	Ferramenta para construção e visualização de ontologias. Proporciona gerenciamento do conhecimento em ambientes abertos, heterogêneos e com diversos usuários. As ontologias são visualizadas como um diagrama entidade-relacionamento, como o gerenciador de arquivos do <i>MS Windows</i> ou como uma estrutura em árvore.
<b>OntoEdit</b>	É um ambiente gráfico para edição de ontologias que permite inspeção, navegação, codificação e alteração de ontologias. O modelo conceitual é armazenado usando um modelo de ontologia que pode ser mapeado em diferentes linguagens de representação. As ontologias são armazenadas em bancos relacionais e podem ser implementadas em XML.
<b>WebODE</b>	Ambiente para engenharia ontológica que dá suporte à maioria das atividades de desenvolvimento de ontologias. A integração com outros sistemas é possível, importando e exportando ontologias de linguagens de marcação.
<b>Text-to-onto</b>	Proporciona um ambiente para o aprendizado e construção de ontologias a partir de textos. Os textos podem ser em linguagem natural ou formatados em HTML. O sistema é composto por um módulo de gerenciamento de textos e um extrator de informações. Os resultados são armazenados em XML.
<b>Protégé 2000</b>	É um ambiente interativo para projeto de ontologias, de código aberto, que oferece uma interface gráfica para edição de ontologias e uma arquitetura para a criação de ferramentas baseadas em conhecimento. A arquitetura é modulada e permite a inserção de novos recursos.

Fonte: Almeida, 2003

Para o desenvolvimento deste trabalho optou-se pela ferramenta Protégé devido às seguintes características:

- Ferramenta *open source*, ou seja, gratuita e de código aberto sob um ponto de vista puramente técnico, evitando questões éticas;
- Arquitetura modulada que permite a inserção de novos recursos através de *plug-ins* ou extensões desenvolvidas para sua customização;
- Desenvolvida em Java e, portanto, multiplataforma. Funciona em ambiente Windows, Mac os x, Linux, e outros;
- Possui interface gráfica interativa e amigável, ou seja, de fácil utilização;

- É multiusuário, o que permite que vários usuários editem simultaneamente uma mesma ontologia, promovendo maior interatividade durante a representação, o uso e a visualização de conhecimento;
- É extensível, facilitando a inclusão de gráficos, tabelas e mídias como, imagem, som e vídeo;
- Suporta diferentes tipos de formatos de armazenamento, tais como: OWL, RDF, XML e HTML, para ser utilizado de acordo com a aplicação, inclusive externo à ferramenta e,
- É amplamente difundida e utilizada. Conta com uma comunidade ativa de usuários por todo mundo que realiza pesquisas e projetos que aperfeiçoam o uso da ferramenta.

O Protégé foi desenvolvido pelo grupo *Stanford Medical Informatics* na escola de medicina da universidade de Stanford, com o apoio de diversos colaboradores. Esta ferramenta dispõe de uma gama de aplicações para edição de ontologias e uma arquitetura para a criação de ferramentas baseadas em conhecimento (MONTEIRO, 2006). Pode ser usada tanto por desenvolvedores de sistema como por especialistas em domínio para criar bases de conhecimento, permitindo representar facilmente o conhecimento de uma área. A interface gráfica da ferramenta permite o acesso a todas as suas funções por meio de abas para edição. A base de conhecimento resultante é utilizada para resolver problemas e responder perguntas a respeito do domínio. O Protégé disponibiliza também um controle para reuso de ontologias e de aplicações desenvolvidas.

#### 2.5.1.4 Linguagens utilizadas na construção de ontologias

Para construir uma ontologia, primeiro é necessário estabelecer o que a aplicação precisa em termos de expressividade e serviços de inferência porque nem todas as linguagens permitem representar os mesmos componentes e raciocínio do mesmo modo. A linguagem permite o processamento da ontologia por máquinas. Alguns exemplos de linguagens para a construção de ontologias são apresentados no Quadro 4.

**QUADRO 4 – Linguagens para construção de ontologias**

Linguagens	Descrição
<b>CycL</b>	Linguagem formal cuja sintaxe é derivada lógica de primeira ordem. Expressa conhecimento, através de um vocabulário de termos (constantes semânticas, variáveis, números, seqüências de caracteres) os quais são combinados em expressões, sentenças e, finalmente, em bases de conhecimento.
<b>Flogic (Frame Logic)</b>	Integra frames e lógica de primeira ordem. Trata-se de uma forma declarativa os aspectos estruturais das linguagens baseadas em frames e orientadas a objeto (identificação de objetos, herança, tipos polimórficos, métodos de consulta, encapsulamento). Permite a representação de conceitos, taxonomias, relações binárias, funções, instâncias, axiomas e regras.
<b>LOOM</b>	Descendente da família KL-ONE ( <i>Knowledge Language One</i> ) é baseado em lógica descritiva e regras de produção. Permite a representação de conceitos, taxonomias, relações binárias, funções, axiomas e regras de produção.
<b>Ontolíngua</b>	Combina paradigmas das linguagens baseadas em frames e lógica de primeira ordem. Permite a representação de conceitos, taxonomias de conceitos, relações n-árias, funções, axiomas, instâncias e procedimentos. Sua alta expressividade causa problemas na construção de mecanismos de inferência.
<b>OML (Ontology Markup Languages)</b>	É uma linguagem de especificação de ontologias baseada em lógica descritiva e grafos conceituais. Permite a representação de conceitos organizados em taxonomias, relações e axiomas em lógica de primeira ordem.
<b>RDF (Resource Description Framework) RDFS (RDF Schema)</b>	Desenvolvidos pelo W3 Consortium, tem por objetivo a representação de conhecimento através da idéia de redes semânticas. São linguagens não muito expressivas, permitindo apenas a representação de conceitos, taxonomias de conceitos e relações binárias.
<b>SHOE (Simple HTML Ontology Extensions)</b>	Utiliza extensões ao HTML, adicionando marcações para inserir dados semânticos em páginas Web. As marcações podem ser: para a construção de ontologias e para anotações em documentos da Web. Permite representar conceitos, taxonomias, relações, instâncias e regras de dedução.
<b>OIL</b>	É o precursor do DAML+OIL e a base para o projeto de linguagem para a Web Semântica. Combina várias primitivas de modelagem das linguagens baseadas em frames com a semântica formal e serviços de inferência da lógica descritiva. Pode verificar classificação e taxonomias de conceitos.
<b>DAML + OIL</b>	DAML + OIL é uma linguagem de marcação semântica para a Web que apresenta extensões a linguagens como o DAML ( <i>DARPA Agent Markup Language</i> ), RDF e RDFS, através de primitivas de modelagem baseadas em linguagens lógicas. Permite representar conceitos, taxonomias, relações binárias e instâncias.
<b>OWL (Web Ontology Language)</b>	Atualmente o W3 Consortium utiliza como padrão para a construção de ontologias. Define a instância de ontologias compartilhadas na internet.

Fonte: Almeida, 2003

A linguagem utilizada no presente trabalho foi a *Web Ontology Language* (OWL), por ser um padrão da W3C<sup>1</sup>. A construção de uma ontologia é um trabalho complicado e moroso, envolvendo diversas metodologias, editores, e linguagens. É natural que o primeiro passo seja observar se o tema abordado já não possui uma ontologia, a fim de evitar um trabalho desnecessário. No próximo tópico serão abordadas as principais ontologias criadas para a área trabalhada, ou áreas semelhantes.

<sup>1</sup> W3C, disponível em <http://www.w3.org/TR/owl-features>.

### 2.5.1.5 Ontologias no domínio da Imunogenética

Foram encontradas quatro ontologias relacionadas à área da histocompatibilidade, porém, nenhuma das ontologias aborda a padronização dos termos utilizados na imunogenética e na área de histocompatibilidade para transplante de órgãos.

A GENE-Ontology, GO (HARRIS, 2004) foi desenvolvida para auxiliar na formação de uma base de dados de moléculas relacionadas ao genoma. O projeto GO fornece vocabulário estruturado e controlado que cobre vários domínios da biologia molecular e celular. GO proporciona um excelente quadro de Genes, produtos dos genes e suas sequências, mas não aborda as especificidades dos epítopes e sua subestrutura no produto dos genes.

A IMMUNOGENETICS-Ontology, IMGT (GIUDICELLI e LEFRANC, 1999) é a primeira ontologia para o domínio da imunogenética e foi criada para integrar bases de dados especialistas em antígenos receptores e o complexo maior de histocompatibilidade, sendo esta ontologia a principal ontologia em uso pela comunidade científica do domínio.

A IMMUNE EPITOPE DATABASE Ontology, IEDB (SATHIAMURTHY, 2005), foi criada por McGuinness em 2005 para capturar a informação bioquímica assistida nas respostas imunes. O problema a ser resolvido é o de como catalogar e organizar as informações relativas a anticorpos e células T, epítopes de patógenos infecciosos, antígenos experimentais e auto-antígenos. Características intrínsecas e estruturais dos epítopes, bem como informações relativas às interações com o sistema imunológico.

O MHC Ontology é uma ontologia criada pelo departamento de Medicina Transfusional de Hanover, apresentada em 2007 e consiste na apresentação formal, coerente e consistente dos alelos das moléculas do complexo MHC em diversas espécies. A Ontologia faz parte do sistema denominado StemNet, que tem a intenção de integrar semanticamente buscas do conhecimento. A ontologia está disponível em OWL (BEISSWANGER, 2007).

As quatro ontologias estão sendo utilizadas na área, porém não abrangem o problema abordado, abordam especificidades diferentes das moléculas MHC e não abordam termos utilizados.

### 3 METODOLOGIA

Esta pesquisa caracteriza-se como descritiva documental e de desenvolvimento, sendo a ontologia construída adaptando as etapas descritas por Noy e McGuinness em 2001 (Figura 1). Esta metodologia foi utilizada por ser de fácil acesso e compreensão para indivíduos que não pertencem à área de computação:



Figura 1 – Metodologia de Noy e McGuinness

A adaptação se deve aos passos de validação e disponibilização da ontologia, não existentes na metodologia original (Figura 2).

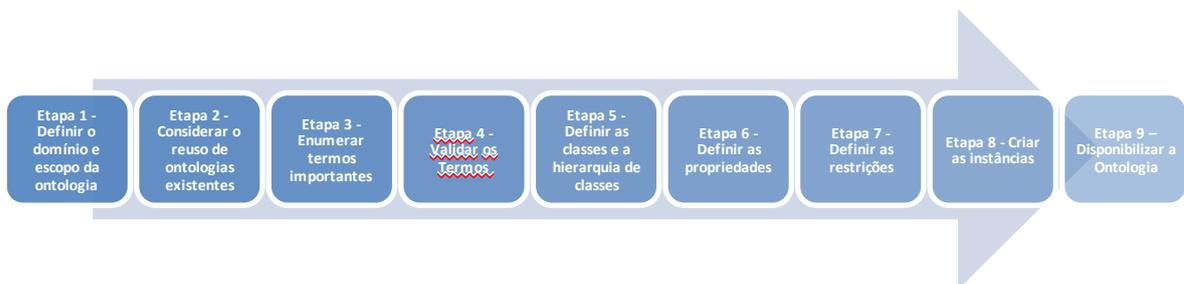


Figura 2 – Metodologia Adaptada  
Fonte: Autor

#### ETAPA 1 – Determinar o Domínio e Escopo da Ontologia

O universo representado nesta ontologia é o domínio da histocompatibilidade, fundamental para laboratórios de transplante e centros transplantadores de órgãos. O escopo é padronizar os conceitos nesta área permitindo a compreensão do significado semântico das

informações de forma clara e objetiva, restringindo o número de interpretações dos conceitos no contexto de qualquer indivíduo que procura informações sobre o assunto.

Para auxiliar na definição do escopo da ontologia foram elaboradas questões de competência informal:

- O ELISA é um Painel Reativo de Anticorpos?
- Qual é o sinônimo de Afinidade ?
- Quais são os sinônimos do Antígeno HLA de Classe I ?
- Qual é o Acrônimo de Ácido Citrato de Dextrose ?
- A prova cruzada tem relação com o linfócito?
- O HLA Classe I faz parte do MHC?

#### ETAPA 2 – Considerar o Reuso de Ontologias

Foi realizada pesquisa com o objetivo de encontrar ontologias no domínio da histocompatibilidade e do transplante de órgãos. Todas as ontologias encontradas que abordam o domínio são de especificidade diferente, restritas à nomenclatura de moléculas, o que não possibilita o seu reuso, porém são ontologias utilizáveis no crescimento do conhecimento utilizado.

As ontologias relacionadas ao domínio objetivam a estrutura e nomenclatura de moléculas de histocompatibilidade. As principais ontologias da área em questão estão descritas sucintamente no tópico 2.5.1.5.

#### ETAPA 3 – Enumerar Termos Importantes na Ontologia

O levantamento de termos, com suas respectivas definições, foi realizado tendo como material bibliográfico de referência a quarta edição do manual laboratorial da Sociedade Americana para Histocompatibilidade e Imunogenética (ASHI, 2004), sendo considerada pelos especialistas na área como o mais completo. Não existem informações de uma atualização no que concerne à edição. Além do manual da ASHI, foi utilizada também uma proposta revisada de 2007 contendo diversos termos úteis aos laboratórios de histocompatibilidade, a “*Standards for Accredited Laboratories American Society for Histocompatibility and Immunogenetics Draft: May 14, 2007*” (ASHI, 2007).

Os termos foram enumerados considerando-se duas áreas, de acordo com o manual laboratorial ASHI: Sorologia / testes sorológicos e Biologia Molecular / testes moleculares. Posteriormente, foram enumerados termos complementares para a compreensão dos termos previamente listados (Figura 3).

<p>ASHI Laboratory Manual 4th Edition</p> <p><b>Table of Contents</b></p> <p>Editors ..... Preface ..... Table of Contents .....</p> <p><b>VOLUME I: Serological Testing, Cell Mediated Testing, and Quality Assurance</b></p> <p><b>I. SEROLOGY</b></p>	<p>ASHI Laboratory Manual 4th Edition</p> <p><b>Table of Contents</b></p> <p><b>VOLUME II: Molecular Testing, Flow Cytometry, and Quality Assurance</b></p> <p><b>V. MOLECULAR TESTING</b></p>
--	--

Figura 3 – Divisão dos termos  
Fonte: Manual ASHI

Após selecionar os termos, foram pesquisadas as suas respectivas definições, acrônimos e sinônimos, quando existentes. Para os termos selecionados que não possuíam definição no manual, estes foram pesquisados em diversos artigos relacionados à área e livros de imunologia básica. Os termos cuja definição não estava contemplada em nenhuma das literaturas disponíveis foram elaborados de acordo com conhecimento extraído de aulas, palestras e páginas, disponíveis na Web (Figura 4).

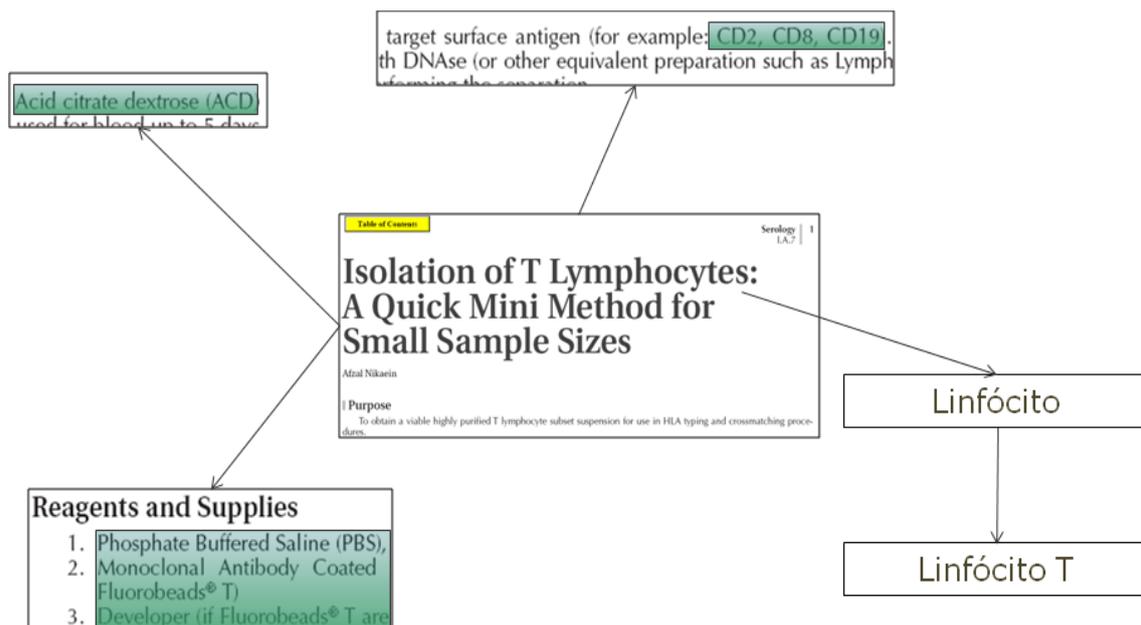


Figura 4 – Desmembramento dos termos encontrados  
Fonte: Autor

#### ETAPA 4: Validar os termos

Os termos selecionados sem definição no manual e na literatura foram enviados para validação por seis especialistas. Cada um dos especialistas recebeu um e-mail convidando-o a participar da validação dos termos e um arquivo elaborado no formato Access<sup>®</sup> da Microsoft<sup>™</sup>.

Ao abrir o Access<sup>®</sup>, o especialista tinha acesso ao termo a ser validado, com a sua respectiva definição e deveria selecionar entre as opções “Concordo com a definição do termo” ou “Não concordo”. Caso a opção selecionada fosse “Concordo com a definição do termo”, um campo de comentários/sugestões ficava bloqueado; caso contrário, o especialista deveria escrever uma justificativa.

Após a validação dos termos, estes foram remetidos via e-mail para o autor do trabalho. Os termos com as designações “concordo” e “não concordo” foram transferidos em sua totalidade para planilha Excel<sup>®</sup>, para contabilização do resultado.

Os termos com concordância de 60%, ou mais, foram considerados validados, os demais termos foram desconsiderados.

Foram considerados como especialistas os profissionais com titulação mínima de especialista em histocompatibilidade vinculados à Associação Brasileira de Histocompatibilidade (ABH) e com experiência superior a três anos em laboratórios de imunogenética.

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná e foi aprovado sob o número 1468/08 (ANEXO A).

#### ETAPA 5 – Organizar os Termos em Classes e hierarquia de Classes

Foi utilizada uma combinação das abordagens *bottom-up* e *top-down* definindo os conceitos mais gerais e especializando-os ou generalizando-os apropriadamente.

A abordagem *bottom-up* envolve considerar inicialmente a descrição detalhada dos elementos básicos que compõem um sistema. Esses elementos básicos são então hierarquizados em vários níveis, até que uma descrição completa do sistema seja obtida.

A abordagem *top-down* envolve considerar inicialmente o sistema como um todo e partir então para uma especificação genérica dos módulos que o compõem.

#### ETAPA 6 – Definir as Propriedades das Classes

Foram definidas propriedades para que fosse possível estabelecer o relacionamento entre as classes.

#### ETAPA 7 – Definir as Instâncias

Não foram criadas instâncias porque cada termo possui características próprias que o definem.

#### ETAPA 8 – Disponibilizar a Ontologia

A ontologia foi construída com o auxílio do editor *Protégé* e foi disponibilizada em linguagem OWL, em página eletrônica.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos em cada etapa do desenvolvimento da ontologia.

### 4.1 ENUMERAR TERMOS IMPORTANTES NA ONTOLOGIA

A histocompatibilidade em transplante de órgãos é uma área abrangente. Utiliza-se de termos biológicos, imunológicos, genéticos, tecnológicos, farmacêuticos, médicos, de assistência ao paciente, administrativos, da física (óptica, mecânica de fluidos, etc.) e de muitas outras áreas que a princípio não são associadas a este domínio. Ao conceber a idéia inicial quanto à construção de uma ontologia, cujo conhecimento envolvido não está organizado e padronizado, há uma grande dificuldade em se decidir quais os termos estarão envolvidos e posteriormente como serão organizados.

O levantamento iniciou-se pela área imunológica, porém, ao atingir cerca de quatrocentos termos, notou-se que seria um trabalho infrutífero, pois os termos não pareciam apresentar uma lógica. Ao final deste primeiro levantamento possuíam-se diversos termos que apesar de serem da mesma área pareciam não ter correlação entre si do ponto de vista do autor, sendo apenas um apanhado de termos, como um glossário (Figura 5). Posteriormente analisou-se a possibilidade de se utilizar uma abordagem genética, porém, ao utilizar termos desta área, todos os termos sorológicos utilizados não encaixariam nesta abordagem.



Figura 5 – Enumeração de termos  
Fonte: Autor

Todas as áreas são importantes, porém ao utilizar-se uma área como principal, indiferente de qual for, o pesquisador poderá inculir na ontologia a primazia para esta área em detrimento de outras áreas. Além disso, existem áreas que, apenas elas, demandariam uma quantidade enorme de termos, conforme o pesquisador fosse especificando o conteúdo. Este pode ser o principal motivo das ontologias relacionadas à área de histocompatibilidade em transplantes, já construídas, terem como objetivo apenas sequências específicas de aminoácidos e alelos ou epítopes relacionadas ao domínio.

No manual foram levantados sessenta e nove (69) termos, cinquenta e um (51) deles relacionados aos exames laboratoriais e dezoito (18) de generalidades laboratoriais. A partir de cada termo adicionou-se termos que complementassem o sentido e a definição do termo inicial, estes termos complementares foram retirados também do manual da ASHI e também de conhecimento implícito laboratorial, os termos complementares totalizaram duzentos e sessenta (260) termos. Com a totalidade dos termos, foram incluídas as suas respectivas definições, acrônimos e sinônimos quando existentes, totalizando ao final do trabalho trezentos e vinte e nove (329) conceitos chaves completos. Os conceitos encontrados encontram-se listados no Apêndice A.

Os termos, cuja definição, acrônimos e sinônimos não estavam presentes no manual da ASHI, foram pesquisados em bibliografia complementar. Como exemplo, o termo “Ácido Citrato de Dextrose”, conhecido nos laboratórios de histocompatibilidade apenas pelo acrônimo ACD teve sua definição retirada do manual da ASHI. O termo “*Crossmatch*”, que em muitos laboratórios é conhecido também como “Prova Cruzada”, apesar de existir no manual, não possuía uma definição, exigindo uma busca bibliográfica para esta definição. Alguns exemplos do levantamento realizado são demonstrados nos Quadros 5 e 6.

QUADRO 5 – Exemplo dos termos levantados

<b>Termo</b>	<b>Ensaio Imunoabsorvente ligado a Enzima</b>
Acrônimo	ELISA
Sinônimo	Avaliação de reatividade contra Painei
Definição	Teste imunoenzimático que permite a detecção de antígenos e anticorpos específicos no soro. O Ag ou Ac podem ser ligados a enzimas de maneira que, ao adicionar o substrato da enzima à reação, é gerado um produto colorido que poderá ser medido por espectrofotometria. Método quantitativo
Referência	Standards for Accredited Laboratories. ASHI – 2007
<b>Termo</b>	<b>ÁcidoCitratoDeDextrose</b>
Acrônimo	ACD
Definição	Utilizado como anticoagulante em muitos laboratórios. Considerado um anticoagulante adequado para tipificação HLA e ensaios celulares. Preserva a viabilidade celular em até 72 horas, com um tempo ótimo de 48 horas. Não necessita de refrigeração para o armazenamento.
Referência	ASHI. Laboratory Manual 4th Edition, American Society for Histocompatibility and Immunogenetics2000.
<b>Termo</b>	<b>Crossmatch</b>
Acrônimo	PC
Sinônimo	Prova Cruzada, Prova Cruzada por Linfocitotoxicidade
Definição	Anticorpos pré-formados dirigidos contra os antígenos HLA do enxerto são a principal e mais conhecida causa de rejeição hiperaguda. Esses anticorpos podem também estar envolvidos em rejeições agudas e crônicas.
Referência	ABBAS AK, Lichtman AH, Pober JS. Imunologia Celular e Molecular. 5a.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. 544p
Referência	Dubois V, Perrat G, Assaqa A, Carrie J, Primard Y, Gebuhrer L. Benefits of new methods for detection of anti-HLA class I antibodies. Transplant Proc.
<b>Termo</b>	<b>Reação em Cadeia de Polimerase</b>
Acrônimo	PCR, RCP
Definição	Técnica de amplificação de uma seqüência específica de DNA, por meio de repetidos ciclos de síntese, orientados por pares de primers reciprocamente orientados.
Referência	Jaeway C. Imunobiologia: O sistema Imune na saúde e na doença. 6ed. Porto Alegre: ARTMED, 2007. 848p.
<b>Termo</b>	<b>Programa Nacional de Doadores de Medula</b>
Acrônimo	NMDP
Sinônimo	National Marrow Donor Program
Definição	Organização sem fins lucrativos, sediada em Minneapolis, que tem como finalidade facilitar o transplante de medula óssea ou de células sanguíneas para pacientes que não possuem um doador compatível na sua família. A organização dispõe vários sites na WEB que possam ser úteis na sua busca de informação.
Referência	Standards for Accredited Laboratories. ASHI – 2007

Fonte: Autor

QUADRO 6 – Exemplo dos termos levantados

<b>Termo</b>	<b>Panning</b>
Sinônimo	DiferençaDeMarcadoresDeSuperfícieCelular
Definição	Técnica que depende da ligação de anticorpos policlonais ou monoclonais específicos para moléculas da superfície celular. Células específicas podem ser positivamente ou negativamente selecionadas direta ou indiretamente no panning. Anticorpos contra um marcador específico da superfície celular é incubado com linfócitos e, em seguida, as células são colocadas em placas de Petri pré-revestidas com anti-imunoglobulina. Nesta situação os linfócitos anticorpo-sensibilizados irão ligar-se às anti-imunoglobulina revestida nas chapas. As células não aderidas são removidas por lavagem e aspiração, enquanto células aderidas são recuperadas por vigorosa lavagem e agitação da chapa.
Referência	ASHI. Laboratory Manual 4th Edition, American Society for Histocompatibility and Immunogenetics 2000.
<b>Termo</b>	<b>Anticorpo</b>
Sinônimo	Imunoglobulina, Gamaglobulina
Definição	Uma molécula produzida pelos animais, em resposta a um antígeno, o qual tem a propriedade peculiar de combinar-se especificamente com o antígeno que induziu sua formação. Imunoglobulinas formadas em resposta à introdução de material dentro do corpo que é por ele reconhecido como estranho. Sua propriedade característica é combinar-se com o material indutor (antígeno) em condições fisiológicas.
Referência	Jaeway C. Imunobiologia: O sistema Imune na saúde e na doença. 6ed. Porto Alegre: ARTMED, 2007. 848p.
Referência	<a href="http://www.unicamp.br/cipoi/lic/glossrio.htm">http://www.unicamp.br/cipoi/lic/glossrio.htm</a>
<b>Termo</b>	<b>ProvaCruzadaPorLinfocitotoxicidadeDependenteDeComplemento</b>
Acrônimo	CDC
Definição	Metodologia clássica utilizada há mais de trinta anos para a detecção de anticorpos anti-HLA. Foi descrita por Terasaki e McLelland em 1964. Consiste na incubação de células mononucleares coletadas do sangue periférico do doador, com o soro do receptor. Acrescido soro de coelho como fonte de complemento. Caso ocorra reação antígeno-anticorpo na superfície das células do doador, o complemento é ativado, provocando a lise da célula. O resultado é evidenciado pela adição de um corante que penetra nas células mortas, mas incapaz de penetrar nas células com membrana íntegra. Esse teste também pode ser realizado utilizando-se linfócitos originários do baço ou de linfonodos de doadores falecidos.
Referência	ABBAS AK, Lichtman AH, Pober JS. Imunologia Celular e Molecular. 5a.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. 544p
Referência	Dubois V, Perrat G, Assaqa A, Carrie J, Primard Y, Gebuhrer L. Benefits of new methods for detection of anti-HLA class I antibodies. Transplant Proc. 2002;34(3):847-9.
<b>Termo</b>	<b>AntígenoLeucocitárioHumano</b>
Acrônimo	HLA
Sinônimo	Antígeno HLA, Molécula HLA, Sistema HLA.
Definição	Os antígenos leucocitários humanos são glicoproteínas das membranas celulares, as quais controlam as respostas imunes e atuam como antígenos de histocompatibilidade. Corresponde ao MHC para a espécie humana
Referência	ABBAS AK, Lichtman AH, Pober JS. Imunologia Celular e Molecular. 5a.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. 544p
Referência	Acton RT. The Major Histocompatibility Complex. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder HW, editors. Clinical Immunology Principles and Practice v1. 2 ed. London: Mosby; 2001. p. 6.1 -6.13.

Fonte: Autor

Ao procurar a definição de um determinado termo, procurou-se também evidenciar todos os acrônimos e sinônimos possíveis. Salienta-se nos resultados que existem termos que são únicos, não tendo sido localizado nenhum sinônimo. Os acrônimos não são uma realidade para todos os termos, no levantamento realizado foram identificados cinquenta (50) acrônimos (Quadro 7).

QUADRO 7 – Acrônimos identificados

<b>Acrônimos</b>			
a1	CPH	iGg	PRA
a2	DTT	IgM	RA
ABO, Rh	EDTA	IR	RC
ACD	ELISA	MHC	RCP
ADCC	Fab	MIF	RFLP
AGH	FCXM	MMF	RIA
APC	FK-506	MMI	SSOP
CD3	GVHD	NMDP	SSP
CD45	HLA	OKT3	T CD4+
CD8	IFN	PAF	T CD8+
CD4	IgA	PCR	TCR
CDC	IgD	PFC	TNF
CMI	IgE		

Fonte: Autor

## 4.2 VALIDAÇÃO DOS TERMOS

Dos trezentos e vinte e nove (329) termos levantados, cento e trinta e dois (132) termos não possuem referenciamento bibliográfico. Estes termos possuem definições retiradas de aulas, apresentações, material de uso pessoal e da internet, sendo necessária a sua validação por especialistas da área. A Figura 6 apresenta a interface para validação dos termos.

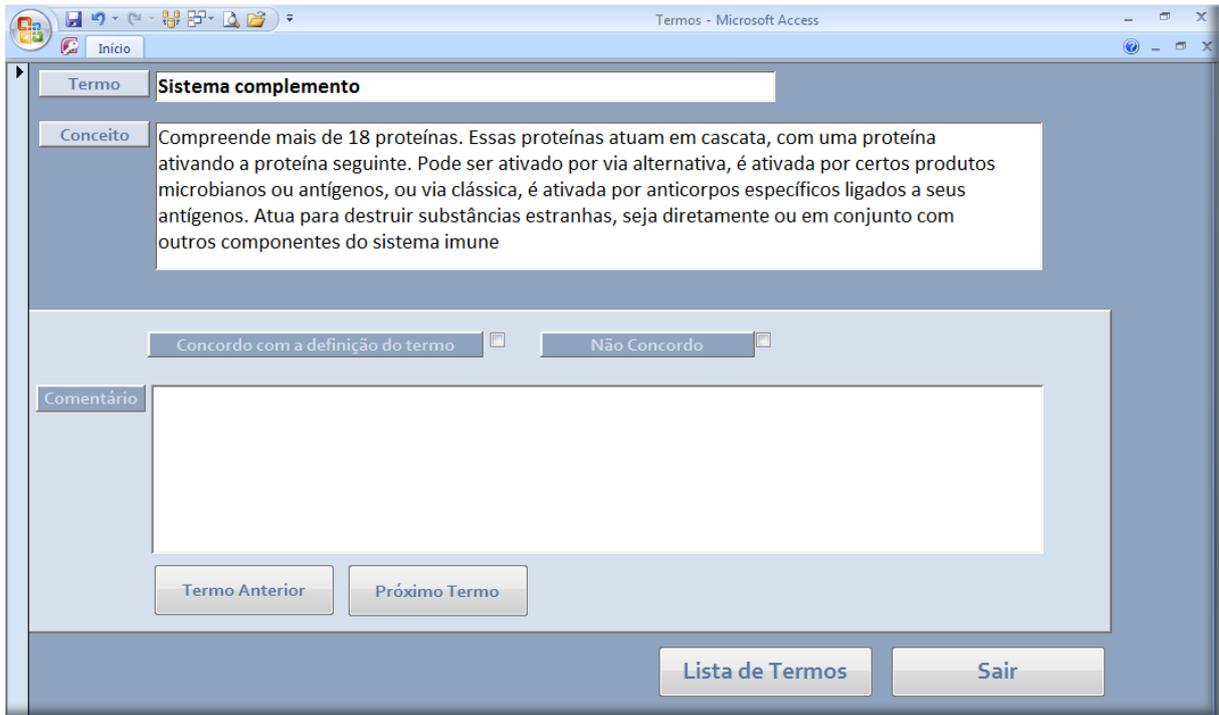


Figura 6 – Interface da Validação dos termos

Fonte: Autor

Na opção Lista de Termos, cada avaliador visualizava a totalidade dos termos validados e caso optando-se quanto à modificação da sua avaliação, bastava clicar sobre abrir e realizar a alteração, exemplificada na Figura 7.

Lista Geral de Termos		
Termo	Conceito	
T-dependente/T-in	antígenos T-dependentes necessitam reconhecimento tanto por células B como por células T para que seja produzida uma resposta. Antígenos T-independentes podem estimular diretamente as células B para a produção de anticorpos específicos.	Fechar Abrir
Polpa vermelha	área não-linfóide do baço na qual as hemácias são destruídas.	Abrir
Região hipervariável	as regiões mais variáveis dos domínios V da imunoglobulina e das cadeias de receptor de linfócitos T. Estas regiões estão incrustadas na porção distal da região V e contribuem para o sítio de ligação ao antígeno.	Abrir
Histocompatibilidade	capacidade de aceitar transplantes entre indivíduos.	Abrir
Idiotipo	característica antigênica da região variável do anticorpo.	Abrir
Fenótipo	características expressas do genótipo de um indivíduo.	Abrir
Plasmócito	célula B produtora de anticorpo que atingiu seu estágio final de diferenciação celular.	Abrir
PFC (plaque forming cell)	célula fornecedora de anticorpo. Um célula produtora de anticorpo, detectada in vitro por sua capacidade de lisar eritrócitos sensibilizados na presença de complemento.	Abrir

Figura 7 – Consulta de termos

Fonte: Autor

Cento e uma (101) definições tiveram a avaliação como “concordo” por seis avaliadores. Dezesete (17) definições tiveram avaliação “concordo” por cinco avaliadores e quatorze (14) tiveram quatro avaliações “concordo” e duas avaliações de “não concordo”. Os termos, com sua respectiva validação, podem ser analisados no Apêndice B.

A regra estabelecida no presente trabalho foi a de que, os termos com concordância acima de 60% pelos avaliadores seriam considerados validados, os demais termos seriam desconsiderados, não foi exigida nenhuma explicação dos avaliadores sobre o motivo da não concordância.

Todos os termos avaliados tiveram um percentual de aceite superior a 60%, sendo então considerados validados e aptos a integrar a ontologia

#### 4.3 ORGANIZAR OS TERMOS EM CLASSES E HIERARQUIA DE CLASSES

Para iniciar a construção da hierarquia da ontologia elaboraram-se duas classes principais, conforme organização do manual da ASHI: Testes Sorológicos e Testes Moleculares.

Outros testes que não são classificados como sorológicos ou moleculares, mas são utilizados no transplante de órgãos, foram organizados em uma nova classe denominada, Testes Imunológicos.

Foi criada uma superclasse denominada “Testes” para agrupar as classes criadas até o momento. Outra superclasse foi criada para agrupar termos não relacionados aos testes e sim ao que é testado. Esta superclasse foi denominada “Conceitos Imunológicos” A hierarquia dos conceitos pode ser vista esquematicamente na Figura 8.

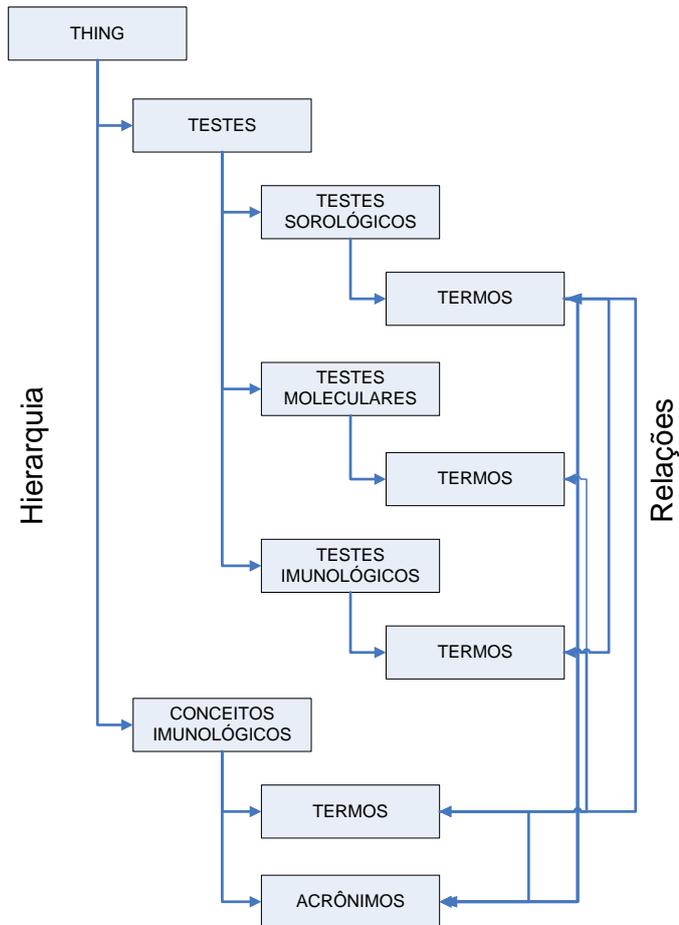


Figura 8 – Hierarquia da ontologia

Fonte: Autor

Posteriormente foi criada uma nova classe denominada generalidades, onde se encontram os termos utilizados nos procedimentos relacionados às classes existentes na superclasse testes (Figura 9).

A construção no editor de ontologias Protégé foi iniciada e todos os termos levantados foram considerados classes. A Figura 9 apresenta a interface de construção do editor, exemplificando a hierarquia das classes em superclasse e subclasses.

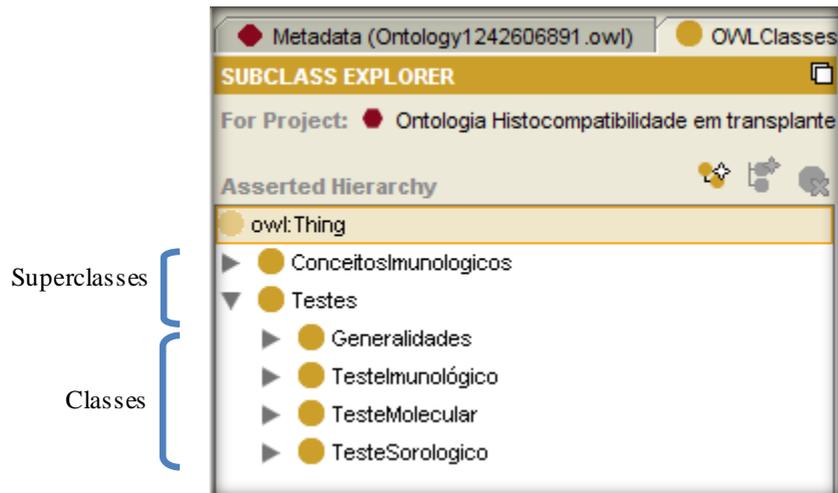


Figura 9 – Superclasses e classes usando o Protégé  
Fonte: Autor (interface *Protégé*)

A Figura 10 demonstra a distribuição da classe “Teste Molecular”, a Figura 11, a classe denominada generalidades. A Figura 12 exemplifica a hierarquia de subclasses da classe do Complexo principal de Histocompatibilidade, que é pertencente à superclasse de Conceitos Imunológicos

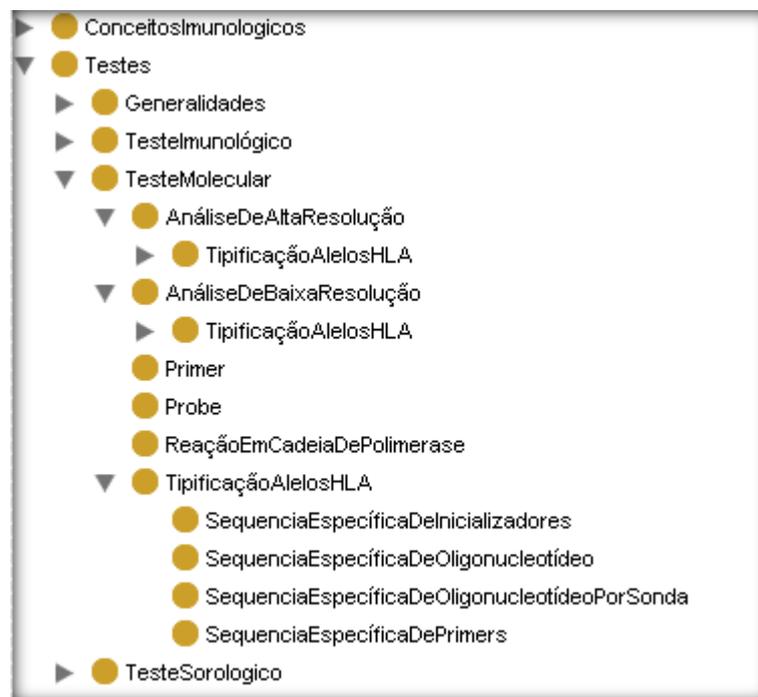


Figura 10 – Superclasses e a colocação hierárquica da classe Teste Molecular  
Fonte: Autor (interface *Protégé*)

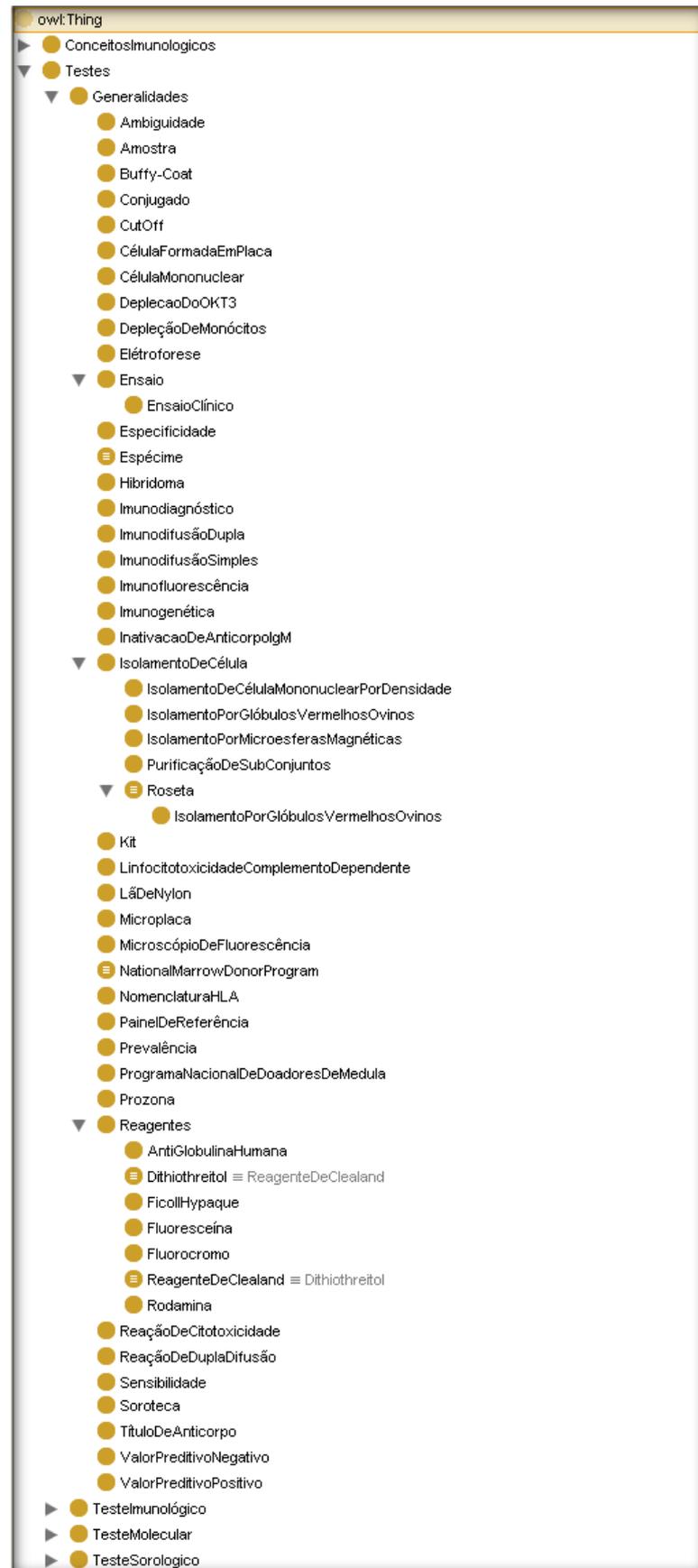


Figura 11 – Hierarquia das Generalidades  
 Fonte: Autor (interface *Protégé*)

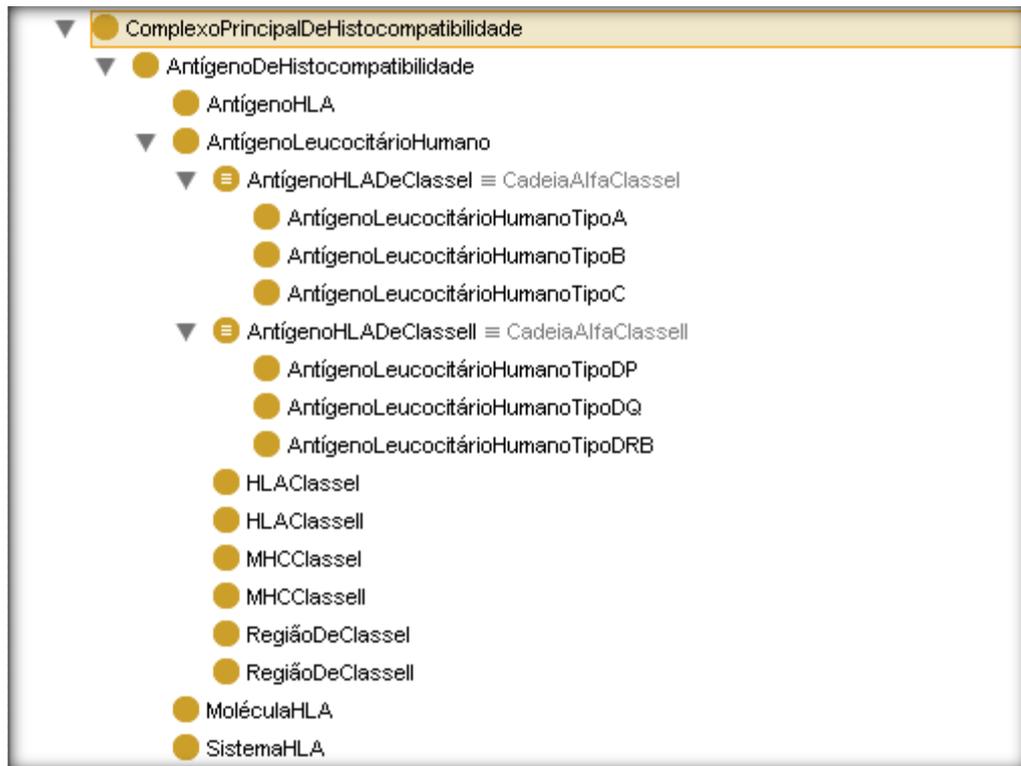


Figura 12 – Exemplo da classe do Complexo principal de Histocompatibilidade  
Fonte: Autor (interface *Protégé*)

#### 4.4 DEFINIR AS PROPRIEDADES DAS CLASSES

Foram criadas onze (11) propriedades (Figura 13) utilizadas para estabelecer os relacionamentos entre as classes já definidas na ontologia:

- Produz: indica quando uma classe biologicamente produz outra classe.
- É produzido por: indica que esta classe é produzida biologicamente por outra classe.
- É sinônimo de: evidencia que esta classe possui um sinônimo na ontologia.
- Determina: correlaciona uma subclasse da classe teste com uma subclasse da classe conceito imunológico.
- É determinado por: é o inverso de Determina.
- Testa: é designada quando uma classe testa o que está contido em outra classe.
- É composto por: quando uma classe é composta por outras classes.
- É Componente de: quando uma classe compõe outra classe.
- É acrônimo de: denota que esta classe é o acrônimo de outra classe.

- Tem Acrônimo: evidencia que esta classe possui um acrônimo.
- Interage com: relaciona as classes que se relacionam biologicamente.

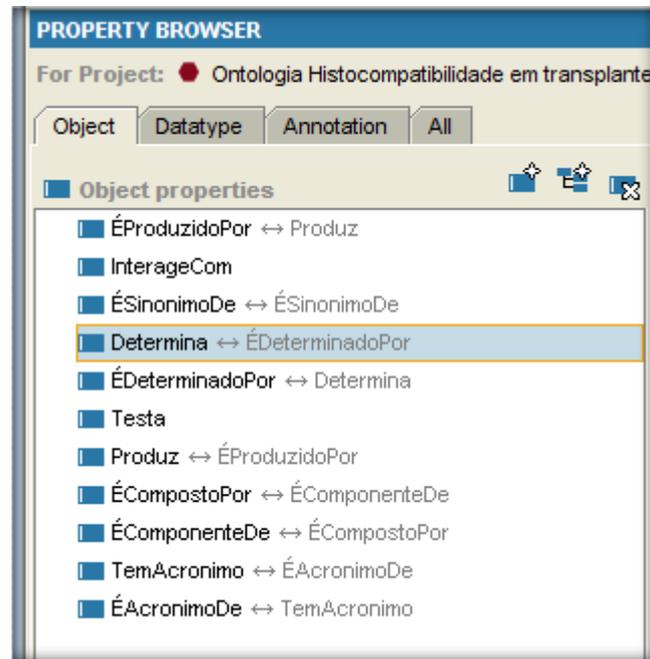


Figura 13 – Criação das propriedades  
Fonte: Autor (interface *Protégé*)

A Figura 14 demonstra a propriedade relacionada aos termos que possuem acrônimos. A Figura 15 a propriedade inversa, denotando que o termo existente na ontologia é um acrônimo de algum outro termo.

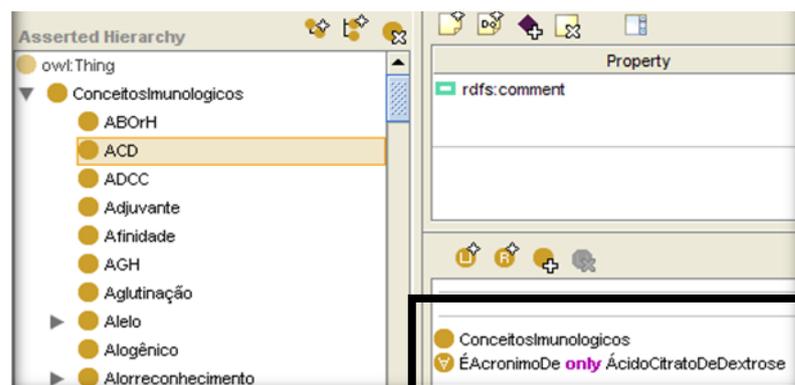


Figura 14 – Propriedade É Acrônimo  
Fonte: Autor (interface *Protégé*)

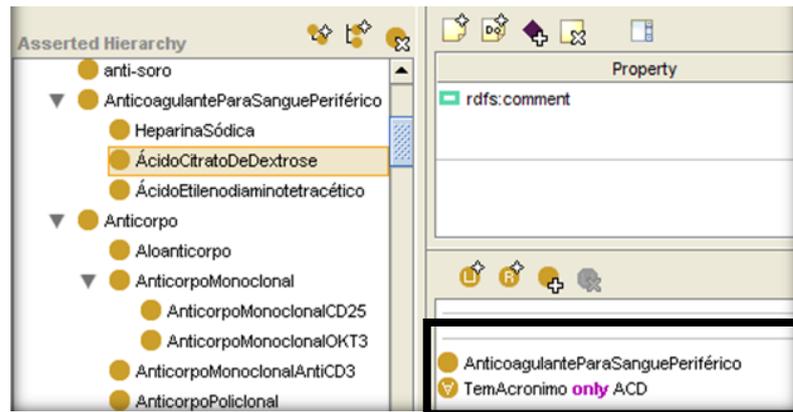


Figura 15 – Propriedade Tem Acrônimo  
Fonte: Autor (interface *Protégé*)

A Figura 16 é um exemplo da interface de apresentação das propriedades e relacionamentos de uma classe no *Protégé*.

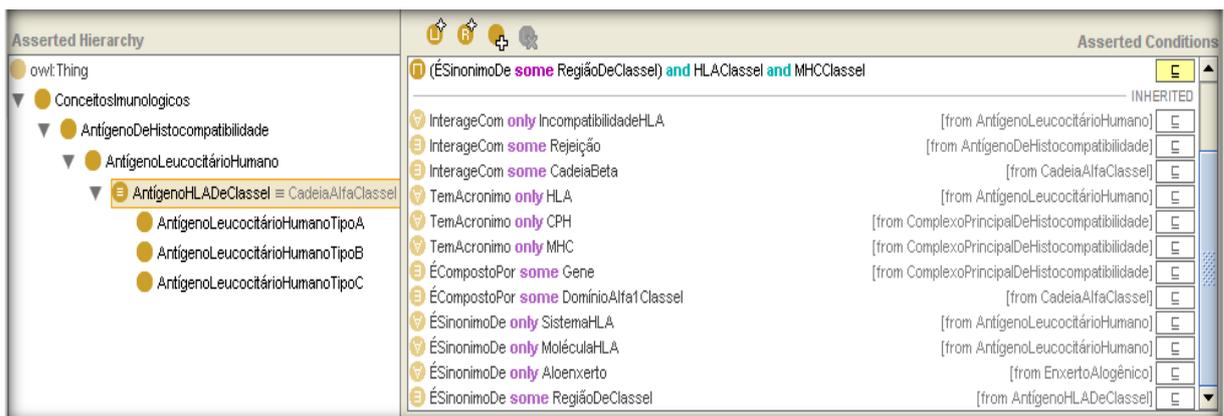


Figura 16 – Propriedade da subclasse Antígenos Leucocitários de Classe I  
Fonte: Autor (interface *Protégé*)

Quanto às propriedades, esta subclasse possui três sinônimos, região de classe I, HLA Classe I e MHC Classe I, além dos herdados da sua superclasse. Ela interage com a incompatibilidade HLA e a rejeição do órgão transplantado. Interage também com a cadeia Beta, pois conforme conceito “A cadeia beta interage não - covalentemente com a porção extracelular da cadeia alfa...”.

Os antígenos HLA de Classe I possuem em sua composição uma cadeia alfa ou pesada, codificada pelo MHC com aproximadamente 44 kD no homem, e uma cadeia beta sem codificação de 12 kD. A cadeia alfa é formada por um polipeptídeo central contendo um ou dois oligossacarídeos.

É necessária muita atenção ao estabelecer as propriedades inerentes a cada classe, pois as mesmas são herdadas para as subclasses, e isto pode não ser verdadeiro para todas as classes.

#### 4.5 DISPONIBILIZAR A ONTOLOGIA

A ontologia foi disponibilizada em linguagem OWL em:

<http://ontotransplante.50webs.com/ontologia.owl>.

Parte da ontologia construída e disponibilizada é apresentada nas Figura 17 e 18.

```

- <rdfs:subClassOf>
  - <owl:Restriction>
    - <owl:someValuesFrom>
      <owl:Class rdf:ID="Alelo"/>
    </owl:someValuesFrom>
    - <owl:onProperty>
      <owl:FunctionalProperty rdf:about="#ÉCompostoPor"/>
    </owl:onProperty>
  </owl:Restriction>
</rdfs:subClassOf>
- <rdfs:comment rdf:datatype="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#string">
  Produto protéico da expressão de um alelo, que pode ser detectável como antígeno por outro membro da
  moléculas de proteínas de alguns indivíduos de uma espécie. Polimorfismos alélicos detectados por antio
</rdfs:comment>
</owl:Class>
- <owl:Class rdf:ID="Panning">
  - <rdfs:comment rdf:datatype="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#string">
    técnica que depende da ligação de anticorpos policlonais ou monoclonais específicos para moléculas da s
    direta ou indiretamente no panning. Anticorpos contra um marcador específico da superfície celular é incu
    com anti-imunoglobulina. Nesta situação os linfócitos anticorpo-sensibilizados irão ligar-se às anti-imunog
    aspiração, enquanto células aderidas são recuperadas por vigorosa lavagem e agitação da chapa.
  </rdfs:comment>
- <rdfs:subClassOf>
  <owl:Class rdf:ID="TesteImunológico"/>

```

Figura 17 – Parte da ontologia em linguagem OWL

Fonte: Autor (interface *Protégé*)

```

<rdf:RDF xml:base="http://www.histocompatibilidade_em_transplante_owl_ontologies.com/Ontology1242606891.owl">
  <owl:Ontology rdf:about="">
    - <owl:Class rdf:ID="PorçãoFC">
      - <rdfs:subClassOf>
        <owl:Class rdf:ID="Anticorpo"/>
      </rdfs:subClassOf>
    - <rdfs:subClassOf>
      - <owl:Restriction>
        - <owl:onProperty>
          <owl:FunctionalProperty rdf:ID="TemAcronimo"/>
        </owl:onProperty>
        - <owl:allValuesFrom>
          <owl:Class rdf:ID="FC"/>
        </owl:allValuesFrom>
      </owl:Restriction>
    </rdfs:subClassOf>
    - <rdfs:comment rdf:datatype="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#string">
      porção do anticorpo responsável pela ligação do anticorpo aos receptores nas células e pela liberação do componente C1q do complemento à molécula de anticorpo.
    </rdfs:comment>
  </owl:Class>
  - <owl:Class rdf:ID="Afinidade">
    - <rdfs:subClassOf>
      <owl:Class rdf:ID="ConceitosImunologicos"/>
    </rdfs:subClassOf>
    - <rdfs:subClassOf>
      - <owl:Class>
        - <owl:intersectionOf rdf:parseType="Collection">
          - <owl:Restriction>
            - <owl:onProperty>
              <owl:InverseFunctionalProperty rdf:ID="InterageCom"/>
            </owl:onProperty>
            - <owl:someValuesFrom>
              <owl:Class rdf:ID="Antigeno"/>
            </owl:someValuesFrom>
          </owl:Restriction>
          <owl:Class rdf:about="#Anticorpo"/>
          <owl:Class rdf:ID="Epitopo"/>
        </owl:intersectionOf>
      </owl:Class>
    </rdfs:subClassOf>
    - <rdfs:subClassOf>
      <owl:Class rdf:ID="Avidez"/>
    </rdfs:subClassOf>
    - <rdfs:comment rdf:datatype="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#string">
      Medida da força de ligação entre um determinante antigénico (epitopo) e um sítio de ligação do anticorpo (paratopo). força que regula o acoplamento entre anticorpos e antígenos. é o grau de similaridade entre um dado anticorpo e um antígeno, ou grupo de antígenos. A afinidade é inversamente proporcional à distância anticorpo-antígeno.
    </rdfs:comment>
  </owl:Class>
  - <owl:Class rdf:ID="Citotoxicidade">
    - <rdfs:subClassOf rdf:resource="#ConceitosImunologicos"/>
    - <rdfs:subClassOf>
      - <owl:Restriction>
        - <owl:allValuesFrom>
          <owl:Class rdf:ID="Citotóxico"/>
        </owl:allValuesFrom>
        - <owl:onProperty>
          <owl:TransitiveProperty rdf:ID="ÉSinonimoDe"/>
        </owl:onProperty>
      </owl:Restriction>
    </rdfs:subClassOf>
    - <rdfs:comment rdf:datatype="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#string">com habilidade de matar células.</rdfs:comment>
  </owl:Class>
  - <owl:Class rdf:ID="Xenoexerto">
    - <rdfs:comment rdf:datatype="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#string">
      Exerto transplantado entre indivíduos de espécies diferentes.
    </rdfs:comment>
    - <rdfs:subClassOf>
      <owl:Class rdf:ID="Enxerto"/>
    </rdfs:subClassOf>
    - <rdfs:subClassOf>
      - <owl:Class>
        - <owl:intersectionOf rdf:parseType="Collection">
          - <owl:Restriction>
            - <owl:onProperty>
              <owl:TransitiveProperty rdf:about="#ÉSinonimoDe"/>
            </owl:onProperty>
            - <owl:allValuesFrom>
              <owl:Class rdf:ID="EnxertoXenogénico"/>
            </owl:allValuesFrom>
          </owl:Restriction>
          <owl:Class rdf:ID="Xenotransplante"/>
        </owl:intersectionOf>
      </owl:Class>
    </rdfs:subClassOf>
  </owl:Class>

```

Figura 18 – Parte da ontologia em linguagem OWL  
 Fonte: Autor (interface *Protégé*)

A ontologia foi disponibilizada com o objetivo de ser possível o seu reuso. Durante este trabalho notou-se a carência de ontologias realmente disponíveis, o que se percebe é que todos os artigos relacionados à construção de ontologia declaram a importância do reuso, porém pouquíssimos repositórios estão disponíveis com as ontologias criadas. No caso do trabalho em questão, a única ontologia obtida na íntegra foi a do *MHC Ontology*, que apesar de ter sido construída no editor *Protégé* e estar em OWL não foi possível “abrir” no editor para a visualização.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho tem como contribuição uma ontologia terminológica para o domínio da histocompatibilidade voltada para o transplante de órgãos (ALVES, MALUCELLI, 2008). Para a elaboração desta ontologia foi utilizada uma adaptação das etapas propostas por Noy e McGuinness, 2001.

O levantamento de termos foi um processo moroso e minucioso, demandando revisões constantes. Muitas dúvidas iniciais foram levantadas, principalmente pelo estado prolixo do conhecimento utilizado pelo domínio em questão, não havendo um dicionário específico da área e nem uma padronização. Uma das dificuldades é que a histocompatibilidade no transplante de órgãos utiliza-se de termos de diversas áreas, dificultando o levantamento. Assim, conforme designado por Noy e McGuinness, 2001, antecedendo o levantamento dos termos deve ser realizado um planejamento elaborado para evitar trabalhos desnecessários nesta fase.

Também é preciso analisar a organização da hierarquia para que não sejam gerados problemas posteriores com a herança de propriedades não desejadas. Notou-se que há pouca discussão sobre este tópico nos trabalhos que discutem a construção de ontologias.

O editor de ontologias *Protégé* mostrou-se uma ferramenta fácil de ser utilizada por pessoas que não são da área da computação e permitiu construir a ontologia com facilidade.

Espera-se com este trabalho uma contribuição para a área e o início de um trabalho de representação da área. A disponibilização na Web para sua futura utilização, tanto na área de histocompatibilidade como na de sistemas de informação servirá como uma possível padronização e como auxílio em sistemas de informação, facilitando a comunicação entre sistemas utilizados entre os laboratórios e os grupos transplantadores.

Com a ontologia criada, apesar de ter um número expressivo de termos, não se pode considerar que todo o domínio foi considerado. O próximo passo seria, reutilizando a ontologia criada, como um núcleo, aprimorar o segmento imunológico, genético e o celular.

Assim, com o desenvolvimento deste trabalho identificaram-se algumas perspectivas de trabalhos futuros:

- Disponibilizar a ontologia em um repositório de ontologias, como por exemplo o ONTOLP;

- Validar a hierarquia da ontologia, com um raciocinador;
- Avaliar a possibilidade de realizar um *merge* com as ontologias moleculares existentes;
- Modelar as demais áreas relativas ao transplante e os demais processos que não envolvam o manual da ASHI;
- Estender a ontologia de acordo com a necessidade das demais áreas relacionadas;
- Criar outras propriedades para relacionar melhor as classes; e
- Avaliar a possibilidade de realizar a construção de uma ferramenta de busca que utilize a ontologia criada.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. *Imunologia Celular e Molecular*. 5a.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. 544p
- ABTO-CNCDO. Disponível em: <<http://abto.org.br/abtov02/portugues/transplantes/estatisticasDeTransplante.aspx?idCategoria=5>>. Acessado em Mai. 2009.
- ACTON, R.T. The Major Histocompatibility Complex. In: RICH, R.R.; FLEICHER, T.A.; SHEARER, W.T.; KOTZIN, B.L.; SCHROEDER, H.W. **Clinical Immunology Principles and Practice** v1. 2 ed. London: Mosby; 2001. p.6.1-6.13.
- ALMEIDA, M. B. e BAX, M. P. Uma visão geral sobre ontologias: pesquisa sobre definições, tipos, aplicações, métodos de avaliação e de construção. **Ciência da Informação**, Brasília, v. 32, n. 3, p. 7-20, 2003.
- ALVAREZ-MARQUEZ, A.; et al. Donor-Specific Antibodies Against HLA, MICA, and G8T1 in Patients with Allograft Rejection and C4d Deposition in Renal Biopsies. **Transplantation** 2009;87: 94–99
- ALVES, S.; MALUCELLI, A. Ontologia na área de histocompatibilidade no transplante de órgãos. Seminário de pesquisa em ontologia no Brasil, UFF: Departamento da Informação. Niterói, Rio de Janeiro, Brasil, 2008.
- ASHI - Laboratory manual. 4<sup>a</sup> edição. American Society for Histocompatibility and Immunogenetics, 2004.
- ASHI - Standards for Accredited Laboratories American Society for Histocompatibility and Immunogenetics Draft: May 14, 2007
- AUBERT, V.; et al. Low levels of human leukocyte antigen donor-specific antibodies detected by solid phase assay before transplantation are frequently clinically irrelevant, **Human Immunology**. 10.1016/j.humimm.2009
- BARR, A.; FEIGENBAUM, E. A. *The Handbook of Artificial Intelligence*. vol 1. Los Altos: Morgan Kaufmann, 1986. 423p.
- BEISSWANGER, E.; DELUCA, D. S.; BLASCZYK, R.; HAHN, U. An Ontology for Major Histocompatibility Complex (MHC) Alleles and Molecules. AMIA, Symposium Proceedins, 2007
- BITTENCOURT, G. Representação de conhecimento: da metafísica aos programas. Sociedade Brasileira de Computação – SBC, pg 283–333; 1998. Disponível em: <http://www.das.ufsc.br/~gb/pg-ia/rdec.pdf>. Acessada em 01/05/2008.
- BRACHMAN, R.J.; FIKES, R.E.; LEVESQUE, H.J. Krypton: A functional approach to knowledge representation. **IEEE Computer** (Special Issue on Knowledge Representation). 1983. 16:67-73.

BRAY, R.A.; LEBECK, L.K.; GEBEL, H.M. The flow cytometric crossmatch. Dual-color analysis of T cell and B cell reactivities. **Transplantation**. 1989;48(5):834-40. BRAY, R.A. Flow cytometry crossmatching for solid organ transplantation. **Methods Cell Biol**. 1994;41:103-19.

CAI, J.; TERASAKI, P.I. Human leukocyte antigen antibodies for monitoring transplant patients. **Surgery Today**. 2005;35(8):605-12.

CASTRO, A. F. et al. Achados histológicos em 48 pacientes transplantados de fígado: biopsias do pós reperusão (tempo zero) e de 3 a 15 dias pós-transplantes. **Jornal Brasileiro de Patologia Médica Laboratorial**, v.38, n.4, p.301-306, 2002.

CTS, Collaborative Transplant Study. University of Heidelberg. Standard CTS Data Analysis (K21101-0806). Disponível em: <http://www.cts.transplant.org/public/data/allResults.htm>. Acesso em 12 set 2008.

DUBOIS, V.; PERRAT, G.; ASSAQA, A.; CARRIE, J.; PRIMARD, Y.; GEBUHRER, L. Benefits of new methods for detection of anti-HLA class I antibodies. **Transplant Proceeding**. 2002;34(3):847-9.

EUROTRANSPLANT INTERNATIONAL FOUNDATION – Annual Report. Central Office, P.O. Box 2304 Netherlands.

FLOMENBERG, N.; BAXTER-LOWE, L.A.; CONFER, D.; FERNANDEZ-VINA, M.; FILIPOVICH, A.; HOROWITZ, M.; et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. **Blood**. 2004; 104:1923-30.

GARCIA, V.D.; FILHO, M. A.; NEUMANN, J.; PESTANA, J. O. M. Considerações imunológicas. **Transplante de órgãos e tecidos**, 2.ed. - São Paulo: Segmento Farma, p. 197-307, 2006.

GIUDICELLI, V. e LEFRANC, M. Ontology for immunogenetics: the IMGT-ONTOLOGY. **Bioinformatics**, v.15, n.12, p.1047-1054, 1999.

GRUBER, T. R. A. Toward Principles for the design of ontologies used for knowledge sharing. **International Journal Human-computer Studies**, v.43, n.5/6, 1993.

GRUBER, T. R. A. What is an ontology?, 1996. Acesso em: 20 de junho de 2007. disponível em:<<http://www-ksl.stanford.edu/kst/what-is-an-ontology.html>>

GUARINO, N. Formal Ontology in Information Systems. **Proceedings of FOIS'98**, Trento, Italy, 6-8 June 1998. Amsterdam, IOS Press, pp. 3-15.

HALLORAN, P.F. The clinical importance of alloantibody-mediated rejection. **American Journal Transplant**. 2003;3(6):639-40.

HARRIS, M. A.; et al: The Gene Ontology (GO) database and informatics resource. **Nucleic Acids Res**. 2004

JAEWAY, C. *Imunobiologia: O sistema Imune na saúde e na doença*. 6ed. Porto Alegre: ARTMED, 2007.

JOST, L. Transplante renal: 1980-2000. **Revista Nefrologica, Diálise y Transplante**, n.53, p.9-11, 2001.

LADEIRA, M. *Representação de Conhecimento e Redes de Decisão*. Tese de Doutorado. CPGCC: UFRGS. Porto Alegre, 1997. p. 150

Lei n. 9434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providência. 1997.

Lei n. 10.211, de 23 de março de 2001. Altera dispositivos da lei n. 9434, de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de tratamento. 2001.

KOUWENHOVEN, E.A.; DE BRUIN, R.W. Etiology and pathophysiology of chronic transplant dysfunction. **Transplant International**. 2000;13(6):385-401.

MACCARONE, D.; et al. Anti HLA antibodies in kidney transplanted patients. **Transplant Proceedings**. 2005;37(6):2459-60.

MANSOUR, I.; MESSAED, C.; AZOURY, M.; KLAYME, S.; NAAMAN, R. Panel-reactive antibodies using complement-dependent cytotoxicity, flow cytometry, and ELISA in patients awaiting renal transplantation or transplanted patients: a comparative study. **Transplant Proceeding**. 2001;33(5):2844-7.

MARTIN, S.; DYER, P.A.; MALLICK, N.P.; GOKAL, R.; HARRIS, R.; JOHNSON, R.W. Post transplant antidonor lymphocytotoxic antibody production in relation to graft outcome. **Transplantation**. 1987;44(1):50-3.

MATTOS, N.M. *An Approach to Knowledge Base Management (Lecture Notes in Artificial Intelligence, n.513)*. Berlin: Springer-Verlag. 1991. 259.

MCKENNA, R.M.; TAKEMOTO, S.K.; TERASAKI, P.I. Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. **Transplantation**. 2000;69(3):319-26.

MONTEIRO, F. S., **Modelagem conceitual: a construção de uma ontologia sobre avaliação do ciclo de vida para fomentar a disseminação de seus conceitos**. Brasília, 2006. p.132.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em:  
<[http://portal.saude.gov.br/saude/area.cfm?id\\_area=1004](http://portal.saude.gov.br/saude/area.cfm?id_area=1004)>. Acesso em: Mai. 2009.

NAGY, J. A note on the early history of renal transplantation: Emerich (Imre) Ullmann. **American Journal of Nephrology**, v.19, p.346-349, 1999.

NEWMANN, J. A. F. e GARCIA, M. V. D. **Transplante de órgãos e tecidos**. 1. Sarvier. 1997

- NOY, N. e MCGUINNESS, D. L. **Ontology development 101: A guide to creating your first ontology**. 2001
- PEREIRA, W. A. Manual de Transplante de órgãos e tecidos. **Medica e Científica.**, 1996.
- PIAZZA, A.; et al. Impact of donor-specific antibodies on chronic rejection occurrence and graft loss in renal transplantation: post transplant analysis using flow cytometric techniques. **Transplantation**. 2001; 71(8):1106-12.
- REZENDE, S.; **Sistemas Inteligentes – Fundamentos e Aplicações**. Barueri, São Paulo: Manole, 2005
- RIFLE, G.; MOUSSON, C.; MARTIN, L.; GUIGNIER, F.; HAJJI, K. Donor-specific antibodies in allograft rejection: clinical and experimental data. **Transplantation**. 2005;79(3 Suppl):S14-8.
- ROCHA, J. R. C. Transplante e ética. In: Loyola (Ed.). **Problemas atuais de bioética**. São Paulo: PESSINI, L. BARCHIFONTAINE, C. P., 1994. Transplante e ética, p.261-268
- SABISTON, D. C. **Tratado de cirurgia**. 14. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1991. p.323.
- SANTAELLA, L.; NÖTH, W. **Imagem: cognição, semiótica e mídia**. São Paulo: Iluminuras. 2001.
- SATHIAMURTHY, M.; et al: An ontology for immune epitopes: application to the design of a broad scope database of immune reactivities. **Immunome. Bioinformatic**, 2005.
- SAÚDE, M. D. **A Prática do controle social: Conselhos de saúde e financiamento do SUS**. Brasília. 2002. p.60.
- SEVESOA, M.; BOSIOB, B.; ANCONAA, E.; COZZI, E. De novo Anti-HLA Antibody Responses after Renal Transplantation: Detection and Clinical Impact Humoral Immunity in Kidney. **Transplantation. What Clinicians Need to Know**. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2009, 162, p87–98
- SHELDON, S.; POULTON, K. HLA typing and its influence on organ transplantation. **Methods in Molecular Biology**. 2006; 333:157-74.
- SNT. Sistema Nacional de Saúde: Sistema Nacional de Transplantes. Acesso em: 04 de Abril de 2007. [http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/index\\_gestor.htm](http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/index_gestor.htm).
- SUSAL, C.; PELZL, S.; SIMON, T.; OPELZ, G.; Advances in pre-and post transplant immunologic testing in kidney transplantation. **Transplant Proceeding**. 2004;36(1):29-34.
- SUTHANTHIRAN, M.; STROM, T.B.; Renal transplantation. **New England Journal of Medicine**. 1994; 331:365-76.
- USCHOLD, M. e GRUNINGER, M. Ontologies: Principles, methods and applications. The knowledge engineering review. v.11, n.2, p.93-136, 1996.

VAZ, A. J.; TAKEI, K.; BUENO, E. C. Imunoensaios:fundamentos e aplicações. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

W3C. OWL Web Ontology Language. Use Cases and Requirements. Disponível em: <http://www.w3.org/TR/webont-req/#onto-def>. Acessado em: 20/02/2009

ZHANG, Q.; et al. Development of post transplant antidonor HLA antibodies is associated with acute humoral rejection and early graft dysfunction. **Transplantation**. 2005; 79:591- 8.

## ANEXO A



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ**  
**Núcleo de Bioética**  
**Comitê de Ética em Pesquisa**

**PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROTOCOLO DE PESQUISA**

Parecer Nº **0001468/08** Protocolo CEP Nº **2257**  
 Título do projeto **Ontologia para o compartilhamento do conhecimento sobre transplante na área de imunogenética** Grupo **III**  
 Protocolo CONEP **0053.0.084.000-08** Pesquisador responsável **ANDREIA MALUCELLI**  
 Instituição Versão **1**

---

**Objetivos**

- Representar o conhecimento do domínio da imunogenética no contexto do transplante de órgãos;
- Levantar os termos utilizados pelos laboratórios de imunogenética brasileiros, bem como as suas definições e conceitos;
- Validar e padronizar os termos;
- Construir uma ontologia específica na área de domínio com o auxílio do editor Protégé;
- Validar a ontologia;
- Disponibilizar a ontologia.

---

**Comentários**

Trata-se de um estudo que pretende, como resultado, disponibilizar uma ontologia de termos utilizado em laboratórios de imunogenética. Para isso, utiliza como base de pesquisa, laboratórios brasileiros e como sujeitos, profissionais que trabalham nos mesmos.

---

**Considerações**

Projeto bem delineado, com passos metodológicos claros e apresentando alguns resultados parciais.

---

**Termo de consentimento livre e esclarecido**

Sucinto e com os itens relativos ao solicitado pelo Conep, porém com o esclarecimento aos sujeitos estabelecido em folha à parte.

---

**Recomendações**

Ao elaborar o TCLE, juntar a folha de esclarecimento sobre a pesquisa ao escopo do mesmo, de forma a estabelecer um único documento.

Devido ao exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR, de acordo com as exigências das Resoluções Nacionais 196/96 e demais relacionadas a pesquisas envolvendo seres humanos, em reunião realizada no dia: **02/04/2008**, manifesta-se por considerar o projeto **Aprovado com recomendações**.



## APÊNDICE A

### Lista dos termos utilizados na construção da Ontologia

	Termos
1	ÁcidoCitratoDeDextrose
2	ÁcidoEtilenodiaminotetracético
3	Adjuvante
4	Afinidade
5	Aglutinação
6	Alça
7	Alelo
8	Aloanticorpo
9	Aloantígeno
10	Aloenxerto
11	Alogênico
12	Alorreconhecimento
13	AlorreconhecimentoDireto
14	AlorreconhecimentoIndireto
15	Alotipo
16	Alotransplante
17	Ambiguidade
18	AminaVasotiva
19	Aminoácido
20	AnáliseDeAltaResolução
21	AnáliseDeBaixaResolução
22	AnticoagulanteParaSanguePeriférico
23	Anticorpo
24	AnticorpoMonoclonal
25	AnticorpoMonoclonalAnti-CD3
26	AnticorpoPoliclonal
27	Antigênico
28	Antígeno
29	AntígenoAceitável
30	AntígenoDeGrupoSanguíneo
31	AntígenoDeHistocompatibilidade

	Termos
32	AntígenoHLA
33	AntígenoHLADeClasseI
34	AntígenoHLADeClasseII
35	AntígenoLeucocitarioComum
36	AntígenoLeucocitárioHumano
37	AntígenoMenorDeHistocompatibilidade
38	AntígenoTDependente
39	AntígenoTIndependente
40	AntiGlobulinaHumana
41	anti-soro
42	Apoptose
43	ApresentaçãoDeAntígeno
44	ApresentaçãoDiretaDeAloantígeno
45	ApresentaçãoIndiretaDeAloantígeno
46	Auto-anticorpos
47	Auto-enxerto
48	Autólogo
49	AutoProvaCruzada
50	AvaliaçãoDaReatividadeContraPainel
51	Avidez
52	Azatioprina
53	B2-Microglobulina
54	baço
55	Basófilo
56	Buffy-Coat
57	C1-C9
58	CadeiaAlfaClasseI
59	CadeiaAlfaClasseII
60	CadeiaBeta
61	CadeiaBetaClasseII
62	CadeiaLeve
63	CadeiaPesada
64	CadeiaPolipeptídica
65	Cariótipo
66	CascataDeComplemento
67	CD25

	Termos
68	CélulaAlvo
69	CélulaApresentadoraDeAntígeno
70	CélulaAssassinaNatural
71	CélulaEfetora
72	CélulaEndotelial
73	CélulaEpitelialDoTimo
74	CélulaFormadaEmPlaca
75	CélulaMononuclear
76	CélulasDendríticas
77	Ciclofosfamida
78	Ciclosporina
79	Citocina
80	CitometriaDeFluxo
81	CitometriaDeFluxoDireta
82	CitometriaDeFluxoIndireta
83	Citostático
84	Citotoxicidade mediada por células dependente de complemento
85	CitotoxicidadeCelularDependenteDeAnticorpo
86	Citotóxico
87	Moléculas de classe do MHC
88	Clone
89	Compatibilidade
90	CompatibilidadeHLA
91	Complemento
92	ComplexoPrincipalDeHistocompatibilidade
93	Conjugado
94	Cortisona
95	CromatografiaDeImunoafinidade
96	Cromossomo 6
97	Cromossomos
98	Cut off
99	Deletério
100	DepleçãoDeMonócitos
101	DeplecaoDoOKT3
102	DiferençaDeMarcadoresDeSuperfícieCelular
103	Dithiothreitol

	Termos
104	Doador
105	DoadorFalecido
106	DoadorRegistrado
107	DoençaEnxertoVsHospedeiro
108	Domínio
109	DomínioAlfa1ClasseI
110	DomínioAlfa1ClasseII
111	DomínioAlfa2ClasseI
112	DomínioAlfa2ClasseII
113	DomínioBeta1ClasseII
114	DomínioBeta2ClasseII
115	DTT
116	Elétroforese
117	ElisaHeterogêneo
118	ElisaHeterogêneoDeCompetiçãoComAcMercado
119	ElisaHeterogêneoDeCompetiçãoComAgMercado
120	ElisaHeterogêneoIndireto
121	ElisaHeterogêneoSanduícheOuDeCaptura
122	ElisaHomogêneo
123	ELISPOT
124	Ensaio
125	EnsaioClínico
126	EnsaioImunoabsorventeligadoAEnzima
127	EnsaioImunoensimático
128	EnsaioImunoenzimológico
129	EnxertoSingênico
130	Eosinófilo
131	Epitopo
132	Especificidade
133	EspecificidadeAnticorpo
134	Espécime
135	Exon
136	Fagocitose
137	FatorAtivadorDePlaquetas
138	FatorDeNecroseTumoral
139	FatorInibidorDaMigraçãoDeMacrófagos

	Termos
140	Fc
141	FendaDeLigaçãoDePeptídeos
142	Fenótipo
143	FicollHypaque
144	Fluoresceína
145	Fluorocromo
146	FragmentoFab
147	Gamaglobulina
148	GenesDaRespostaImune
149	Genoma
150	Genótipo
151	Genotipagem
152	Granulocito
153	GrupoDeReaçãoCruzada-CREG
154	GrupoSanguíneo
155	Haplótipo
156	Hapteno
157	HeparinaSódica
158	Heterozigoto
159	Hibridoma
160	HipersensibilidadeImediata
161	HipersensibilidadeTardia
162	Histamina
163	Histocompatibilidade
164	HLA
165	HLA-B
166	HLA-C
167	HLA-DP
168	HLA-DQ
169	HLA-DRB
170	Homólogo
171	Humoral
172	Idiotipo
173	ImunidadeHumoral
174	ImunidadeMediadaPorCélula
175	Imunocomplexo

	Termos
176	Imunodiagnóstico
177	Imunodifusão Dupla
178	Imunodifusão Simples
179	Imunofluorescência
180	Imunogenética
181	Imunoglobulina
182	Imunoglobulina De Classe A
183	Imunoglobulina De Classe D
184	Imunoglobulina De Classe E
185	Imunoglobulina De Classe G
186	Imunoglobulina De Classe M
187	Imunossupressão
188	Inativação De Anticorpo IgM
189	Incompatibilidade HLA
190	Interferon
191	Interleucina
192	Íntron
193	Isolamento De Célula
194	Isolamento De Célula Mononuclear Por Densidade
195	Isolamento Por Glóbulos Vermelhos Ovinos
196	Isolamento Por Microesferas Magnéticas
197	Isotipo
198	Isotransplante
199	Kit
200	Lã De Nylon
201	Linfocinas
202	Linfócito
203	Linfócitos B
204	Linfócitos T
205	Linfócito T CD4 Positivo
206	Linfócito T CD8 Positivo
207	Linfocitotoxicidade Complemento Dependente
208	Linfonodo
209	Loco
210	Loci
211	Marcador De Superfície CD19

	Termos
212	MarcadorDeSuperfícieCD20
213	MarcadorDeSuperfícieCD3
214	MarcadorDeSuperfícieCD52
215	Mastócito
216	MaturaçãoDaAfinidade
217	MICA
218	MicofenolatoMofetil
219	Microplaca
220	MicroscópioDeFluorescência
221	Molécula IgA
222	Molécula IgD
223	Molécula IgE
224	Molécula IgG
225	Molécula IgM
226	Monócito
227	Monoclonal
228	Necrose
229	Neutrófilos
230	NomenclaturaHLA
231	OKT3
232	Opsonização
233	Paciente
234	PainelDeReferência
235	PainelReativoDeAnticorpos
236	Paratopo
237	Paratope
238	Plasma
239	Plasmócito
240	Policlonal
241	Poligênico
242	Polimórfico
243	Polimorfismo
244	Polpa branca
245	Polpa vermelha
246	PRAPorCitometriaDeFluxo
247	Prevalência

	Termos
248	Primer
249	Probe
250	ProgramaNacionalDeDoadoresDeMedula
251	PropriedadesExtrínsecas
252	PropriedadesIntrínsecas
253	Prostaglandinas
254	ProvaCruzadaContraLinfócitoT+AGH
255	ProvaCruzadaPorCitometriaDeFluxo
256	ProvaCruzadaPorLinfocitotoxicidade
257	ProvaCruzadaPorLinfocitotoxicidadeDependenteDeComplemento
258	Prozona
259	PurificaçãoDeSubConjuntos
260	Quimerismo
261	Quimiluminescência
262	Quimiocina
263	RadioImunoensaio
264	ReaçãoCruzada
265	ReaçãoDeCitotoxicidade
266	ReaçãoDeDuplaDifusão
267	ReaçãoDeElétroforese
268	ReaçãoDeElétroimunodifusão
269	ReaçãoDeImunoeletroforese
270	ReaçãoEmCadeiaDePolimerase
271	ReaçãoPorPrecipitação
272	Receptor
273	ReceptorDeCélulaT
274	Recombinação
275	RegiãoConstante
276	RegiãoHipervariável
277	Rejeição
278	RejeiçãoAceleradaDoEnxerto
279	RejeiçãoAguda
280	RejeiçãoCrônica
281	RejeiçãoHiperaguda
282	RejeiçãoSubclínica
283	ResíduoPolimórfico

	Termos
284	RespostaHumoral
285	RespostaImune
286	RespostaPrimária
287	RespostaSecundária
288	RestriçãoAoComprimentoDoFragmentoPolimórfico
289	RestriçãoAoCPH
290	Rodamina
291	SanguePeriférico
292	SangueTotal
293	SeleçãoClonal
294	Selectinas
295	Sensibilidade
296	Sensibilização
297	Sepsis
298	SequenciaçãoNucleotídica
299	SequenciaEspecíficaDeInic ializadores
300	SequenciaEspecíficaDeOligonucleotídeosPorSondas
301	Serotonina
302	Singenêico
303	SistemaComplemento
304	SítioDeLigação
305	Soro
306	Sorologia
307	Soroteca
308	Sorotipo
309	Superantígeno
310	Tacrolimus
311	TecidoLinfóidePrimário
312	TécnicaDeImunoensaioEnzimaMultiplicada
313	TécnicaMicrolinfocitotoxicidade
314	TestePorCitotoxicidadeHLA
315	TesteSorológico
316	Timo
317	TipificaçãoAlelosHLA
318	TipificaçãoMolecular
319	TipificaçãoSanguineaABO

	Termos
320	TítuloDeAnticorpo
321	Tolerância
322	TransfusãoDeSangue
323	Transplante
324	ValorPreditivoNegativo
325	ValorPreditivoPositivo
326	ViaAlternativaDoComplemento
327	ViaClássicaDoComplemento
328	Xenoenxerto
329	Xenogênico

## APÊNDICE B

### Lista dos termos submetidos a avaliação e sua análise referente aos especialistas.

Termo	Definição	"Concordo"	"Não concordo"
Alça	Pareamento de bases localizadas em segmentos da molécula de DNA, pode conter grande nº de bases	<b>6</b>	<b>0</b>
AminaVasoativa	Produtos como histamina, serotonina, liberados por basófilos, mastócitos e plaquetas. Agem no endotélio e no músculo liso da vasculatura.	<b>6</b>	<b>0</b>
AnáliseDeAltaResolução	Amplifica regiões exclusivas de cada alelo, os quais são identificados pelos quatro dígitos	<b>4</b>	<b>2</b>
AnáliseDeBaixaResolução	Amplifica regiões do genoma compartilhadas por um grupo de alelos os quais são identificados apenas pelos primeiros dois dígitos	<b>6</b>	<b>0</b>
AnticorpoPoliclonal	São anticorpos que são derivados de diferentes linhagens de células B. Eles são uma mistura de moléculas de imunoglobulinas secretadas contra um antígeno específico, cada uma reconhecendo um epítopo diferente.	<b>6</b>	<b>0</b>
Antigênico	Capaz de causar produção de um anticorpo.	<b>6</b>	<b>0</b>
AntígenoHLA	O sistema HLA (Human Leukocytes Antigens), localizado no braço curto do cromossomo seis, codifica glicoproteínas de membrana altamente polimórficas. Estas proteínas, denominadas moléculas de classe I e de classe II, são estruturalmente semelhantes e funcionalmente especializadas na apresentação de fragmentos antigênicos a diferentes subpopulações de linfócitos T, iniciando a resposta imunitária e desempenhando importante papel no reconhecimento próprio/não-próprio.	<b>4</b>	<b>2</b>
Antígeno LeucocitárioHumano	Os antígenos leucocitários humanos são glicoproteínas das membranas celulares, as quais controlam as respostas imunes e atuam como antígenos de histocompatibilidade. Corresponde ao MHC para a espécie humana	<b>5</b>	<b>1</b>
AntígenoTDependente	Antígenos T-dependentes necessitam reconhecimento tanto por células B como por células T para que seja produzida uma resposta.	<b>6</b>	<b>0</b>
AntígenoTIndependente	Antígenos T-independentes podem estimular diretamente as células B para a produção de anticorpos específicos.	<b>6</b>	<b>0</b>
anti-soro	São complexos formados por proteínas séricas que atuam como anticorpos	<b>6</b>	<b>0</b>
Apoptose	É a morte celular ativada dentro da célula. Apoptose elimina as células T em desenvolvimento que falham a seleção negativa ou positiva, células efetoras em excesso, e linfócitos que não encontram antígenos.	<b>6</b>	<b>0</b>
Autólogo	Originado no próprio indivíduo.	<b>6</b>	<b>0</b>
AutoProvaCruzada	Prova cruzada utilizada para determinação de auto-anticorpos	<b>6</b>	<b>0</b>

Termo	Definição	"Concordo"	"Não concordo"
Avidez	Força funcional de combinação de um anticorpo com seu antígeno, relacionando a afinidade entre paratopos e epitopos e as valências de antígenos e anticorpos.	6	0
baço	Órgão vascularizado situado na metade esquerda do abdômen. É um dos tecido de escolha para separação de linfócitos em Doadores falecidos. Só pode ser obtido através de um procedimento cirúrgico. Os linfócitos do baço são numerosos e com uma quantidade mais elevada do que em qualquer outra fonte sendo em até 50% de células B.	5	1
C1-C9	Componentes das vias de ativação do complemento que são responsáveis pela mediação de reações inflamatórias, opsonização de partículas e lise de membranas celulares.	6	0
CadeiaBeta	A cadeia beta interage não-covalentemente com a porção extracelular da cadeia alfa e não tem ligação direta com a célula. Podemos dividir a molécula da classe I em quatro domínios: um domínio extracelular aminoterminal de ligação com peptídeos; um domínio extracelular semelhante à imunoglobulina (Ig); um domínio transmembrânico; e um domínio citoplasmático.	4	2
Cadeia Polipeptídica	A união de dois aminoácidos faz-se através de uma ligação química chamada ligação peptídica. Designa-se por polipeptídica a cadeia que resulta da união de vários aminoácidos. Por este motivo as proteínas são também muitas vezes chamadas moléculas polipeptídicas. Uma ligação peptídica é uma ligação química que ocorre entre duas moléculas quando o grupo carboxilo de uma molécula reage com o grupo amina de outra molécula, liberando uma molécula de água ( H <sub>2</sub> O ). Isto é uma reação de síntese por desidratação que ocorre entre moléculas de aminoácidos.	6	0
Cariótipo	Constituição cromossômica de uma célula que pode variar entre indivíduos da mesma espécie dependendo da presença ou ausência dos cromossomos sexuais e da incidência de translocações entre porções de cromossomos diferentes.	6	0
CascataDeComplemento	Conjunto de proteínas séricas que reagem em cascata (cataliticamente ativadas)	6	0
Célula ApresentadoraDeAntígeno	Variedade de células que podem transportar antígenos de maneira e estimular linfócitos.	6	0
Célula EpitelialDo Timo	Maior expressão das moléculas do CPH de classe I	6	0
Célula Formada Em Placa	Célula fornecedora de anticorpo. Um célula produtora de anticorpo, detectada in vitro por sua capacidade de lisar eritrócitos sensibilizados na presença de complemento.	6	0
Células Dendríticas	Grupo de células apresentadoras de antígeno presentes nos linfonodos, baço, e em pequeno número no sangue, cuja atividade principal é estimular células T. Maior expressão das moléculas do CPH de classe II	6	0
Ciclofosfamida	Droga citotóxica frequentemente usada como imunossupressora.	5	1
Citocina	Termo genérico para moléculas solúveis, mediadoras de interação celular. Proteínas solúveis, secretadas por células do sistema imune, que funcionam como mensageiros para ajudar na regulação de uma resposta imune	6	0

Termo	Definição	"Concordo"	"Não concordo"
CitometriaDeFluxo	Técnica utilizada para contar, examinar e classificar partículas microscópicas suspensas em meio líquido em fluxo. Permite a análise de vários parâmetros simultaneamente, sendo conhecida também por citometria de fluxo multiparamétrica. Através de um aparelho de detecção óptico-eletrônico são possíveis análises de características físicas e/ou químicas de uma simples célula. A imunologia utiliza a citometria de fluxo para a detecção ou identificação de sub-tipos de células implicadas na imunidade.	4	2
CitometriaDeFluxoDireta	Utiliza anticorpos monoclonais conjugados com marcador fluorescente e fotômetro para medir a energia luminosa emitida pelas células	6	0
CitometriaDeFluxoIndireta	Utiliza anticorpos monoclonais que podem ou não ser conjugados a um marcador, após a incubação um anticorpo marcado contra o anticorpo monoclonal é adicionado à solução	6	0
Citostático	Com habilidade de bloquear o crescimento ou ciclo celular.	6	0
Citotoxicidade mediada por células dependente de complemento	É o reconhecimento e a ligação de anticorpos fixadores de complemento a antígenos específicos na superfície das células e a ativação do complemento	5	1
Citotoxicidade Celular Dependente De Anticorpo	Reação de citotoxicidade na qual células exterminadoras com receptores Fc reconhecem as células alvo através de anticorpos específicos. Esse método é baseado na reação de um anticorpo anti-HLA (geralmente obtido de indivíduos politransfundidos ou multiparas, ou ainda, anticorpo monoclonal obtido de hibridoma) com a molécula HLA presente na superfície celular. Após ocorrer a reação antígeno-anticorpo, a incubação com o complemento promove a lise celular, dando uma reação positiva	6	0
Citotóxico	Com habilidade de matar células.	6	0
Compatibilidade	o que pode funcionar com outra coisa	6	0
Complexo Principal De Histocompatibilidade	Grupo de moléculas importante por auxiliar o organismo a diferenciar o que lhe é próprio do que não o é. Localiza-se no braço curto do cromossomo 6. Região genética encontrada em mamíferos cujos produtos são primariamente responsáveis pela rápida rejeição de enxertos, e tem a função de sinalização entre linfócitos e células portadoras de antígenos.	4	2
Conjugado	Reagente formado pela ligação covalente de duas moléculas como por exemplo, a fluoresceína conjugada a uma molécula de imunoglobulina.	6	0
Cromatografia De Imunoafinidade	Fundamenta-se na interação fraca que envolve apenas ligações covalentes, principalmente de Van der Waals e eletrostáticas, entre um anticorpo e um antígeno, são colunas que contêm anticorpos selectivos imobilizados para aflatoxinas	6	0
Cromossomo 6	Reúne 2.190 genes, dos quais 633 são legado inativo do passado genético da humanidade. Acredita-se que os 1.557 restantes sejam funcionais. O cromossomo 6 é a localização de uma região-chave de genes imunológicos conhecida como Complexo de Histocompatibilidade Principal, que direciona as células T e os anticorpos para combater invasores do organismo.	6	0
Cut off	É o índice que determina o limite para dizer se um exame é positivo ou negativo.	6	0

Termo	Definição	"Concordo"	"Não concordo"
Deletério	Que destrói ou danifica; prejudicial. Nocivo a saúde; venenoso; insalubre. que causa prejuízo	6	0
Doador	Pessoa aparentada ou não de um receptor de órgãos que aceita doar um órgão ou um pedaço de órgão em vida. O melhor doador é aquele que, além da compatibilidade do tipo de sangue, tem os antígenos de histocompatibilidade (compatibilidade de tecidos) mais semelhantes ao receptor. Este tipo de transplante deve ser abordado como uma das opções de tratamento. Cabe à equipe de transplante explicar detalhadamente todos os aspectos da doação, desde os exames invasivos, os riscos da cirurgia, as possíveis complicações e, inclusive, a possibilidade de óbito do doador e do receptor.	5	1
DoadorFalecido	Indivíduo com morte encefálica. A idade limite é fixada em 65 anos, nos casos extremos, mas de preferência deve ser inferior a 40 anos. Exames laboratorial e sorológico também são feitos.	6	0
Doença EnxertoVsHospedeiro	Reação de linfócitos T do doador contra os antígenos de histocompatibilidade do hospedeiro. Afeta de 30% a 50% dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico. Condição causada pela reação de linfócitos de um doador alogênico contra os tecidos de um receptor imunocomprometido.	6	0
Domínio	região de um peptídeo que tem uma estrutura terciária coerente. Tanto as imunoglobulinas como as moléculas do MHC de classe I ou II têm domínios.	6	0
EspecificidadeAnticorpo	Habilidade de distinguir dois diferentes epítopes	6	0
Exon	Segmento de genes codificando uma proteína.	6	0
FatorDeNecroseTumoral	Citocina liberada por macrófagos ativados que está estruturalmente relacionada com a linfotoxina liberada por células T ativadas.	4	2
FatorInibidorDa MigraçãoDeMacrófagos	Grupo de peptídeos produzidos por linfócitos capazes de inibir a migração de macrófagos.	6	0
Fc	Porção do anticorpo responsável pela ligação do anticorpo aos receptores nas células e pela liberação do componente C1q do complemento à molécula de anticorpo.	6	0
Fenótipo	Características expressas do genótipo de um indivíduo.	6	0
Fluoresceína	É um xanteno, uma classe de compostos largamente utilizados como corantes, recebeu este nome em função da coloração fluorescente amarelo-esverdeada que apresenta em solução alcalina, também conhecida como uranina.	6	0
FragmentoFab	Porção (fração) da molécula de anticorpo que contém o sítio de combinação do antígeno, possui uma cadeia leve e parte de uma cadeia pesada, obtido por digestão enzimática.	6	0
Genoma	O material genético total contido dentro da célula.	6	0
Genótipo	Material genético herdado dos pais. Nem todo ele é necessariamente expresso no indivíduo.	4	2
Haplótipo	Grupo de determinantes genéticos localizado num mesmo cromossomo.	6	0
Hapteno	Pequena molécula que pode agir como epitopo, mas incapaz de induzir resposta por si própria.	6	0

Termo	Definição	"Concordo"	"Não concordo"
Hibridoma	Linhagens celulares criadas in vitro pela fusão de diferentes tipos celulares, em geral linfócitos, um dos quais é uma célula tumoral.	5	1
Histamina	Uma das principais aminas vasoativas, liberada a partir de mastócitos e basófilos.	6	0
Histocompatibilidade	Literalmente significa tecido compatível. Utilizada para determinar se um tecido ou órgão transplantado (por exemplo, transplante de medula óssea ou de rim) será aceito pelo receptor. A histocompatibilidade é determinada pelas moléculas do complexo de histocompatibilidade principal. Capacidade de aceitar transplantes entre indivíduos.	5	1
HLAA	Genes que codificam as cadeias alfa dos antígenos da classe I	6	0
HLAB	Genes que codificam as cadeias alfa dos antígenos da classe I	6	0
HLAC	Genes que codificam as cadeias alfa dos antígenos da classe I	6	0
HLADP	Genes que codificam as cadeias alfa ou beta dos antígenos da classe II	4	2
HLADQ	Genes que codificam as cadeias alfa ou beta dos antígenos da classe II	6	0
HLADRB	Genes que codificam as cadeias alfa ou beta dos antígenos da classe II	6	0
Homólogo	De mesma espécie.	6	0
Humoral	Pertencente aos fluidos extracelulares, incluindo soro e linfa.	6	0
Imunidade Mediada Por Célula	Quando o ataque às células infectadas é feito por células e não por anticorpos. Células de defesa (linfócitos T8 e linfócitos NK) que possuem defesa citotóxica atacam e destroem as células não reconhecidas.	6	0
Imunocomplexo	Taxa de ligação entre o anticorpo e o antígeno. Produto de uma reação antígeno-anticorpo, que também pode conter componentes do sistema complemento.	6	0
Imunogenética	Ramo da pesquisa médica que explora a relação entre o sistema imune e a genética	4	2
Interleucina	Grupo de citocinas envolvidas na sinalização entre as células do sistema imune. A interleucina-2, pode ser benéfica no tratamento do melanoma maligno e do câncer de rim, embora seu uso produza efeitos adversos	6	0
Intron	Segmento gênico entre os exons que não codifica proteína.	6	0
Isotipo	Refere-se à variação genética dentro de uma família de proteínas ou peptídeos de forma que todos os membros da espécie terão cada isotipo da família representado no seu genoma (ex., as classes de imunoglobulinas). Variabilidade antigênica entre proteínas relacionadas, encontradas em todos animais da mesma espécie. Pôr exemplo, as diferenças antigênicas entre subclasses de imunoglobulinas são isotípicas.	6	0
Loco	Posição num cromossomo na qual determinado gene é encontrado.	6	0
Marcador De Superfície CD19	Marcador de superfície do linfócito B	6	0
Marcador De Superfície CD20	Marcador de superfície do linfócito B	5	1
Marcador De Superfície CD3	Marcador de superfície do linfócito T	6	0

Termo	Definição	"Concordo"	"Não concordo"
MarcadorDeSuperfície CD52	Marcador de superfície de timócitos, linfócitos T e B	6	0
MaturaçãoDaAfinidade	É um aumento da afinidade média dos anticorpos, visto durante uma resposta secundária.	4	2
MICA	Molécula de cadeia A relacionada ao CPH de Classe I	6	0
MicroscópioDe Fluorescência	Microscópio com uma fonte luminosa geradora de raios ultravioleta e filtros dos quais um fica entre a fonte luminosa e o objeto, com finalidade de permitir a passagem exclusiva da radiação ultravioleta a incidir sobre o objeto, e outro entre o objeto e o olho do observador	6	0
Molécula IgA	Anticorpo que tem um papel importante na defesa do corpo contra a invasão de microrganismos através das superfícies revestidas por membrana mucosa. A IgA é encontrada no sangue e em secreções como as do trato gastrointestinal, do nariz, dos olhos, dos pulmões e no leite materno	6	0
Molécula IgD	Anticorpo presente em quantidades muito pequenas no sangue circulante. A sua função não é totalmente conhecida	6	0
Molécula IgE	Anticorpo que causa reações alérgicas agudas. Neste aspecto, a IgE é a única classe de anticorpo que aparentemente faz mais mal que bem. Contudo, a IgE pode ser importante no combate às infecções parasitárias, como a oncocercose e a esquistossomose, as quais são comuns nos países em desenvolvimento	6	0
Molécula IgG	Anticorpo mais prevalente, é produzido após a exposição subsequente a um antígeno. A resposta de anticorpos secundária é mais rápida e mais abundante que a resposta primária. A IgG está presente tanto no sangue como nos tecidos. Trata-se do único anticorpo que é transferido através da placenta, da mãe para o feto. A IgG materna protege o feto e o recém nascido até que o sistema imune do bebê possa produzir seus próprios anticorpos	6	0
Molécula IgM	Anticorpo produzido após a exposição inicial a um antígeno. A IgM é abundante no sangue, mas normalmente não se encontra presente nos órgãos ou nos tecidos	6	0
Moléculas de classe do MHC	Principais proteínas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC).	6	0
Monoclonal	Derivado de um único clone. Exemplo anticorpos monoclonais que são produzidos por um só clone, e são homogêneos.	6	0
Necrose	É a morte de células ou tecidos devido a distúrbios físico ou químicos. Oposto à apoptose que é a morte celular programada. A necrose deixa debris celulares que precisam ser removidos pelos fagócitos, enquanto a apoptose não precisa.	6	0
NomenclaturaHLA	Código de 4 dígitos que distingue os alelos que diferem ao nível das proteínas codificadas. A utilização de um asterisco depois da designação do locus permitiu distinguir a caracterização alélica por métodos moleculares da caracterização por métodos sorológicos	6	0
Paciente	Pessoa que acometida da necessidade de um transplante de órgão sólido para manter-se viva ou com uma melhor qualidade de vida e consulta o médico ou profissional da área.	4	2
Paratopo	Parte do anticorpo localizada nas regiões hipervariáveis, que faz contato com o determinante antigênico.	6	0

Termo	Definição	"Concordo"	"Não concordo"
Plasmócito	Célula B produtora de anticorpo que atingiu seu estágio final de diferenciação celular.	6	0
Policlonal	Termo que descreve produtos originários de clones distintos de células.	6	0
Polpa branca	Componente linfóide do baço, consistindo de tecido linfóide periarteriolar e células apresentadoras de antígeno.	5	1
Polpa vermelha	Área não-linfóide do baço na qual as hemáceas são destruídas.	6	0
Prevalência	Porcentagem de indivíduos infectados em uma população	5	1
Prostaglandinas	Derivados farmacologicamente ativos do ácido aracônico. São capazes de modular a mobilidade celular e resposta imune.	6	0
Quimerismo	Coexistência de células de diferentes origens genéticas, num mesmo indivíduo.	4	2
Quimiocina	Uma família de citocinas, produzidas por uma variedade de tipos celulares (principalmente monócitos, macrófagos e células endoteliais), que têm um papel crucial em atrair tipos celulares específicos para o sítio de lesão tecidual ou inflamação.	6	0
Receptor	Molécula localizada sobre a superfície celular ou no citoplasma que se encaixa numa outra molécula, como um sistema de chave e fechadura.	6	0
ReceptorDeCélulaT	É o receptor das células T, consistindo de um dímero $\alpha/\beta$ ou $\alpha/\alpha$ , associados com o complexo molecular CD3.	6	0
Recombinação	Processo pelo qual a informação genética é rearranjada durante a meiose. Este processo também ocorre durante rearranjos somáticos do DNA na formação de genes codificadores das moléculas de anticorpo e receptores de células T.	6	0
Região Constante	Porções relativamente invariáveis das cadeias pesadas e leves das imunoglobulinas e do TCR (CR1, CR2, CR3). Receptores para os fragmentos ativados de C3.	6	0
RegiãoHipervariável	As regiões mais variáveis dos domínios V da imunoglobulina e das cadeias de receptor de linfócitos T. Estas regiões estão incrustadas na porção distal da região V e contribuem para o sítio de ligação ao antígeno.	6	0
RejeiçãoAcelerada DoEnxerto	Desenvolvimento lento de uma rejeição hiperaguda. Esse tipo de rejeição ocorre geralmente entre dois e cinco dias pós-transplante, tendo como motivo provável, anticorpos pré-formados de baixo - título, ou não fixarem complemento.	6	0
Respostaimune	A resposta a um antígeno pelos componentes do sistema imune, sejam células ou anticorpos	6	0
RespostaPrimária	Resposta imune, celular ou humoral, que se segue ao encontro inicial com um antígeno.	6	0
RespostaSecundária	Resposta imune que segue um segundo encontro ou subsequente encontro com um antígeno particular.	6	0
SeleçãoClonal	É a base da ativação de linfócitos, através da qual o antígeno estimula seletivamente somente as células que expressam receptores para este antígeno.	6	0
Selectinas	Grupo de moléculas de adesão de leucócitos e células endoteliais que se ligam a açúcares de algumas glicoproteínas (mucinas).	6	0

Termo	Definição	"Concordo"	"Não concordo"
Sepsis	É a infecção da corrente sanguínea É uma condição muito séria e é frequentemente fatal. A infecção do sangue com bactérias Gram(-) leva ao choque séptico pela liberação excessiva da citocina Fator e Necrose Tumoral.	4	2
SequenciaçãoNucleotídica	Método molecular que permite a identificação direta de novos alelos. Esta técnica desenvolve-se com a amplificação por PCR dos fragmentos contendo os exons polimórficos a sequenciar	6	0
Serotonina	É a principal amina vasoativa encontrada nos grânulos de mastócitos.	6	0
SistemaComplemento	Compreende mais de 18 proteínas. Essas proteínas atuam em cascata, com uma proteína ativando a proteína seguinte. Pode ser ativado por via alternativa, é ativada por certos produtos microbianos ou antígenos, ou via clássica, é ativada por anticorpos específicos ligados a seus antígenos. Atua para destruir substâncias estranhas, seja diretamente ou em conjunto com outros componentes do sistema imune	6	0
SítioDeLigação	Superfície da molécula do anticorpo que faz contato físico com o antígeno. Esses sítios constituem-se de seis alças hipervariáveis, três da região variável de cadeia leve e três da região variável da cadeia pesada.	4	2
Superantígeno	São moléculas que estimulam um grupo de células T pela ligação a moléculas do MHC e domínios Va do TCR, estimulando a ativação de células T expressando segmentos gênicos Va específicos.	6	0
TecidoLinfóidePrimário	Órgãos linfóides nos quais os linfócitos completam sua fase inicial de maturação. Incluem fígado fetal, timo, e medula óssea.	6	0
TécnicaDeImunoensaio EnzimaMultiplicada	A reação ocorre em meio líquido homogêneo e a separação entre reagentes ligados e não ligados não é satisfeita	6	0
TipificaçãoAlelosHLA	Exame onde se determina os antígenos de histocompatibilidade mais semelhantes entre o doador e o receptor	6	0
TipificaçãoMolecular	DNA obtido por PCR é digerido com enzimas de restrição específicas e o perfil dos fragmentos produzidos é analisado após separação por eletroforese	6	0
Tolerância	Estado de irresponsividade imunológica específica.	6	0
ViaAlternativaDoComplemento	Via de ativação do complemento envolvendo C3 e os fatores B, D, P, H e I, que interagem na vizinhança de uma superfície ativadora para formar uma C3-convertase da via alternativa.	6	0
ViaClássica DoComplemento	É a via pela qual complexos antígeno-anticorpo podem ativar o sistema do complemento, envolvendo C1, C2, C4 e gerando a C3-convertase da via clássica.	5	1
Xenogênico	Refere-se a diferenças antigênicas entre as espécies (heterólogo).	6	0