

**TÉO MASSIGNAN RUIZ**

**A ESTRUTURA ORGANIZACIONAL DO REGISTRO BRASILEIRO DE  
DOADORES VOLUNTÁRIOS DE MEDULA ÓSSEA (REDOME) E O PERFIL  
HLA DE DOADORES VOLUNTÁRIOS DE CURITIBA**

**Projeto de Monografia de conclusão de curso apresentado à Coordenação do Curso de Ciências Biológicas, a ser desenvolvida no Laboratório de Imunogenética e Histocompatibilidade do Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná, no primeiro semestre de 2004, sob a orientação da Profª Maria da Graça Bicalho.**

**CURITIBA  
2004**

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que foram importantes para a minha formação acadêmica, espero que não esqueça de ninguém.

Primeiramente meus amigos que estiveram presentes nesses anos todos da Universidade. Ana Paula, Sibelle, Viviane, Edílson, Fabio, Peter, Diego da bio e meus amigos de fora que sempre foram muito importantes para mim, em tudo.

Toda equipe do LIGH que está comigo desde meu primeiro ano, os que passaram e os que ficaram. Não vou citar nomes para não cometer nenhuma injustiça, mas em especial queria agradecer a Sônia, por toda sua atenção em me ensinar e ajudar. Mas todos foram importantes.

Agradeço a Rosane da coordenação, ou só Rô. Obrigado pela sua paciência e dedicação com todos os alunos.

Os professores que passaram pela minha formação e que realmente me ensinaram. Que têm um trabalho sério, gostam do que fazem e se importam com a formação acadêmica de seus alunos. Marco Randi, Marcelo Aranha, Erasto, Maria Luiza, Karam, Emigdio, Maurício e Araci. Obrigado.

Em especial, minha orientadora e professora Maria da Graça, ou só Graça. Não é só porque ela é minha orientadora, mas por esses quase 4 anos que sempre me atendeu, me incentivou, esclareceu dúvidas, me ensinou e me deu várias oportunidades para crescer e aprender, que acredito que aproveitei o máximo que pude. Todos os orientadores deveriam fazer isso e ser mais que orientadores, e tenho muita sorte de estar “fora do padrão”. Graça, obrigado por tudo!

Minha família, por motivos óbvios. Não preciso citar aqui todos os motivos porque eles foram, são e sempre serão importantes. Mãe e Pai, obrigado especial, cada um pelos seus motivos individuais.

Meu filho, Vinícius, que me incentivou e me motivou a “correr atrás das coisas”. Sua simplicidade e alegria me enchem de vida! Obrigado!

Por último, minha mulher, companheira e cúmplice de tudo. Estrela, a esta devo agradecimentos em todos os campos de minha vida, sempre. Obrigado por existir.

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS .....	iii
LISTA DE TABELAS .....	iv
LISTA DE GRÁFICOS .....	v
RESUMO .....	vi
1 INTRODUÇÃO .....	2
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	4
2.1 A FORMAÇÃO DA POPULAÇÃO DE CURITIBA SEGUNDO M.M. ALBUQUERQUE .....	4
2.2 O CONCEITO GENÉTICO DE RAÇAS SEGUNDO NEWTON FREIRE-MAIA .....	7
2.3 O POLIMORFISMO DOS GENES HLA E SEU PAPEL EM ESTUDOS POPULACIONAIS .....	9
2.4 O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO) .....	10
3 OBJETIVOS .....	12
4 MATERIAS E MÉTODOS .....	12
4.1 COMPARAÇÃO DOS REGISTROS DE DOADORES .....	12
4.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	12
4.3 DESCRIÇÃO DA TÉCNICA DE TIPAGEM MOLECULAR DE BAIXA/MÉDIA RESOLUÇÃO HLA-A, -B E -DR E ALTA RESOLUÇÃO HLA-DRB1 .....	14
4.3.1 Extração do DNA Genômico .....	14
4.3.2 A Tipagem Molecular Propriamente Dita .....	14
4.3.3 Controle da Amplificação .....	15
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS .....	15
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	16
6 CONCLUSÃO .....	32
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	36
APÊNDICES E ANEXOS .....	40

## **LISTA DE SIGLAS**

ABRALE	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LEUCEMIA
CET	CENTRAL ESTADUAL DE TRANSPLANTE
CRIR	CAITLIN RAYMOND INTERNATIONAL REGISTRY
DO	DENSITOMETRIA ÓTICA
EM	MAXIMIZAÇÃO DA EXPECTATIVA
ENE	ETNIA NÃO ESPECIFICADA
GvHD	DOENÇA DO EXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO
HEMEPAR	CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ
HLA	ANTÍGENOS LEUCOCITÁRIOS HUMANOS
INCA	INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER
LIGH	LABORATÓRIO DE IMUNOGENÉTICA E HISTOCOMPATIBILIDADE
MHC	COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE
NMDP	NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM
PBSC	CÉLULAS TRONCO DE SANGUE PERIFÉRICO
PCR-SSP	REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE PRIMER SEQUÊNCIA ESPECÍFICA
REDOME	REGISTRO BRASILEIRO DE DOADORES VOLUNTÁRIOS DE MEDULA ÓSSEA
RPM	ROTAÇÕES POR MINUTO
SCID	IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE
STAR	SISTEMA DE REGISTRO E BUSCA
TBE	TRIS ÁCIDO BÓRICO EDTA
TMO	TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA
UFPR	UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
USP	UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SÃO PAULO

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	NÚMERO DE ALELOS E ESPECIFICIDADES SOROLÓGICAS RECONHECIDOS PARA HLA-A, HLA-B E HLA-DRB1 ATÉ MAIO DE 2004 .....	24
TABELA 2	FREQÜÊNCIAS ALÉLICAS E FENOTÍPICAS DA AMOSTRA TOTAL (n = 3500).....	25
TABELA 3	OS 20 (VINTE) HAPLÓTIPOS MAIS FREQUENTES NA AMOSTRA TOTAL (n = 3500) E SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS NOS OUTROS GRUPOS .....	27
TABELA 4	GRUPOS ALÉLICOS MAIS FREQUENTES NO GRUPO ENE (ETNIA NÃO ESPECIFICADA, n = 110) .....	27
TABELA 5	OS TRÊS GRUPOS ALÉLICOS MAIS FREQUENTES ENTRE OS 71 DOADORES DE ALTA RESOLUÇÃO .....	28

## **LISTA DE GRÁFICOS**

GRÁFICO 1 OS 5 (CINCO) GRUPOS ALÉLICOS HLA-A, HLA-B E HLA-DRB1 MAIS FREQUENTES NA AMOSTRA TOTAL (n = 3500) .....	28
GRÁFICO 2 AS ETNIAS ENTRE A AMOSTRA DO LIGH (n = 6471).....	29
GRÁFICO 3 PROPORÇÃO SEXUAL DA AMOSTRA DO LIGH (n = 6471).....	29
GRÁFICO 4 FUMANTES E NÃO FUMANTES NA AMOSTRA DO LIGH (n = 6471).....	30
GRÁFICO 5 FAIXA ETÁRIA DA AMOSTRA DO LIGH (n = 6471).....	30

## RESUMO

Para portadores de doenças como leucemias e anemias aplásticas, o TMO se torna a única forma de tratamento quando outras alternativas não apresentaram sucesso. A histocompatibilidade entre doador e receptor é, entre outros fatores, um fator crucial para o sucesso do transplante. Muitos pacientes não encontram o doador ideal na família, e para estes a busca pelo doador HLA compatível nos registros de doadores voluntários de medula óssea é a última alternativa. Considerando a grande variabilidade alélica dos genes HLA, as chances de sucesso na busca por um doador não relacionado não aparentado são muito pequenas. A ampliação dos cadastros nacionais contendo estes doadores se torna, então, essencial, por aumentar as chances de se encontrar o doador ideal além de reduzir custos relacionados à uma possível busca internacional para o paciente que não encontrou doador na família. Esta pesquisa teve como objetivo conhecer e avaliar a estrutura do REDOME, caracterizar a variabilidade HLA de doadores voluntários de medula de Curitiba cadastrados no HEMEPAR e outros dados populacionais. A ocorrência dos antígenos HLA difere entre grupos étnicos, sendo alguns tipos comuns na população como um todo e outros restritos ou ausentes em certas populações. As frequências foram estimadas a partir da tipagem HLA (baixa/média e alta resolução) realizada no LIGH do Departamento de Genética da UFPR, através da técnica PCR-SSP (kits One Lambda SSPABDRX e SSP2H). A pesquisa sobre a estrutura do REDOME fundamentou-se nas leis vigentes e comparada com o National Marrow Donor Program (NMDP) dos Estados Unidos. As leis federais que regulamentam as atividades do REDOME colocam esse órgão como um grande centralizador dos registros de doadores voluntários do país, ao contrário do que ocorre com o NMDP, que praticamente engloba todas as atividades do TMO em todos os seus segmentos. Para baixa/média resolução os grupos alélicos *HLA-A\*02* (0,228), *-B\*35* (0,112) e *-DR\*11* (0,125), os fenótipos *HLA-A02* (0,455), *-B35* (0,225) e *-DR11* (0,25), e o haplótipo *HLA-A\*01-B\*08-DR\*03* (0,024) foram os mais frequentes, concordando com nossos estudos anteriores. Para alta resolução o alelo *HLA-DRB1\*0301* (0,183) foi o mais frequente. A maior ou menor chance dos pacientes que aguardam um transplante de medula óssea encontrarem um doador compatível não depende somente da frequência de seu tipo HLA na população, mas também se o seu doador HLA específico está ou não cadastrado no REDOME. Por esse motivo, o incentivo à doação voluntária visando aumentar os cadastros nacionais é fundamental uma vez que permite um conhecimento mais realista da distribuição dos alelos HLA em nossa população e aumenta as chances de sucesso na busca por um doador não relacionado. Para gerir todos os ramos do TMO, é fundamental que o REDOME tenha uma organização que suporte todo o registro e que seja possível um controle maior de todas as etapas que envolvem o TMO o que refletirá em uma maior agilidade e uma melhor qualidade no tratamento dos pacientes em lista de espera.

PALAVRAS CHAVE: REDOME, HLA, TMO, POLIMORFISMO

## 1 INTRODUÇÃO

O Transplante de Medula Óssea (TMO) é uma terapia especial para tratar pacientes com anormalidades nas células da medula óssea para os quais todas as alternativas terapêuticas foram consideradas e excluídas. Dentre essas doenças podemos citar as leucemias e as anemias aplásticas. Para que o transplante seja bem sucedido, é necessário, entre outros fatores, que haja histocompatibilidade para moléculas codificadas por genes do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC), em humanos HLA (Antígenos Leucocitários Humanos), entre doador e paciente para evitar ou minimizar ao máximo a rejeição do enxerto através de uma resposta imunológica, assim como a doença do enxerto contra o hospedeiro (GvHD) e outras complicações pós-transplantes oriundas de uma possível incompatibilidade HLA. Apesar do domínio técnico-cirúrgico e do surgimento de drogas imunossupressoras cada vez mais eficazes, que reduzem os episódios de rejeição, a compatibilidade HLA é ainda um fator indispensável para o sucesso do tratamento.

O Sistema Gênico HLA é responsável pela imunomodulação da resposta imune além de sua importante atuação em ligar e apresentar peptídeos à célula T, e por essas funções são importantes no contexto dos transplantes e em especial do TMO.

Devido ao seu alto grau de polialelismo e polimorfismo, os genes HLA se constituem em excelentes marcadores da individualidade biológica e por essa razão têm sido muito utilizados em estudos populacionais que pretendem caracterizar as particularidades genéticas das populações. Até maio de 2004, foram identificados **309** alelos para HLA-A, **563** para HLA-B e **368** para HLA-DRB1 (Tabela 1). Um número crescente de alelos tem sido constantemente caracterizado, e as informações atualizadas podem ser obtidas em fontes específicas como por exemplo no site <http://www.ebi.ac.uk//imgt/hla/stats.html>. Estes três genes têm sido investigados no contexto dos transplantes, porém existem outros genes do Sistema HLA (p.ex. HLA-C, HLA-DQB1 entre outros) cuja compatibilidade entre doador e receptor têm sido também avaliada.

A ocorrência de antígenos/alelos HLA é diferente entre as populações. Alguns tipos são comuns em todas as populações e outros são restritos ou simplesmente ausentes em determinadas populações. A variação das frequências alélicas observada nas populações pode, entre outros, ser um importante instrumento de estudo de relações históricas entre as populações do mundo (PRADO, 1999). Os dados HLA relacionados à populações brasileiras são em sua grande maioria obtidos de estudos de associação entre o HLA e a susceptibilidade à doenças através de técnicas sorológicas. Informações adicionais também foram obtidas de estudos para investigação de paternidade.

Para a realização do TMO é necessário que o doador seja HLA idêntico ao paciente. Tal critério somado ao monitoramento de outros fatores minimiza o processo de rejeição das células transplantadas. Dentro da própria família a chance de se encontrar esse doador HLA idêntico é de 25% entre os irmãos, podendo chegar a 30% quando se avalia outros membros da família (tios, primos, etc.). Quando não se encontra o doador dentro da própria família, a busca por doadores voluntários não relacionados cadastrados em um Registro Nacional de Doadores tem sido a estratégia mais adotada. Porém, a chance de sucesso na busca pelo doador ideal, face às peculiaridades do Sistema HLA, cai drasticamente. Por esse motivo a caracterização da população de doadores é fundamental para o sucesso da busca do paciente pelo seu tipo HLA idêntico.

O pequeno número de doadores cadastrados no registro nacional (aproximadamente 55 mil), comparado com os registros estrangeiros (por exemplo o NMDP, Estados Unidos, com mais de 5 milhões de doadores), dificulta a busca de um doador não relacionado. Nos Estados Unidos, o NMDP proporciona boas chances de sucesso na busca do doador compatível para os pacientes que aguardam um transplante. Comparar os registros internacionais com o nacional pode ser uma importante ferramenta para entender alguns problemas brasileiros relacionados ao registro nacional.

Não há nenhum estudo ainda disponível sobre a estrutura do Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME). Nesse contexto a compreensão da estrutura do REDOME, sua interação com as diferentes instituições, nacionais e internacionais, a competência institucional, a legislação que norteia as atividades de cada

um desses segmentos e a caracterização epidemiológica e HLA da população de doadores de Curitiba, serão objeto de estudo da presente monografia.

A análise ampla da amostra de doadores e como seus dados estão organizados no REDOME é indispensável para auxiliar na resolução dos problemas que enfrentamos em nosso país com relação ao TMO, fatalmente caracterizando uma situação dramática para maioria dos pacientes brasileiros que não encontram doador compatível na família.

Aliado a comparação entre os registros de doadores voluntário de medula óssea, o estudo de frequências HLA fornecerá subsídios para a organização de um banco de dados contendo informações sobre a variabilidade dos genes HLA dos doadores voluntários de Curitiba. Essas informações são esclarecedoras e sugestivas das reais chances de um paciente encontrar um doador HLA idêntico não relacionado. A análise de amostragens populacionais com um grande número de indivíduos fornece uma visão mais ampla e realista da variabilidade HLA em nossa população, em particular entre os doadores voluntários de medula óssea, o que interessa sobretudo ao REDOME.

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 A Formação da População Curitibana segundo M. M. Albuquerque**

Curitiba surgiu dos garimpos do sertão da Ribeira (via Assungui) e da Serra do Mar. Mineradores formavam pequenos arraiais, como o Arraial Queimado do Atuba. O nome Curitiba foi dado pelo fundador Eleodoro Ébano Pereira, e significa grandes quantidades de pinhão. Admite-se que os primeiros a chegarem em Curitiba foram mineradores de ouro vindos do Vale do Ribeira ou de Paranaguá.

A província do Paraná seguiu a política nacional de incentivo à imigração e com isso vários imigrantes vieram para Curitiba entre 1800 e 1850. Alemães, italianos e poloneses estão entre os principais imigrantes de Curitiba. Além desses vieram também ucranianos, franceses e alguns portugueses. Cada colônia se destacava em determinada

atividade dentro da cidade. Todo o processo de fixação dos mesmos se deu de maneira bem diferente na cidade.

Mesmo seguindo a política nacional de imigração (Lei Orçamentária nº514, de 28 de outubro de 1848), os governantes da recém criada Província do Paraná tinham a preocupação de promover uma política imigratória que se adequasse às condições específicas da província. Nesse sentido, os imigrantes se destinaram muito mais à criação de uma agricultura de abastecimento (uma vez que havia um problema de escassez e carestia dos produtos agrícolas), e não a suprir a carência de mão-de-obra na lavoura de exportação, como ocorrera em outras regiões do Império. Portanto, com esse objetivo de introduzir o trabalhador, o técnico e o agricultor no Paraná, os interesses da província em promover a imigração foram reafirmados por Zacarias de Goes e Vasconcelos. Administrativamente, foi ele o primeiro a imprimir um processo de colonização estrangeira no Paraná. Foram instalados, porém, antes da administração de Zacarias, três núcleos coloniais, que faziam parte do programa de colonização do Governo Imperial, com a finalidade de ocupar vazios demográficos.

Mesmo a área do planalto de Curitiba estando à margem deste processo colonizador, houve, espontaneamente, um movimento posterior de reimigração que alterou a constituição da população curitibana, provenientes principalmente do litoral e do sudeste do país. Nas décadas de 1830 e 1850, colonos das colônias Rio Negro (Paraná) e Dona Francisca (Santa Catarina) localizaram-se em pequenas chácaras nos arredores de Curitiba, principalmente na porção norte.

A segunda década após a criação da província foi a fase mais significativa da colonização, tendo em vista que de 1868 a 1878 foram instalados cerca de 60 núcleos coloniais, resultantes de iniciativas oficiais e privadas.

A colonização da região de Curitiba atraiu, também, reimigrantes do litoral e dos Campos Gerais, devido aos resultados satisfatórios observados nos núcleos coloniais instalados. Parte destes reimigrantes se fixaram nas colônias já existentes, e os outros em novos núcleos criados para este fim.

Com os registros de batismo, casamento e óbito da Paróquia de Nossa Senhora da Luz de Curitiba, foi possível conhecer o país de origem dos imigrantes, proporção entre os sexos, e outros dados que tornaram possível a análise do fenômeno migratório na formação da população curitibana. O aumento dos índices citados a pouco ilustram as transformações demográficas que ocorreram em Curitiba em virtude do processo de imigração. Outros fatores relacionados a este processo são a diversificação da produção, o desenvolvimento do comércio, a renovação do meio rural, entre outros.

As atividades dos imigrantes em Curitiba revolucionaram vários aspectos da sociedade, desde a atividade agrícola e industrial até a cultura e a estética da cidade. Portanto, podemos dizer que o imigrante foi um elemento de modernização, não somente pelas contribuições no desenvolvimento econômico-social, mas principalmente como fator de transformação da composição e distribuição populacional, interferindo na dinâmica estrutural demográfica da população.

A exemplo da província de São Paulo, o Paraná objetivava a expansão de sua economia regional, e desenvolveu a imigração em função da necessidade do trabalho agrícola, aproveitando o trabalho livre do estrangeiro para substituir o escravo negro na economia cafeeira, que se encontrava em pleno desenvolvimento. Como no Paraná a presença do escravo no quadro econômico era pequena, o regime da escravatura não prejudicou o movimento migratório, diferentemente do que ocorrera em outras regiões do Brasil.

O sistema de colonização propriamente dito ocorreu no Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, bem como a imigração. Esta última ocorreu principalmente em São Paulo, sendo atraída não somente pela atividade cafeeira, mas também pelas atividades urbanas e industriais. Em Curitiba, como em São Paulo, os grupos instalados nos arredores da cidade e em outras vizinhanças transformaram-se posteriormente em bairros da capital, incorporando-se à sua vida urbana. Essa característica, porém, foi menos importante na capital paulista.

## 2.2 O Conceito Genético de Raças segundo Newton Freire-Maia

Raças são populações mais ou menos isoladas, que diferem de outras populações da mesma espécie, pela frequência de características hereditárias (FREIRE-MAIA, 1979).

Analisando esta definição, entende-se que um conjunto de indivíduos que ocupa uma certa área e ali se reproduz só constituirão raças distintas se houver isolamento entre elas (conceito genético de populações). As diferenças genéticas que surgem em uma podem ou não passar gradativamente para a outra. Caso isso ocorra, observa-se inicialmente um gradiente de mistura populacional e posteriormente uma população única. Estas diferem entre si e constituem uma categoria sistemática sub-específica, por isso, por definição, podem se intercruzar e produzir descendentes férteis e normais. Quando esse fato não ocorrer por impedimento biológico ou por não produzirem descendentes férteis, passam a ser consideradas espécies diferentes. Portanto, o que define uma raça é a frequência dos traços genéticos, e tal definição nada tem a ver com cultura ou religião. Na espécie humana o eventual fenômeno de fusão de duas raças é retardado por fatores de isolamento de ordem social.

Os conceitos acima decorrem do fato de a espécie humana ser politípica, ou seja, subdividida em populações geneticamente diferentes, e polimorfa, cada uma das populações têm uma alta taxa de heterogeneidade. Portanto, tanto diferem duas populações como dois indivíduos da mesma população.

As raças, por sua vez, podem ser classificadas como maiores e menores. Por exemplo o negro, o branco e o índio formam raças maiores porque englobam inúmeras sub-populações que diferem, em maior ou menor grau, geneticamente, sendo estas últimas as raças menores. Sob o ponto de vista estritamente científico não existe uma raça pura, pois no próprio conceito de raça já está incluída a idéia de heterogeneidade genética. Dizer que uma raça é “pura” é, na prática, simplesmente dizer que ela é menos heterozigota que as outras.

Essa “impureza” das raças é considerada saudável, e pode ser observada no princípio de Wahlund, que nos permite concluir que a miscigenação entre as raças pode baixar a frequência de doenças e distúrbios hereditários resultados dos genes recessivos.

Mesmo todas as raças sendo constituídas do mesmo material genético, há a atuação de quatro fatores básicos que promovem a grande diversidade dentro e entre as raças.

O primeiro fator, a mutação, é essencial para a evolução, pois é através dela que ocorre a heterogeneidade e conseqüentemente a diversificação.

O conceito básico de seleção natural é que, dependendo das condições ambientais impostas a uma determinada população, algumas mutações são mais vantajosas, possibilitando aos seus portadores maiores chances de adaptação. Essas combinações genéticas vantajosas vão, portanto, aumentar de frequência.

Pequenas populações podem ter suas frequências gênicas alteradas pelo acaso, e quando aumenta o contingente demográfico essas frequências modificadas podem permanecer diferentes, e ser fonte de variabilidade interpopulacional. Este fenômeno é a deriva genética. No entanto, em populações pequenas a deriva pode atuar de maneira muito mais significativas, alterando consideravelmente as frequências gênicas.

O último fator é o próprio fluxo gênico e miscigenação entre as raças, que pode ser estabelecido por migração de um determinado grupo de uma população que deve ter frequências gênicas diferentes da população de origem para que o fluxo possa ser estabelecido. Caso isso não ocorra, apesar da imigração, não ocorrerá fluxo gênico e nem miscigenação.

A mutação cria as condições de heterogeneidade e os outros três fatores distribuem os genes entre as diferentes raças. Portanto, as diferenças entre as raças são apenas quantitativas: em uma raça predominam certos genes que são raros na outra.

Dizer que os brasileiros são descendentes de índios, brancos e negros é no mínimo incompleto. Na verdade somos oriundos de dezenas ou centenas de raças ameríndias, européias, africanas e asiáticas. E essas raças resultaram da miscigenação de várias outras, dentro de seus respectivos períodos formativos.

### 2.3 O Polimorfismo dos Genes HLA e seu Papel em Estudos Populacionais

Os genes HLA estão localizados dentro do MHC, e este ocupa um segmento de DNA de aproximadamente 4Mb no braço curto do cromossomo 6, na porção distal da região 6p21.3. Eles codificam as moléculas que são conhecidas como antígenos HLA, e estão localizadas nas membranas de todas as células nucleadas, com algumas exceções. De acordo com sua estrutura e função, os genes HLA são classificados em classe I e II.

Devido à proximidade dos genes de classe I e II, a combinação dos alelos de vários locos de um cromossomo é herdada em bloco, o qual é conhecido como haplótipo. Portanto, cada indivíduo possui dois haplótipos HLA, um proveniente de cada progenitor. A expressão dos produtos gênicos se dá de forma codominante. A recombinação entre os locos acontece com uma frequência entre 2% e 4%.

O Sistema Gênico HLA está entre os principais marcadores genéticos no estudo de populações humanas. Neste sistema estão os genes mais polimórficos e mais polialélicos conhecidos, onde se observa uma grande diferença de nucleotídeos entre alelos do mesmo locus, o que não ocorre em outros sistemas genéticos (KLEIN, TAKAHATA e AYALA, 1993).

Entre os loci HLA os mais investigados têm sido os de classe I (HLA-A, HLA-B e HLA-C) e os de classe II (HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DPA1, HLA-DPB1 e HLA-DRB1), onde também se observa um número expressivo de alelos para cada um desses genes. Por exemplo, HLA-DRB1 possui 368 alelos. Esse grande número de alelos não ocorre em uma mesma população ou grupo étnico, embora haja polimorfismo em quase todas as populações estudadas.

Polimorfismo é a existência de dois ou mais alelos em um gene no qual o alelo mais frequente não pode ter uma frequência superior a 99%. A distribuição das frequências dos alelos HLA é diferente em cada população. Certas variantes alélicas podem ser frequentes em uma população e raras ou ausentes em outra. A variação dessas frequências alélicas observadas intra e inter-populacionalmente fornece importantes

informações tanto sobre àquela determinada população quanto à relação entre populações distintas ao longo da história.

As informações de frequências alélicas ou antigênicas do sistema HLA em populações permitem realizar estimativas de distâncias genéticas e, conhecendo-se as populações que lhe deram origem, verificar a composição étnica e o grau de miscigenação de grupos mestiços (PRADO, 1999).

Entre algumas combinações de alelos (haplótipos) HLA ocorre um grande desequilíbrio de ligação (a frequência do haplótipo difere da esperada, que deveria ser o produto da frequência individual dos alelos). Esse fato pode estar relacionado à vantagem seletiva de um certo haplótipo (SCHWARTZ, 1991) ou à mistura de duas populações com frequências muito distintas de alelos em dois ou mais locus (MARTINEZ-LASO cols., 1995). Além disso, a causa do desequilíbrio de ligação pode ser pela origem relativamente recente de pelo menos um dos alelos que compõe o haplótipo, aliada à baixa taxa de recombinação entre os loci (PRADO, 1999).

#### 2.4 O Transplante de Medula Óssea (TMO)

A medula óssea é um tecido esponjoso encontrado dentro dos ossos. Na medula do quadril, esterno, espinha, costelas e crânio existem células precursoras ou células tronco, capazes de se diferenciar em tipos específicos de células sanguíneas (como linfócitos T e B, mastócitos, eritrócitos, plaquetas, etc.).

As células tronco são as mais importantes no TMO. Quando transplantadas, elas iniciam seu processo de diferenciação na medula óssea do receptor para formar as células sanguíneas necessárias para o restabelecimento de sua saúde.

O moderno TMO começou a ser difundido em 1968, quando alguns portadores de doença por imunodeficiência combinada grave (SCID), síndrome de Wiskott-Aldrich e leucemia avançada receberam infusões de medula de irmãos HLA idênticos. Observações anteriores em animais haviam mostrado que a compatibilidade MHC do doador e receptor reduzia a incidência de GvHD e melhorava as taxas de sobrevivência. Vários progressos

laboratoriais, como tipagens de histocompatibilidade e prevenção de GvHD, tomaram o transplante de medula óssea uma forma de tratamento para várias doenças hematológicas anteriormente fatais. Atualmente muitos pacientes sobrevivem por mais de duas décadas após o transplante.

Até pouco tempo atrás, a maioria dos doadores para transplante de medula óssea eram gêmeos idênticos (singênicos) ou indivíduos genotipicamente HLA-idênticos (alogenêicos). No entanto, somente 30% dos pacientes têm a chance de encontrar na família doador HLA idêntico. Esforços para utilizar a medula de parentes haplo-idênticos (partilham somente um haplótipo HLA) ou doadores não aparentados fenotipicamente tipados estão tendo cada vez mais sucesso.

Dependendo de quem é o doador, diferentes tipos de transplantes podem ser realizados. No transplante autólogo o doador é o próprio paciente. Suas células tronco são retiradas do sangue periférico e/ou da medula e devolvidas ao paciente após intensivo tratamento. Um outro tipo de transplante, e mais comum, é o transplante alogênico HLA idêntico. É feito quando o doador compartilha os mesmos haplótipos do paciente, e, portanto, as células tronco podem ser transplantadas. Nesse caso o doador pode ser um parente, um gêmeo idêntico (transplante singênico) ou um doador não relacionado.

Como fonte alternativa de células hematopoiéticas tem sido investigado o transplante de sangue do cordão umbilical, no qual as células tronco são retiradas de um cordão umbilical logo após o nascimento. Esforços mundiais para se criar bancos de sangue de cordão umbilical estão sendo feitos para que mais pessoas possam utilizar esse tipo de transplante. Porém, ele ainda não é viável na maioria dos casos.

O NMDP possui informações de tipagens de mais de 5 milhões de doadores voluntários, e cerca de 50% dos portadores de leucemia crônica têm tido a chance de encontrar um doador apropriado através destes registros (STITES, 1997). No Brasil, a instituição que armazena os dados dos doadores é o REDOME, que atualmente conta com aproximadamente 55 mil registros.

### **3 OBJETIVOS**

- Buscar informações sobre a estrutura organizacional do REDOME bem como a sua relação com outras instituições dos outros segmentos do TMO (Hemocentros, Laboratórios de Histocompatibilidade, CET, etc.).
- Comparar o REDOME com o NMDP no que diz respeito à sua organização e estrutura.
- Caracterização e análise da amostra de doadores com ênfase nas frequências HLA, sexo, idade e outros dados relevantes.

### **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **4.1 COMPARAÇÃO DOS REGISTROS DE DOADORES**

Para a comparação com o REDOME será utilizado o registro dos Estados Unidos, o NMDP, que é o maior registro de doadores voluntários de medula óssea do mundo. Esse estudo será baseado na literatura disponível sobre o assunto e nas informações divulgadas nos sites oficiais do NMDP e do REDOME disponíveis na Internet, além de uma entrevista realizada com o Dr. Milton Artur Ruiz, chefe da unidade de transplante de medula óssea do Hospital de Base de São José do Rio Preto, São Paulo (apêndice 1). Todo estudo estará baseado na estrutura organizacional do REDOME incluindo sua legislação, organização interna, ligação com outras instituições associadas ao TMO, etc.

#### **4.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA**

Neste estudo analisamos três tipos de amostras. A primeira, referida como “amostra de baixa/média resolução”, consiste de 3500 doadores voluntários para

transplante de medula óssea para os quais foram realizados exames HLA de baixa/média resolução, critério exigido para o cadastro no REDOME. Esses doadores foram encaminhados pelo Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR). A segunda amostra, referida como “amostra de alta resolução” consiste de 71 doadores solicitados pelo REDOME para exame de alta resolução uma vez que o cadastro revelou compatibilidade com algum paciente do REDOME em lista de espera. A amostra de baixa/média resolução foi estratificada de acordo com seu grupo étnico em Caucásios (n = 2775), Orientais (n = 33), Negros (n = 77), Mulatos (n = 186) e Cafuzos (n = 319), restando ainda 110 indivíduos que não tinham grupo étnico especificado, sendo chamados de ENE (Etnia Não Especificada). Todos os doadores possuem um registro no HEMEPAR em que assinaram um termo de consentimento para a doação voluntária de amostras sanguíneas visando o cadastramento no REDOME.

As amostras de sangue foram encaminhadas para o Laboratório de Imunogenética e Histocompatibilidade (LIGH) do Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná, onde foram realizadas as tipagens HLA de classe I e II através do método PCR-SSP com os kits One Lambda SSPABDRX (baixa/média resolução) e SSP2H (alta resolução), exames que fazem parte da rotina do laboratório objetivando esse cadastramento no REDOME. O sangue era coletado principalmente no próprio HEMEPAR, onde o formulário de doação voluntária para o transplante de medula era preenchido. O banco de dados será organizado com o número de registro dos doadores no LIGH e o resultado das tipagens HLA.

O cadastro atual do LIGH conta com aproximadamente 11 mil registros de doadores voluntários de medula óssea, de onde foram utilizados os dados que se encontravam informatizados para constituir a terceira amostra, referida como “amostra do LIGH” (n = 6471). Essa amostra será analisada quanto ao sexo, idade, grupos raciais e número de fumantes, através do programa e banco de dados desenvolvido pelo próprio laboratório, a fim de se obter um panorama geral da população de doadores incluindo o máximo de informações possíveis. Esse programa organiza e calcula as frequências de todos os dados da ficha de doação voluntária.

Todas as informações serão extraídas a partir das tipagens HLA e das informações fornecidas pelos próprios doadores na ficha de doação voluntária (anexo 2).

### 4.3 DESCRIÇÃO DA TÉCNICA DE TIPAGEM MOLECULAR DE BAIXA/MÉDIA RESOLUÇÃO HLA-A, -B, -DR E ALTA RESOLUÇÃO HLA-DRB1

#### 4.3.1 Extração do DNA Genômico

Para realizar a tipagem molecular, inicialmente é preciso isolar os linfócitos das amostras de sangue, de onde será extraído o DNA. Nesse estudo foi utilizado o Buffy Coat (camada de linfócitos), obtido através da centrifugação da amostra a 2000 RPM (rotações por minuto) por 20 minutos. O DNA foi extraído pela técnica de Salting Out. Este DNA concentrado é homogeneizado e centrifugado 1 minuto a 3000 RPM, e depois colocado em tubos eppendorf com diluição de 1:100 em água mili-Q estéril. Após essa diluição ele é homogeneizado e centrifugado novamente, desta vez por 1 minuto a 4000 RPM. Ao final dessas etapas o DNA está pronto para a leitura da densidade ótica (DO), que fornecerá a pureza e a concentração.

#### 4.3.2 A Tipagem Molecular Propriamente Dita

O método PCR-SSP segue o princípio de que oligonucleotídeos iniciadores complementares são mais eficientemente utilizados em amplificar uma seqüência alvo do que os não complementares pela Taq polimerase recombinante. Os pares de oligonucleotídeos iniciadores são delineados para associar-se a um único alelo ou a um grupo de alelos.

Após a extração do DNA as etapas subseqüentes consistem basicamente de adição de reagentes que irão caracterizar e amplificar os alelos HLA do doador.

Através das medidas de DO obtidas, a solução de DNA é preparada para ser usada com o kit na concentração e volume adequados. O kit e a Taq-polimerase (enzima extraída de bactérias que suporta altas temperaturas) são retirados do freezer e serão

usados quando atingirem a temperatura ambiente. É acrescentado 1µl do diluente do DNA, no caso a água, na posição H1 da placa para controle negativo. Acrescenta-se 5,6µl da Taq-polimerase no tubo D-mix, que contém os oligonucleotídeos, e homogeneizado. Dessa mistura é retirado 9µl e colocado no controle negativo. Agora são acrescentados 111µl da solução de DNA no tubo de D-mix e novamente homogeneizado. Em cada tubo de reação do kit são colocados 10µl dessa mistura final, exceto no controle negativo.

Depois de certificados que os tubos estão com as tampas adequadas e bem vedados para evitar evaporação, o kit de reação é levado para a máquina de PCR, que já deve estar com o programa para esse kit previamente estabelecido, para a amplificação. Este processo leva cerca de 1 hora e 30 minutos.

#### 4.3.3 Controle da Amplificação

Depois de amplificado, é realizado uma eletroforese para visualização dos alelos que foram amplificados, ou seja, que estão presentes no doador. O gel utilizado é o de agarose a 2,5%. Cobrindo esse gel, é colocado tampão TBE 1x com brometo de etídeo. As amostras amplificadas são colocadas no mesmo com pipeta de ponteira multicanal. A eletroforese é realizada entre 140 e 150V de 3 a 5 minutos. Posteriormente à esse processo, o gel é colocado no transiluminador na própria cuba e fotografado, usando abertura 16 por 1 segundo. Com a foto em mãos, é possível visualizar as bandas amplificadas e chegar ao tipo HLA do paciente.

Essa técnica descrita é a utilizada na rotina do LIGH e também é recomendada pelo fornecedor dos kits.

#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

As frequências alélicas foram obtidas através da fórmula

$$f_{al} = n / 2N$$

onde  $f_{al}$  representa a frequência relativa e  $n$  a absoluta. O número de indivíduos da amostra é  $N$ . As frequências alélicas foram comparadas pelo método do  $\chi^2$  com o uso do programa VEROS (PROBST, 1999).

As frequências fenotípicas foram calculadas por contagem direta utilizando o método de GUO e THOMPSON conforme detalhado por SCHNEIDER et al. (2000), através do programa ARLEQUIN 2.0 (SCHNEIDER et al., 2000).

As frequências haplotípicas foram estimadas por um método de máxima verossimilhança empregando o algoritmo EM (maximização da expectativa - DEMPSTER et al., 1977; EXCOFFIER e SLATKIN, 1995) contido no programa ARLEQUIN 2.0 (SCHNEIDER et al., 2000).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Não existe nenhuma publicação sobre a estrutura organizacional do REDOME. Como visto na metodologia, os dados obtidos foram retirados da Internet, baseado principalmente nas legislações vigentes, e de uma entrevista realizada com o Dr. Milton Artur Ruiz (apêndice 1).

De acordo com as atribuições legais, cabe ao REDOME receber as informações referentes aos exames de histocompatibilidade dos doadores voluntários e mantê-las em sua sede oficial, localizada no Instituto Nacional do Câncer (INCA), do Ministério da Saúde, no Rio de Janeiro, segundo a Portaria nº 1.315 de 30 de novembro de 2000 (anexo 1). Porém, cabe às Secretarias de Saúde dos estados e do Distrito Federal, que tenham Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos instalada e em funcionamento, a organização dos fluxos de captação de doadores voluntários; organização do sistema de orientações aos candidatos; organização do encaminhamento desses candidatos ao Hemocentro mais próximo, previamente designado pela Secretaria de Saúde; organização e informação ao(s) Hemocentro(s) de grade de distribuição dos

exames de histocompatibilidade aos laboratórios devidamente cadastrados no SUS, classificados como de Tipo II, em conformidade com as Portarias GM/MS nº 1312 e 1313, ambas de 30 de novembro de 2000, de acordo com sua capacidade instalada contratada; recepção e envio ao REDOME dos exames realizados pelos laboratórios e as demais informações necessárias à implantação do cadastro, de acordo com o documento Termo de Consentimento/Autorização de Exames/Resultados de Exames; manutenção de arquivo contendo as informações repassadas ao REDOME.

Como se pode observar pela legislação vigente, o REDOME é somente o grande centralizador dos exames de histocompatibilidade dos doadores e o responsável por registrar os pacientes encaminhados pelas equipes médicas que não encontraram o doador compatível na família. Porém, cabe as Secretarias de Saúde todo o repasse, captação e distribuição de função para os Hemocentros e laboratórios cadastrados. A princípio, não cabe ao REDOME nenhum contato direto com os doadores e nem com os pacientes, somente os registros.

Aos Hemocentros, segundo a mesma portaria, cabe receber e orientar devidamente os doadores, receber o termo de consentimento do doador, coletar, processar e armazenar as amostras sanguíneas dos doadores, encaminhar as mesmas para os laboratórios de histocompatibilidade cadastrados pelo REDOME, e por último localizar o candidato caso este venha a ser selecionado pelo REDOME.

Aos laboratórios de histocompatibilidade cabe todo o processo de tipagem, armazenamento das amostras recebidas e dos resultados, e o encaminhamento dos mesmos diretamente para as Centrais de Notificação das Secretarias de Saúde, devidamente assinada pelo responsável técnico do laboratório.

Nessa estrutura relativamente simples, se baseia todo o cadastro de doadores voluntários de medula óssea do país. No caso do NMDP dos Estados Unidos, observamos uma divisão de tarefas mais clara e objetiva. Sua divisão estrutural em Centrais de Aférese, Centrais de Coleta, Bancos de Cordão Umbilical, Centrais de Doação, Laboratórios e Repositórios do NMDP, Grupos de Recrutamento e Centrais de Transplante do NMDP, englobam praticamente todas as atividades, desde a captação do

doador ao transplante não só de medula, mas também de células tronco em geral, diferentemente do que ocorre com o REDOME cuja estrutura é mais restrita quando comparado ao NMDP.

O funcionamento básico do NMDP pode ser resumido pelas atribuições de seus segmentos:

### CENTRAIS DE AFÉRESE

Estes centros coletam células tronco de sangue periférico (PBSC) para transplante. Estas são uma das fontes utilizadas para o transplante, sendo medula óssea e células do cordão umbilical outra fonte. A rede do NMDP possui mais de 80 Centros de Aférese pelo mundo.

Estes centros normalmente estão localizados dentro de uma Central de Doação do NMDP para agendar a coleta. Centros de Aférese trabalham junto com o departamento de busca e Centrais de Doação para agendar a coleta, sempre se preocupando com o bem estar do doador.

### CENTRAIS DE COLETA

Estes centros coletam medula óssea para transplante, que é uma das fontes de células tronco. A rede do NMDP possui mais de 100 unidades localizadas em hospitais espalhadas pelo mundo. A coleta é feita em local conveniente para o doador e as Centrais de Coleta trabalham junto com o departamento de busca e as Centrais de Doação do NMDP para agendar a coleta. Após a doação, a Central de Doação se compromete a acompanhar a recuperação do doador.

### BANCOS DE CORDÃO UMBILICAL

Estes bancos estimulam as mães para doar as células contidas no cordão umbilical de seu filho, que contém um grande número de células tronco. Este é um novo método de transplante que está sendo amplamente estudado. Os Bancos de Cordão Umbilical coletam, processam, testam e armazenam o sangue de cordão umbilical doado, que é

congelado (criopreservado) individualmente e posteriormente podem ser disponibilizados para o transplante. Por se tratar de uma nova estratégia, o número de bancos e a comunidade beneficiada ainda são limitadas.

### CENTRAIS DE DOAÇÃO

O NMDP mantém um registro de mais de 5 milhões de doadores, o maior e mais diversificado do mundo. Estes dados estão disponíveis para todo o mundo e a maioria foi recrutada por uma das 90 Centrais de Doação do NMDP. Estas centrais recrutam possíveis doadores de células tronco, informando sobre todo o processo de doação. A equipe das Centrais de Doação trabalha em bancos de sangue, hospitais e outras organizações independentes.

As Centrais de Doação educam a população e recrutam doadores de vários segmentos da sociedade, participando de eventos sociais, dando palestras em vários locais públicos e empresas, e também trabalham com a família de pacientes que queiram fazer um recrutamento. Como o transplante de células tronco requer a histocompatibilidade entre doador e receptor, as minorias étnicas encontram maior dificuldade em encontrar um doador não relacionado quando comparado com a maioria branca. Para minimizar este problema, as Centrais de Doação e os Grupos de Recrutamento estão trabalhando para aumentar ainda mais a diversidade do registro.

As Centrais de Doação também orientam os futuros doadores da importância e do comprometimento com a doação, antes de se inscreverem no registro. Os pacientes dependem do comprometimento do doador, o que significa que é fundamental que os doadores mantenham as Centrais de Doação atualizadas com relação a seus endereços e estado de saúde. Para tanto, o NMDP disponibiliza a atualização dos dados de cada doador diretamente com o próprio NMDP, através das Centrais de Doação.

Quando um doador em potencial aparece com uma possível histocompatibilidade para algum paciente, as Centrais de Doação do NMDP coordenam cada etapa do processo para aquele doador. Isto inclui outras tipagens para confirmar a histocompatibilidade, exames físicos para confirmar o bom estado de saúde do doador e que este esteja apto a doar, uma sessão de esclarecimento para assegurar que o doador compreenda todo o processo e

finalmente a doação propriamente dita. As Centrais de Doação trabalham conjuntamente com as Centrais de Coleta e com as Centrais de Aférese.

## LABORATÓRIOS E REPOSITÓRIOS DO NMDP

Após o recrutamento de um possível doador voluntário proveniente das Centrais de Doação e dos Grupos de Recrutamento, os laboratórios e repositórios continuam o processo de adição deste doador nos registros do NMDP. Três Repositórios de DNA armazenam amostras de sangue do possível doador, e cinco laboratórios realizam os testes de histocompatibilidade para determinar o tipo HLA do doador.

Os doadores que desejam ingressar no registro do NMDP preenchem um termo de consentimento autorizando o NMDP a determinar seu tipo HLA e a listar o mesmo no registro e também a armazenar uma amostra sanguínea nos Repositórios de DNA do NMDP. Então, o tipo HLA do doador é inserido no Sistema de Registro e Busca (STAR) do NMDP. Neste momento o doador está oficialmente cadastrado nos registros do NMDP e se encontra disponível para pacientes que buscam um doador compatível. Se a busca identifica um doador com possível compatibilidade com um paciente, uma amostra de sangue armazenada deste doador dos Repositórios de DNA pode ser utilizada para futuros exames, não sendo necessárias amostras frescas.

## GRUPOS DE RECRUTAMENTO

Estes grupos trabalham conjuntamente com as Centrais de Doação na educação e no recrutamento de novos doadores para o Registro do NMDP. O recrutamento está principalmente focalizado em aumentar a diversidade do registro como um todo, e para isso cada Grupo de Recrutamento está dirigido para pelo menos uma das minorias étnicas: negros e afro-americanos; índios americanos e nativos do Alaska; asiáticos; nativos havaianos ou de outras ilhas do Pacífico; hispânicos e latinos. Como o transplante de células tronco necessita da histocompatibilidade, característica que é hereditária, os pacientes têm maiores chances de encontrar seu doador compatível dentro de seu próprio grupo étnico ou racial. Por esse motivo, mais doadores destas minorias são necessários

para aumentar a diversidade do registro e conseqüentemente aumentar as chances de mais pacientes encontrarem seu doador compatível.

Os Grupos de Recrutamento trabalham dentro da comunidade e dependem enormemente de voluntários, tanto para organizar eventos e a própria estrutura do Grupo quanto para traduzir as informações para as línguas faladas na comunidade. A equipe e os voluntários mantêm forte relação com a comunidade promovendo eventos em igrejas, escolas e em outras organizações locais. Uma vez que um doador entra no Registro do NMDP através de um Grupo de Recrutamento seus dados são transmitidos a uma Central de Doação que continuará a relação com o possível doador. Todos os Grupos de Recrutamento foram oficialmente aprovados pelo NMDP para educar e informar a comunidade sobre a doação de células tronco.

#### CENTRAIS DE TRANSPLANTE DO NMDP

O NMDP auxilia no transplante não relacionado de células tronco através de uma rede internacional de hospitais públicos e privados. Com mais de 145 unidades espalhadas pelos Estados Unidos e pelo mundo, o NMDP participou de mais de 15 mil transplantes não relacionados desde sua criação em 1986.

Médicos e coordenadores de transplante nestas Centrais de Transplante comandam buscas nos Registro do NMDP para encontrar um doador compatível não relacionado para seus pacientes. As Centrais de Transplantes trabalham conjuntamente com o Departamento de Busca e especialistas em histocompatibilidade para encontrar a melhor possibilidade de fonte de células tronco para seus pacientes.

A Central de Transplante trabalha diretamente com o paciente e sua família ao longo de todo o processo do transplante. Os pacientes sempre recebem atendimento de alta qualidade, pois o NMDP está sempre trabalhando com pesquisa de ponta para oferecer novas tecnologias que possibilitem um atendimento cada vez melhor.

Há várias Centrais de Transplantes fora dos Estados Unidos cadastradas no NMDP, entre elas o Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas, referida no NMDP como Central de Transplantes da UFPR.

Ao contrário do que se observa nos Estados Unidos, o processo de busca por um doador não relacionado no Brasil, caso a equipe médica não detecte um doador aparentado, pode muitas vezes ocorrer de forma autônoma, sem a participação direta do REDOME. Por exemplo, o Hospital de Clínicas da UFPR possui ligação direta com o NMDP e com outras instituições internacionais de doadores voluntários de medula óssea. E somente alguns poucos locais estão autorizados a realizarem o TMO não relacionado no Brasil, que são Hospital de Clínicas da UFPR, INCA, Recife Real Português e a USP.

Somente em março de 2004 é que o REDOME foi inserido no World Marrow Donor Association, o Registro Internacional de Doadores, a partir de acordos firmados entre o Ministério da Saúde, através do INCA, e o NMDP e o Caitlin Raymond International Registry (CRIR). Portanto, agora será possível o acesso de pacientes brasileiros aos registros internacionais e vice-versa.

Em um esforço para aumentar os registros do REDOME, a ABRALE (Associação Brasileira de Leucemia) lançou neste ano de 2004 uma campanha nacional para estimulação da doação voluntária de medula óssea, com o intuito de, em dois anos, aumentar de 50 para 300 mil o número de doadores do REDOME.

Do próprio REDOME e do Governo Federal, não foi encontrada nenhuma campanha nacional para a doação de medula, como ocorre para a doação de sangue.

O conhecimento das freqüências alélicas, fenotípicas (Tabela 2) e haplotípicas (Tabela 3) HLA são ferramentas para a compreensão do contexto do TMO no Brasil, aliadas a compreensão da estrutura do REDOME. Para a interpretação dos dados de análise da amostra de baixa/média resolução foram considerados valores até 0.001 (cut-off). Na tabela das freqüência haplotípicas serão representados somente os 20 haplótipos mais freqüentes na amostra total e sua respectiva freqüência nos outros grupos.

Os resultados da amostra de alta resolução estão descritos na Tabela 5. Os outros gráficos representando a amostra do LIGH, do qual foi retirada a amostra de baixa/média resolução, permitiu as seguintes informações abaixo relacionadas.

Nessa amostra do LIGH (n = 6471) encontramos 4923 ou 76,08% Caucasianos (2349 homens e 2574 mulheres); 425 ou 6,57% Mulatos (259 homens e 166 mulheres);

144 ou 2,22% Cafuzos (78 homens e 66 mulheres); 201 ou 3,1% Negros (132 homens e 69 mulheres); 92 ou 1,42% Orientais (45 homens e 47 mulheres); e 679 ou 10,49% de etnia não especificada (322 homens e 357 mulheres) (Gráfico 2). Com relação a proporção sexual encontramos 3190 ou 49,29% homens (539 fumantes e 2651 não fumantes) e 3281 ou 50,69% mulheres (514 fumantes e 2767 não fumantes) (Gráfico 3). Com relação a idade encontramos 2666 entre 18 e 25 anos; 1004 entre 26 e 30 anos; 850 entre 31 e 35 anos; 782 entre 36 e 40 anos; 576 entre 41 e 45 anos; 333 entre 46 e 50 anos; 158 entre 51 e 55 anos; e 19 doadores acima de 55 anos (Gráfico 5). E por último encontramos 1053 fumantes e 5418 não fumantes na amostra do LIGH (Gráfico 4).

Quanto ao perfil HLA da amostra caracterizada como baixa/média resolução, verificamos que no loco HLA-A o grupo alélico A\*02 é relativamente freqüente em todas as populações. O grupo alélico A\*24, também freqüente em todas as etnias, entre orientais, é o mais freqüente, e apresenta uma freqüência maior do que em outros grupos. Em negros mostrou-se menos freqüente. O grupo alélico A\*30 se mostrou freqüente em negros e pouco freqüente nos outros grupos. Ele pode ser considerado característico da população negra dessa amostra (Tabela 2).

No loco HLA-B, os grupos alélicos B\*35 e B\*44 apresentaram freqüências relativamente próximas em todos os grupos, se alternando entre primeiro e o segundo mais freqüente entre os grupos. Na amostra total o grupo alélico B\*35 foi o mais freqüente (0,112) (Tabela 2).

Os grupos alélicos do loco HLA-DR tiveram uma distribuição um pouco mais homogênea do que os outros dois locos. Os grupos alélicos DR\*07, DR\*11, DR\*04 e DR\*01 tiveram freqüências importantes em todos os grupos (Tabela 2).

Observamos que o haplótipo A\*01 B\*08 DR\*03 foi o mais freqüente em caucasianos e cafuzos, e inclusive o mais freqüente na amostra total. Porém não atingiu a freqüência mínima de amostragem nos grupos negro e oriental (Tabela 3).

O grupo ENE teve uma distribuição das freqüências mais próxima do grupo mulato compartilhando marcadores freqüentes nesse grupo e também com freqüências semelhantes (Tabela 4).

No grupo Oriental observou-se uma distribuição peculiar, o que pode ser atribuído à diferenças genéticas e/ou efeitos de amostragem. Dos vinte haplótipos mais comuns na amostra total apenas um foi encontrado entre os orientais, o que em parte pode ser atribuído ao fato de serem outros os tipos haplotípicos mais frequentes ou característicos do grupo oriental (por exemplo, HLA-A\*33B\*44DR\*13). Por outro lado o tamanho da amostra (n = 33) diminui a probabilidade de ocorrência desses haplótipos.

TABELA 1. NÚMERO DE ALELOS E ESPECIFICIDADES SOROLÓGICAS RECONHECIDOS PARA HLA-A, HLA-B E HLA-DRB1 ATÉ MAIO DE 2004

<b>Loco</b>	<b>Número de alelos</b>	<b>Número de especificidades sorológicas</b>
<i>HLA-A</i>	309	28
<i>HLA-B</i>	563	59
<i>HLA-DRB1</i>	368	21

Fonte: <<http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/stats.html>> e <<http://www.anthonynolan.com/HIG/lists/specs.html>>

TABELA 2. FREQUÊNCIAS ALÉLICAS E FENOTÍPICAS DE AMOSTRA TOTAL (N = 3500)

		AM. TOTAL		CAUCASIANO		CAFUSO		MULATO		NEGRO		ORIENTAL	
		<i>f<sub>ag</sub></i>	<i>f<sub>al</sub></i>	<i>f<sub>ag</sub></i>	<i>f<sub>al</sub></i>	<i>f<sub>ag</sub></i>	<i>f<sub>al</sub></i>	<i>f<sub>ag</sub></i>	<i>f<sub>al</sub></i>	<i>f<sub>ag</sub></i>	<i>f<sub>al</sub></i>	<i>f<sub>ag</sub></i>	<i>f<sub>al</sub></i>
LOCUS HLA-A	23	0,07	0,039	0,069	0,035	0,071	0,05	0,091	0,046	0,182	0,091	0,061	0,03
	24	0,207	0,104	0,212	0,106	0,194	0,097	0,167	0,102	0,169	0,084	0,454	0,227
	25	0,031	0,016	0,035	0,017	0,016	0,008	0,021	0,01	-	-	-	-
	26	0,074	0,037	0,077	0,038	0,085	0,042	0,038	0,019	0,013	0,006	0,091	0,045
	29	0,086	0,043	0,08	0,04	0,132	0,066	0,107	0,054	0,065	0,032	-	-
	30	0,07	0,035	0,064	0,032	0,078	0,039	0,091	0,046	0,221	0,11	0,03	0,015
	31	0,087	0,044	0,086	0,043	0,066	0,033	0,102	0,051	0,026	0,013	0,212	0,106
	43	0,001	0,001	0,001	0,0005	0,003	0,002	-	-	-	-	-	-
	33	0,048	0,024	0,04	0,02	0,053	0,027	0,113	0,056	0,078	0,039	0,182	0,091
	36	0,006	0,003	0,004	0,002	0,003	0,002	0,021	0,011	0,039	0,019	0,03	0,015
	68	0,109	0,054	0,103	0,052	0,119	0,06	0,129	0,064	0,221	0,11	0,091	0,045
	69	0,005	0,003	0,005	0,002	0,006	0,003	0,011	0,005	-	-	-	-
	34	0,006	0,003	0,006	0,003	0,003	0,002	0,011	0,005	0,013	0,006	-	-
	74	0,012	0,006	0,01	0,005	0,019	0,009	0,032	0,016	0,039	0,019	-	-
	49	0,0003	0,0001	-	-	-	-	0,005	0,003	-	-	-	-
	66	0,017	0,009	0,015	0,007	0,021	0,011	0,027	0,013	0,026	0,013	-	-
	01	0,189	0,095	0,197	0,099	0,185	0,092	0,102	0,051	0,247	0,123	-	-
	03	0,186	0,093	0,187	0,095	0,191	0,096	0,183	0,091	0,156	0,078	0,091	0,045
	32	0,075	0,038	0,078	0,039	0,091	0,045	0,027	0,013	0,052	0,026	-	-
	02	0,455	0,228	0,465	0,232	0,404	0,202	0,457	0,228	0,325	0,162	0,364	0,182
	44	0,001	0,0004	0,0004	0,0002	-	-	0,011	0,005	-	-	-	-
	80	0,003	0,001	0,003	0,002	0,006	0,003	0,005	0,003	-	-	-	-
	10	0,002	0,001	0,002	0,001	-	-	0,005	0,003	-	-	-	-
11	0,105	0,052	0,107	0,053	0,103	0,052	0,086	0,043	0,026	0,013	0,212	0,106	
LOCUS HLA-B	65	0,015	0,008	0,012	0,006	0,019	0,009	0,027	0,013	0,013	0,006	0,061	0,03
	71	0,0006	0,0003	0,001	0,0004	-	-	-	-	-	-	-	-
	72	0,004	0,002	0,004	0,002	0,016	0,008	-	-	-	-	-	-
	37	0,018	0,009	0,02	0,01	0,006	0,003	0,011	0,005	0,026	0,013	-	-
	07	0,138	0,069	0,139	0,069	0,115	0,056	0,161	0,081	0,182	0,091	0,121	0,061
	08	0,107	0,054	0,111	0,055	0,1	0,05	0,075	0,038	0,13	0,065	-	-
	13	0,041	0,02	0,044	0,022	0,034	0,017	0,027	0,013	0,026	0,013	0,03	0,015
	14	0,055	0,027	0,057	0,029	0,053	0,027	0,048	0,024	0,026	0,013	0,03	0,015
	15	0,141	0,07	0,137	0,068	0,141	0,07	0,134	0,067	0,247	0,123	0,212	0,106
	18	0,107	0,054	0,111	0,055	0,088	0,044	0,091	0,045	0,104	0,052	0,03	0,015
	21	0,0003	0,0001	0,0004	0,0002	-	-	-	-	-	-	-	-
	27	0,056	0,028	0,059	0,03	0,053	0,027	0,054	0,027	0,026	0,013	-	-
	35	0,225	0,112	0,227	0,113	0,248	0,124	0,167	0,083	0,268	0,134	0,151	0,076
	38	0,053	0,027	0,055	0,028	0,056	0,028	0,043	0,021	0,026	0,013	-	-
	39	0,068	0,034	0,067	0,033	0,044	0,022	0,081	0,04	0,078	0,039	0,151	0,076
	60	0,012	0,006	0,013	0,006	0,006	0,003	0,027	0,013	-	-	0,03	0,015
	61	0,004	0,002	0,004	0,002	0,003	0,002	0,005	0,003	-	-	0,03	0,015
	67	0,0003	0,0001	0,0004	0,0002	-	-	-	-	-	-	-	-
	62	0,018	0,009	0,018	0,009	0,012	0,006	0,016	0,008	0,026	0,013	-	-
	63	0,004	0,002	0,004	0,002	0,003	0,002	0,005	0,003	-	-	-	-
	40	0,078	0,039	0,079	0,04	0,065	0,031	0,097	0,048	0,052	0,026	0,121	0,061
	64	0,004	0,002	0,003	0,001	0,012	0,006	0,005	0,003	-	-	-	-
	75	0,001	0,0006	0,001	0,0004	-	-	0,005	0,003	-	-	-	-
70	0,003	0,002	0,002	0,001	0,009	0,005	0,005	0,003	-	-	-	-	
46	0,0006	0,0003	0,0004	0,0002	0,003	0,002	-	-	-	-	-	-	
78	0,002	0,001	0,001	0,001	0,006	0,003	-	-	-	-	-	-	

	47	0,004	0,002	0,004	0,002	0,009	0,005	0,005	0,003	0,013	0,006	-	-
	73	0,0006	0,0003	0,001	0,0004	-	-	-	-	-	-	-	-
	81	0,004	0,002	0,002	0,001	0,012	0,006	0,011	0,005	0,026	0,013	-	-
	56	0,01	0,005	0,01	0,005	0,009	0,005	-	-	0,013	0,006	0,121	0,061
	76	0,0003	0,0001	0,0004	0,0002	-	-	-	-	-	-	-	-
	82	0,0009	0,0004	0,001	0,0004	0,003	0,002	-	-	-	-	-	-
	59	0,002	0,001	0,001	0,0004	-	-	-	-	-	-	0,121	0,061
	41	0,017	0,009	0,017	0,008	0,016	0,008	0,027	0,013	-	-	-	-
	42	0,01	0,005	0,008	0,004	0,012	0,006	0,032	0,016	0,013	0,006	-	-
	44	0,21	0,105	0,217	0,108	0,188	0,094	0,183	0,091	0,13	0,065	0,242	0,121
	45	0,023	0,011	0,019	0,01	0,031	0,016	0,059	0,03	0,039	0,019	-	-
	48	0,013	0,007	0,01	0,005	0,028	0,014	0,021	0,011	0,026	0,013	0,061	0,03
	49	0,042	0,021	0,042	0,021	0,047	0,023	0,005	0,003	0,091	0,045	0,03	0,015
	50	0,042	0,021	0,043	0,022	0,044	0,022	0,032	0,016	0,026	0,013	0,03	0,015
	51	0,169	0,085	0,173	0,086	0,182	0,091	0,145	0,073	0,078	0,039	0,212	0,106
	52	0,041	0,021	0,038	0,019	0,063	0,031	0,043	0,021	0,039	0,019	0,091	0,045
	53	0,03	0,015	0,024	0,012	0,066	0,033	0,054	0,027	0,078	0,039	-	-
	54	0,0006	0,0003	0,0004	0,0002	-	-	-	-	-	-	0,03	0,015
	55	0,018	0,009	0,019	0,01	0,019	0,009	0,016	0,008	-	-	0,03	0,015
	57	0,062	0,031	0,063	0,031	0,059	0,03	0,054	0,027	0,117	0,058	-	-
	58	0,037	0,018	0,031	0,015	0,044	0,022	0,075	0,038	0,104	0,052	-	-
LOCUS HLA-DRB1	16	0,064	0,032	0,066	0,033	0,044	0,022	0,054	0,027	0,039	0,019	0,061	0,03
	103	0,0006	0,0003	0,0007	0,0004	-	-	-	-	-	-	-	-
	17	0,025	0,012	0,024	0,012	0,034	0,017	0,021	0,011	0,052	0,026	-	-
	53	0,001	0,0006	0,001	0,0005	-	-	-	-	0,013	0,006	-	-
	52	0,0003	0,0001	0,0004	0,0002	-	-	-	-	-	-	-	-
	01	0,196	0,098	0,199	0,099	0,197	0,099	0,193	0,097	0,143	0,071	0,242	0,121
	03	0,146	0,073	0,148	0,074	0,141	0,07	0,129	0,064	0,182	0,091	-	-
	04	0,24	0,12	0,244	0,122	0,216	0,108	0,253	0,126	0,156	0,078	0,303	0,151
	07	0,239	0,12	0,239	0,119	0,282	0,141	0,21	0,105	0,234	0,117	0,03	0,015
	08	0,102	0,051	0,097	0,048	0,128	0,064	0,134	0,067	0,052	0,026	0,061	0,03
	09	0,026	0,013	0,022	0,011	0,041	0,02	0,038	0,019	0,026	0,013	0,212	0,106
	10	0,023	0,011	0,022	0,011	0,009	0,005	0,032	0,016	0,052	0,026	-	-
	11	0,25	0,125	0,261	0,13	0,226	0,113	0,188	0,094	0,221	0,11	0,121	0,061
	12	0,037	0,018	0,035	0,017	0,031	0,016	0,064	0,032	0,065	0,032	0,091	0,045
	13	0,235	0,117	0,234	0,117	0,222	0,111	0,274	0,137	0,247	0,123	0,212	0,106
	14	0,082	0,041	0,077	0,038	0,088	0,044	0,102	0,051	0,13	0,065	0,151	0,076
	15	0,183	0,092	0,181	0,09	0,179	0,089	0,199	0,099	0,247	0,123	0,273	0,136
18	0,0009	0,0004	0,0004	0,0002	0,006	0,003	-	-	-	-	-	-	-

Estão em destaque os 10 (dez) grupos alélicos mais frequentes em cada grupo. Em vermelho são os 5 (cinco) primeiros e em azul do 6º (sexto) ao 10º (décimo) mais frequentes.

$f_{ag}$ : frequência antigênica ou fenotípica

$f_{al}$ : frequência alélica

TABELA 3. OS 20 (VINTE) HAPLÓTIPOS MAIS FREQUENTES NA AMOSTRA TOTAL (N = 3500) E SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS NOS OUTROS GRUPOS

		AM. TOTAL	CAUCA.	CAFUSO	MULATO	NEGRO	ORIENTAL
HAPLÓTIPO HLA	A*01B*08 DR*03	0,024	0,025	0,023	0,016	*	*
	A*29 B*44 DR*07	0,014	0,014	0,016	0,016	*	*
	A*03 B*07 DR*15	0,013	0,014	0,009	0,014	*	*
	A*02 B*07 DR*15	0,009	0,009	0,003	0,026	*	*
	A*03 B*35 DR*01	0,008	0,009	0,009	*	*	*
	A*02 B*51 DR*13	0,008	0,009	*	0,013	*	*
	A*02 B*44 DR*04	0,007	0,008	0,014	*	*	*
	A*11 B*35 DR*01	0,007	0,008	0,001	*	0,006	*
	A*02 B*18 DR*11	0,007	0,009	0,006	*	*	*
	A*02 B*44 DR*07	0,007	0,008	0,005	0,016	0,019	*
	A*02 B*15 DR*13	0,007	0,009	*	*	*	*
	A*02 B*44 DR*11	0,007	0,007	*	0,005	*	0,015
	A*02 B*51 DR*07	0,006	0,007	0,014	0,005	*	*
	A*02 B*51 DR*11	0,006	0,008	*	*	*	*
	A*23 B*44 DR*07	0,006	0,006	0,009	*	*	*
	A*02 B*15 DR*04	0,006	0,006	0,003	*	0,013	*
	A*31 B*39 DR*08	0,005	0,005	*	*	*	*
	A*02 B*35 DR*01	0,005	0,006	*	0,008	0,006	*
	A*01 B*57 DR*07	0,005	0,006	0,011	*	*	*
	A*01 B*08 DR*17	0,005	0,005	0,005	*	0,019	*

\*não atingiram a frequência mínima estabelecida para a presente amostra ( $10^{-3}$ )

TABELA 4. GRUPOS ALÉLICOS MAIS FREQUENTES NO GRUPO ENE (ETNIA NÃO ESPECIFICADA, N = 110)

	GRUPO ENE	
<i>Loco HLA-A</i>	$f_{ag}$	$f_{al}$
A02	0,482	0,241
A01	0,164	0,082
A03	0,154	0,077
A31	0,154	0,077
A24	0,127	0,064
<i>Loco HLA-B</i>		
B35	0,236	0,118
B44	0,191	0,095
B15	0,154	0,077
B18	0,136	0,068
B51	0,136	0,068
<i>Loco HLA-DR</i>		
DR07	0,254	0,127
DR04	0,227	0,114
DR11	0,209	0,104
DR13	0,209	0,104
DR15	0,172	0,086

 $f_{ag}$ : frequência antigênica ou fenotípica $f_{al}$ : frequência alélica

TABELA 5. OS TRÊS GRUPOS ALÉLICOS MAIS FREQUENTES ENTRE OS 71 DOADORES DE ALTA RESOLUÇÃO

Loco HLA-DRB1	AMOSTRA DE ALTA RESOLUÇÃO	
	$f_{og}$	$f_{al}$
DRB1*0301	0,366	0,183
DRB1*1501	0,282	0,141
DRB1*0701	0,141	0,07

$f_{og}$ : frequência antigênica ou fenotípica

$f_{al}$ : frequência alélica

GRÁFICO 1. OS 5 (CINCO) GRUPOS ALÉLICOS HLA-A, HLA-B E HLA-DRB1 MAIS FREQUENTES NA AMOSTRA TOTAL (N = 3500)

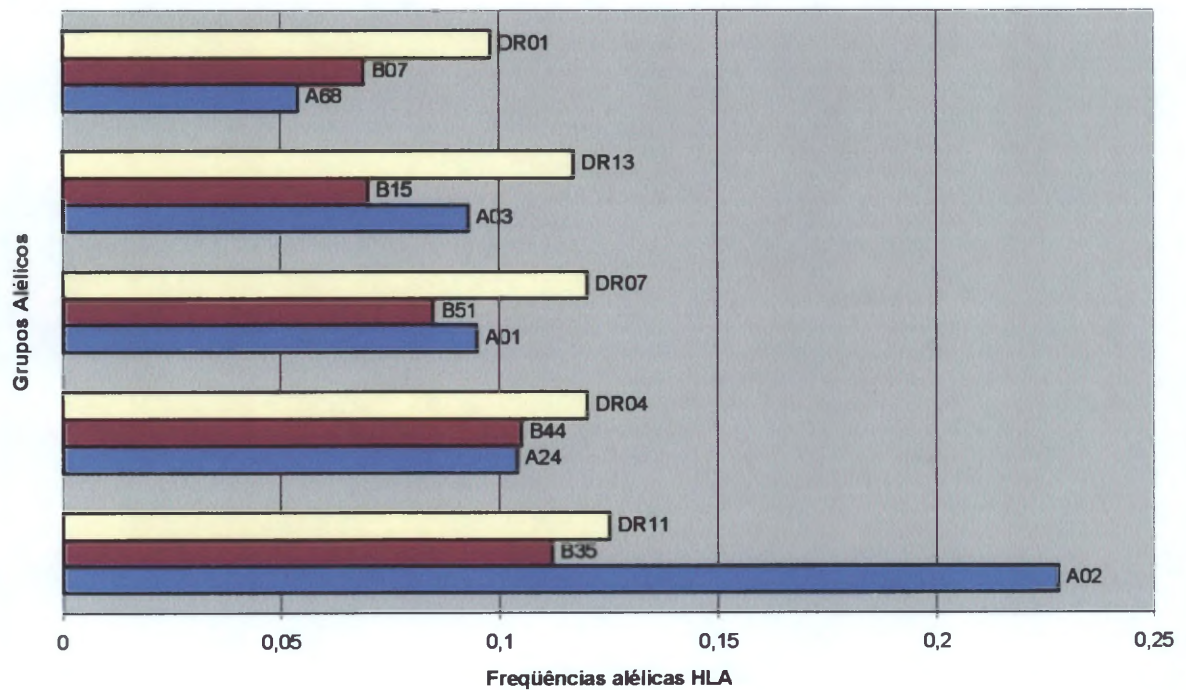


GRÁFICO 2. AS ETNIAS ENTRE A AMOSTRA DO LIGH (N = 6471)

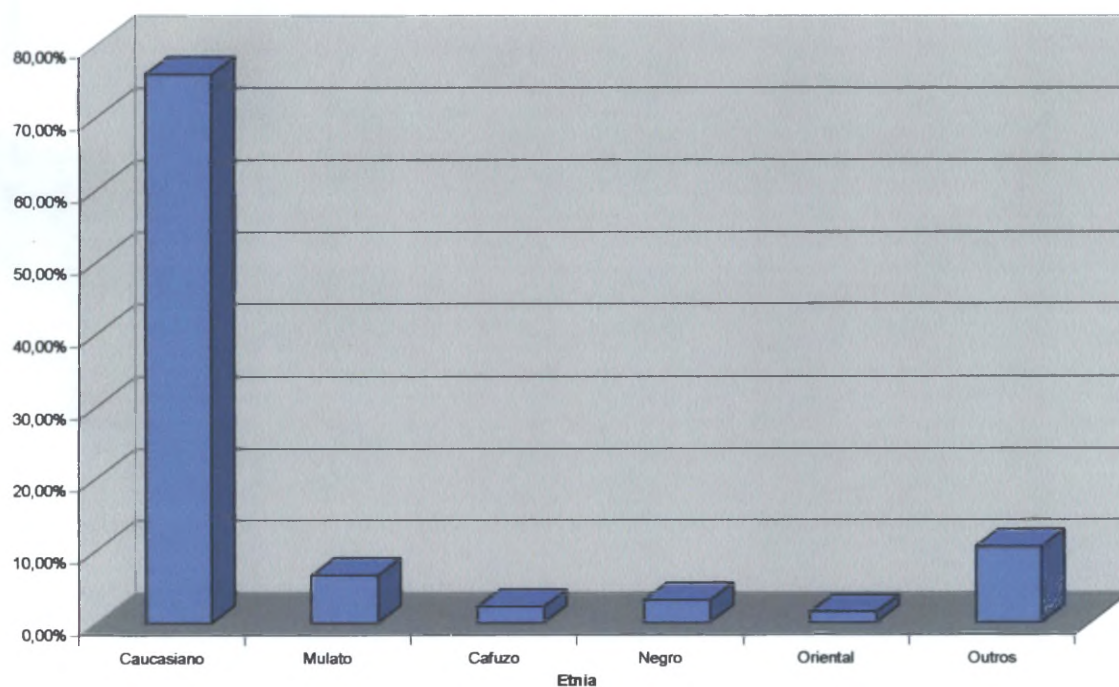


GRÁFICO 3. PROPORÇÃO SEXUAL DA AMOSTRA DO LIGH (N = 6471)

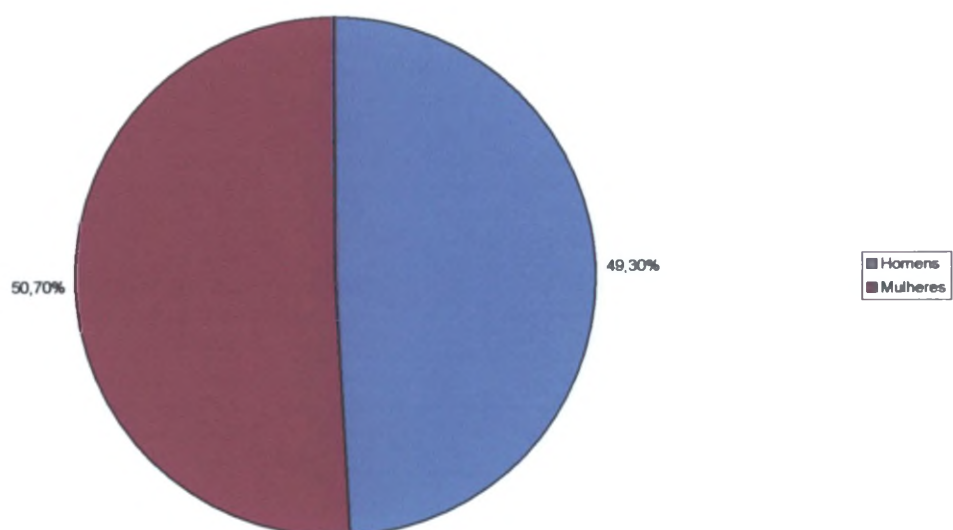


GRÁFICO 4. FUMANTES E NÃO FUMANTES NA AMOSTRA DO LIGH (N = 6471)

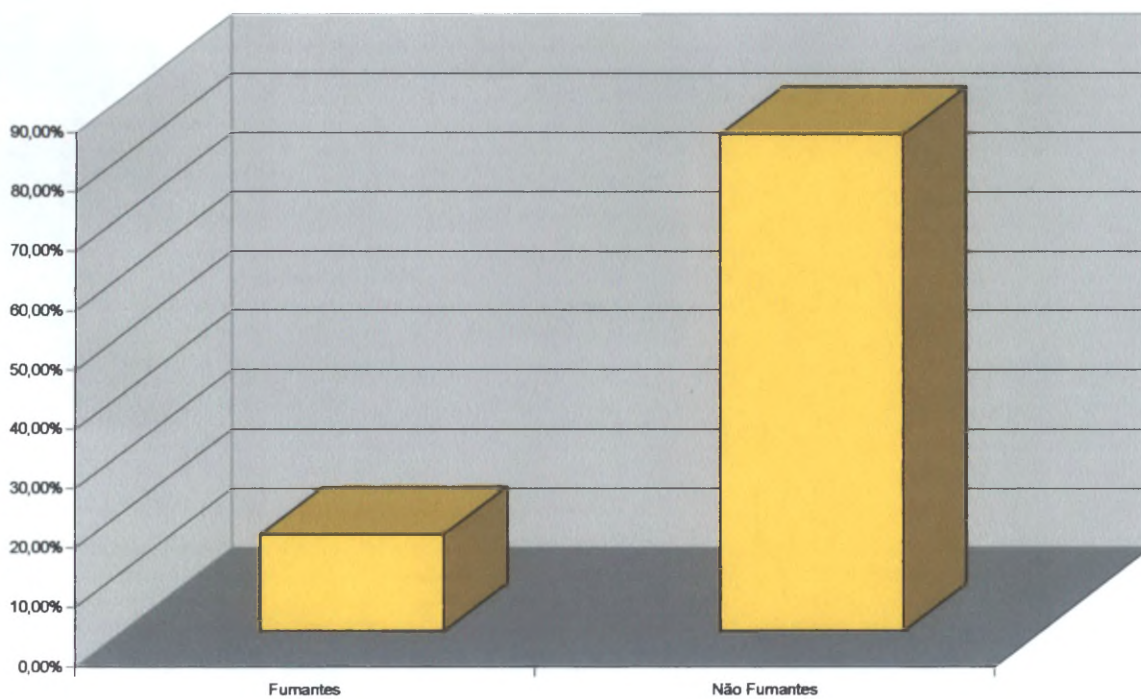
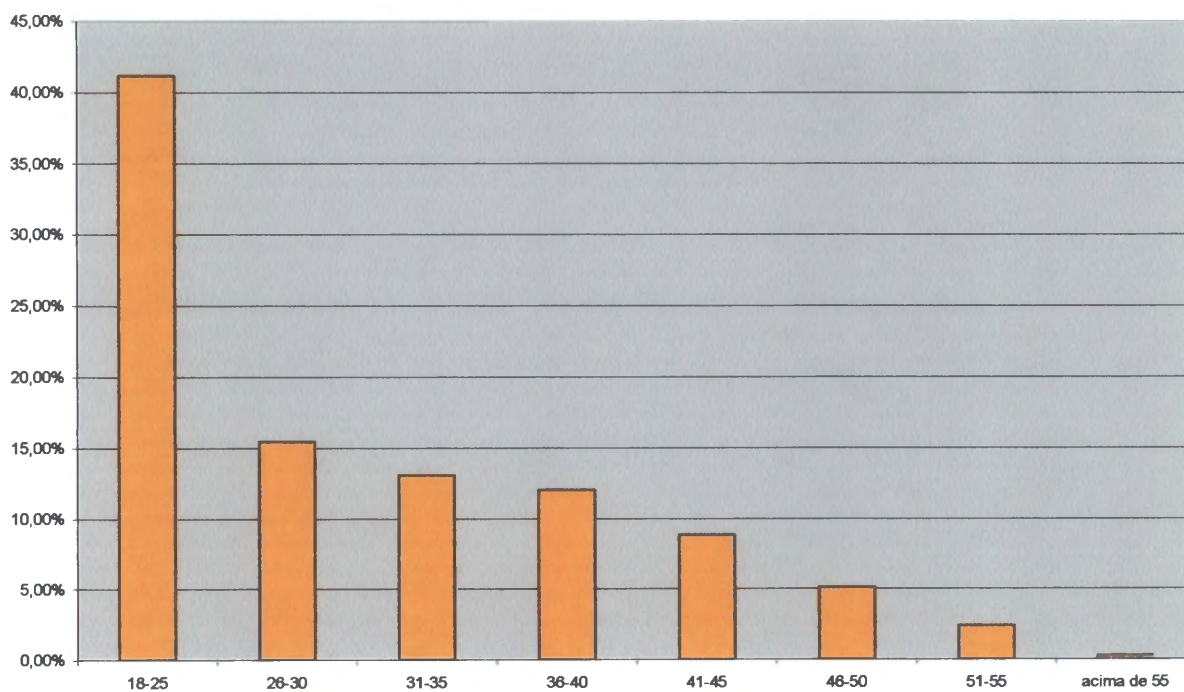


GRÁFICO 5. FAIXA ETÁRIA DA AMOSTRA DO LIGH (N = 6471)



Em concordância com a maioria dos dados na literatura, inclusive com nossos estudos anteriores (RUIZ & BICALHO, 2002), estes dados mostraram que os grupos alélicos HLA-A\*02, HLA-B\*35 e HLA-DR\*11 são freqüentes na população paranaense.

Para o loco HLA-B, encontramos dados semelhantes na literatura onde os grupos alélicos HLA-B\*45 e -B\*53 são comuns em populações negras paranaenses e raros na população caucasiana, e que o grupo alélico HLA-B\*15 é freqüente em negros (PRADO, 1999 e PROBST et. al., 2000).

No loco HLA-DR encontramos uma distribuição relativamente mais homogênea das freqüências como na literatura (PROBST et. al., 2000).

Comparando nosso trabalho com estudos realizados em populações mais amplas como porto-riquenhos (SANTIAGO-DELPÍN et. al., 2002) e um apanhado geral de mestiços brasileiros (MORAES, 1996), nossos dados concordam no que se refere aos grupos alélicos mais freqüentes (HLA-A\*02, HLA-B\*44 e -B\*35 e HLA-DR\*04 e -DR\*11). Os grupos alélicos mais freqüentes dos locos HLA-A e HLA-B apresentam valores semelhantes aos estudos de MORAES. Quando comparamos com os resultados de SANTIAGO-DELPÍN et. al., observamos algumas diferenças nos valores das freqüências, principalmente no loco HLA-DR. Em seu estudo os grupo alélicos HLA-DR\*04 e -DR\*11 tiveram freqüências alélicas de 0.2124 e 0.0921 respectivamente, enquanto em nosso trabalho encontramos 0.12 e 0,125 respectivamente. Outra diferença relevante foi no grupo alélico HLA-B\*44, para o qual encontramos 0.105 de freqüência alélica e SANTIAGO-DELPÍN et. al. encontraram 0.1501. Entretanto, estas diferenças são esperadas devido à distância genética entre a população brasileira e a porto-riquenha, também mostrada no trabalho de SANTIAGO-DELPÍN et. al. (0.2825).

## 6 CONCLUSÃO

Os transplantes de órgãos e tecidos evoluíram muito rapidamente de uma fase experimental para uma alternativa terapêutica bem sucedida, e hoje em dia são rotina em muitos hospitais. Os transplantes se tornaram acessíveis aos pacientes que apresentam qualquer deficiência que eventualmente venham a precisar de um órgão ou de um tecido de um doador. Mesmo com todos esses avanços ainda existem muitos obstáculos que dificultam os transplantes. Um deles é a indisponibilidade de órgãos e tecidos que ocorre por vários fatores, entre eles a escassez de programas públicos eficientes que divulguem e estimulem a doação de órgãos e que também organizem toda a oferta e demanda para diminuir o tempo de espera dos pacientes.

No caso específico do TMO, objeto de estudo desta monografia, encontramos problemas além do âmbito das pesquisas científicas, da biologia e dos tratamentos médicos. Conhecendo as frequências HLA é possível uma estimativa das reais chances de se encontrar um doador compatível não relacionado. Um banco de dados contendo essas informações, organizado com a etnia, além da reunião do maior número de informações possíveis a respeito da população de doadores, pode facilitar a busca por esse doador compatível.

O REDOME por sua vez, órgão detentor dos registros nacionais de doadores voluntários, é limitado em muitos aspectos, e para suportar todos esses dados e organizar o cenário do TMO no Brasil a fim de agilizar todo o processo do transplante para reduzir a fila de espera, o REDOME deve sofrer uma reestruturação. Além da escassez de recursos gerais para leitos, pessoal e equipamentos adequados, todas as etapas do TMO são muito isoladas umas das outras, ao contrário do que se observa no NMDP. Neste, as Centrais de Doação mantêm relação com os doadores e acompanham todas as etapas do transplante. O REDOME apenas solicita exames confirmatórios para os doadores compatíveis em baixa/média resolução e a tarefa de encontrar esse doador fica a cargo dos Hemocentros, que devem procurar o doador para a coleta de uma nova amostra para

novos exames. Não há uma relação mais direta com o REDOME, como ocorre com o NMDP, que conta com tal infra-estrutura que dispensa uma nova amostra do doador.

No Brasil, o que ocorre é que as equipes médicas, as Secretarias de Saúde, os Hemocentros e os laboratórios, apesar de serem cadastrados pelo Ministério da Saúde através do REDOME, não estão intimamente ligados e interdependentes de tal forma que todas as atividades pudessem estar de alguma maneira ligadas e conseqüentemente proporcionar mais transplantes, diminuindo a fila de espera, e com melhor qualidade. A estrutura interligada e interdependente já funciona no NMDP, que participou de mais de 15 mil transplantes desde sua criação na década de 80. Aqui no Brasil, entre 2000 e 2003 foram realizados somente 96 TMOs não relacionados sendo 88 com amostras importadas dos registros internacionais, ou seja, muito provavelmente com a participação do NMDP. Então, a grande maioria dos transplantes realizados no Brasil contou provavelmente com boa parte da estrutura do NMDP e não a do REDOME.

Portanto, percebemos com esses dados e com a compreensão da estrutura do REDOME através das legislações, que a fila de espera no Brasil, de cerca de 2200 pacientes, não é somente devido à dificuldade de se encontrar um doador não relacionado por conta do polimorfismo do Sistema HLA. Esbarramos muitas vezes em burocracias e falta de articulação dos órgãos competentes para resolver nossos problemas.

O polimorfismo HLA é importante do ponto de vista biológico, pois dota os indivíduos de uma maior abrangência de moléculas apresentadoras de antígenos ao sistema imune. A alternativa terapêutica dos aloenxertos foi introduzida pelo homem e não prevista pela natureza (excetuando-se o aloenxerto fetal), e no que se refere aos antígenos principais de histocompatibilidade, tal diversidade reduz e/ou dificulta as chances de se encontrar doadores não relacionados com os mesmos haplótipos HLA. Por exemplo, os pacientes que necessitam do TMO e não encontram compatibilidade HLA na família, dependem dos doadores voluntários. Se esse paciente for brasileiro, a sua situação é mais dramática ainda, pois ele conta com um registro nacional pequeno (cerca de 50 mil doadores), constituído basicamente de doadores do sul e sudeste do país (mais de 95% dos registros do REDOME), além dos problemas burocráticos levantados

anteriormente. Nos Estados Unidos toda infra-estrutura do NMDP proporciona que cerca de 50% dos pacientes portadores de leucemia crônica encontrem um doador não relacionado (STITES, 1997).

Alguns hospitais dos Estados Unidos estão aperfeiçoando técnicas para realizar o TMO em casos de haplo-identidade (doador e receptor compartilham apenas um haplótipo), porém no Brasil essa prática não é ainda regulamentada pelo Ministério da Saúde.

Os estudos de frequências HLA são importantes no contexto dos transplantes clínicos. A determinação de perfis de grupo étnico específico ou populações pode ajudar a melhor prever a compatibilidade de órgãos e tecidos em uma determinada região. Além disso, pode ajudar a explicar os resultados de transplantes em diferentes grupos étnicos e entre grupos étnicos (SANTIAGO-DELPÍN et. al., 2002).

Conhecendo-se as frequências HLA pode-se estimar as chances de se encontrar um doador compatível. Contudo, apenas o conhecimento da frequência do tipo HLA específico do paciente na população não garante que ele encontre o doador compatível. É necessário, também, que o portador desse tipo HLA se encontre cadastrado no REDOME como doador voluntário. Como a população brasileira é altamente miscigenada, a probabilidade de se encontrar um doador não relacionado com o mesmo grau de miscigenação fora do Brasil é muito pequena. Daí a importância da conscientização da doação voluntária para ampliação dos cadastros nacionais. Com um registro de doadores voluntários relativamente grande, as perspectivas dos pacientes em lista de espera melhoram significativamente porque eles podem contar com um número muito maior de doadores, como se observa nos Estados Unidos.

Portanto, é fundamental que além de se conhecer as frequências HLA dos doadores voluntários de medula óssea de amostras cada vez maiores e de todas as regiões do país, que haja um estímulo da doação voluntária para a ampliação dos registros nacionais, visando justamente melhorar as perspectivas de pacientes em lista de espera. Essa campanha deve ser a nível nacional, como ocorre com a doação de sangue. De nada

adianta o REDOME ter 1 milhão de doadores provenientes da região sul, pois há pacientes que necessitam do TMO em todas as regiões brasileiras.

A situação está se tornando cada vez mais crítica. Conhecendo os problemas e as limitações do REDOME e tomando exemplos que funcionam, é necessária uma reestruturação que permita uma agilidade maior, uma qualidade melhor e um controle maior de todas as etapas do processo do TMO pelo Ministério da Saúde representado, neste caso, pelo REDOME. A compreensão do contexto do TMO brasileiro, que envolve a estrutura do registro nacional e a ampla caracterização dos doadores voluntários, é indispensável para essa reestruturação, e essa monografia vem somar esforços chamando a atenção para os problemas existentes e com o intuito de colaborar com a melhora da situação dos pacientes brasileiros envolvidos com o TMO.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADOTE. **Como se tornar um (a) doador (a) de Medula Óssea**. Disponível em <[http://www.adote.org.br/medul\\_txt.htm](http://www.adote.org.br/medul_txt.htm)> Acesso em 06 mai 2004.

ALBUQUERQUE, M. M. **Curitiba que o meu Tempo Guardou**. 2. ed. Curitiba: Gráfica Editora Rocha Ltda, 1989.

ANTHONY NOLAN. **Listing of all recognized serological and cellular HLA specificities**. Disponível em <<http://www.anthonynolan.com/HIG/lists/specs.html>> Acesso em 20 mai. 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LEUCEMIA. **Campanha Nacional de Doação de Medula 2004**. Disponível em <<http://www.abrale.org.br/doencas/transplante/campanha.php?area=transplante>> Acesso em 04 mai 2004.

CENTRO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA. **Centro de Transplante de Medula Óssea**. Disponível em <[http://www.portaldovoluntario.org.br/euquero/medula\\_5.asp](http://www.portaldovoluntario.org.br/euquero/medula_5.asp)> Acesso em 04 mai 2004.

CITY OF HOPE. **Bone Marrow Transplantation**. Disponível em <<http://www.cityofhope.org/BMT>> Acesso em 17 jun 2004.

DEMPSTER, A., LAIRD, N., RUBIN, D. Maximum likelihood estimation from incomplete data via the EM logarithm. **Journal of the Royal Statistical Society**, v.39, p. 1, 1977.

DUQUESNOY, R. J. **Histocompatibility Testing in Organ Transplantation**. Disponível em: <[http://www.med.umich.edu/trans/public/hla/hla\\_&\\_you.html](http://www.med.umich.edu/trans/public/hla/hla_&_you.html)> Acesso em 8 fev. 2002.

EUROPEAN BIOINFORMATICS INSTITUTE. **Sequence Database**. Disponível em <<http://www.ebi.ac.uk//imgt/hla/stats.html>> Acesso em 20 mai. 2004.

EXCOFFIER, L., STALKIN, M. Maximum likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. **Molecular Biology and Evolution**, v.12, p. 921, 1995.

FREIRE-MAIA, N. **Brasil: Laboratório Racial**. 4. ed. Revista. Petrópolis-RJ: Vozes, 1979

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Portaria Nº 1.217, de 13 de outubro de 1999**. Disponível em <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=60](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=60)> Acesso em 04 mai 2004.

KLEIN, J. TAKAHATA, N. AYALA, F. J. MHC Polymorphism and Human Origins. **Scientific American**, dez, p.46-51, 1993

LECHLER, R.; WARRENS, A. **HLA: In Health and Disease**. 2. ed. Londres: Academic Press, 2000.

MARTINEZ-LASO, J. et al. The Contribution of the HLA-A, -B, -C and -DR, -DQ DNA typing to the study of the origins of Spaniards and Basques. **Tissue Antigens**, v.45, p. 237-245, 1995.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Anexo I.** Disponível em <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2000/GM/anexoi-GM1316.htm> Acesso em 06 mai 2004.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Informe.** Disponível em <http://www.hse.rj.saude.gov.br/revista/redome.html> Acesso em 19 mar. 2003.

MIRANDA, B. T. de M. **A Importância da Imigração na Sociedade Curitibana.** 1. ed. Curitiba: Lítero-Técnica, 1981.

MORAES, J. R. F., MORAES, M. E. H. Distribuição dos Alelos HLA na População Brasileira. **Hematologia e Hemoterapia**, v.1, p. 18-23, 1996.

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM. **NMDP.** Disponível em <http://www.marlow.org/NMDP> Acesso em 14 mai 2004.

PRADO, K. B. **Diversidade Molecular dos Genes HLA de Classe I em Populações Paranaenses.** Curitiba, 1999. Tese (Mestrado em Genética) - Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

PROBST, C. M. **Diversidade Alélica e Haplotípica dos Genes HLA de Classe II em Populações Paranaenses.** Curitiba, 2000. Tese (Mestrado em Genética) - Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

PROBST, C. M. Veros 1.1 32 bits. Laboratório de Genética Molecular Humana, Departamento de Genética, **Universidade Federal do Paraná**, 1999.

PROBST, C. M., BOMPEIXE, E. P., PEREIRA, N.F., DALALIO, M. M. O., VISENTAINER, J. E. L., TSUNETO, L. T., PETZL-ERLER, M. L. HLA Polymorphism and Evaluation of European, African and Amerindian Contribution to the White and Mulatto Populations from Paraná, Brazil. **Human Biology**. v. 72, p.597-617, 2000.

QNOTÍCIAS. **Registro Nacional de Doadores de Medula está Cadastrado na Rede Mundial**. Disponível em <<http://www.qnoticias.com.br/site.qn?m,3918>> Acesso em 30 abr 2004.

RUIZ, T. M. & BICALHO, M. G. Haplótipos mais Frequentes em Doadores Voluntários de Medula Óssea de Curitiba, Paraná. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.24, p. 306-309, 2002.

SANTIAGO-DELPÍN, E. A. et al. The Histocompatibility Profile of the Puerto Rican Population. **Transplantation Proceedings**, v.34, p. 3075-3078, 2002.

SCHNEIDER S., KUEFER J. M., ROESLLI D., EXCOFIER L., ARLEQUIN L. A Software for Population Genetics Analysis. **University of Genebra**, 2000.

SCHWARTZ, B. D. The Human M. H. H. L. A. (HLA) Complex. **Basic and Clinical Immunology**, 7ed., California: Appleton & Lange, 1991

SOCIEDADE DE LEUCEMIA INFANTIL BERNARDO ARAÚJO. **Gabinete do Ministro**. Disponível em <<http://www.sliba.org.br/sliba007-1315.html>> Acesso em 04 mai 2004.

STITES, D. P. et al. **Imunologia Médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997

## APÊNDICE 1

### **Questões sobre para a equipe médica sobre a relação estrutural com o REDOME e o TMO**

Nome: Milton Artur Ruiz

Formação: Superior, Livre Docente do departamento de Medicina, Coordenador da Unidade

Número de funcionários da equipe: 20 efetivos e consultores

Profissão dos demais membros da equipe: Médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos, terapeuta ocupacional, assistente social e dentistas

Tempo de atuação da equipe: Início efetivo em janeiro de 1999

Número de transplantes realizados: 123

Data: 18/06/2004

**1- Quem realiza a busca dos doadores diretamente?**

Não existe serviço organizado para tal função, ficando na dependência do médico assistente que realizou o diagnóstico indicar o TMO como opção de tratamento e registrar o paciente no REDOME ou serviços de busca internacional. A unidade de TMO quando recebe um paciente e não identifica um doador aparentado HLA idêntico, refere o paciente ao médico assistente de origem e sugere o registro no REDOME.

**2- O REDOME está envolvido na primeira etapa de busca pelo doador (os familiares) ou é tarefa exclusiva da equipe médica solicitar os exames?**

Resposta na questão anterior.

**3- Há algum contato direto entre o REDOME e os pacientes ou somente entre eles e a equipe médica?**

Não se aplica a esta unidade. Serviços acreditados para a realização de TMO não relacionados: HC FMUFPr, INCA, Recife Real Português, FM USP HC, são os serviços que dispõem desta característica e possuem estrutura de contato e relacionamento com o REDOME. A UFPr dispõem de estrutura própria de contato com os mecanismos de busca internacionais NMDP, ICLA, Anthony Nolan Inst. Etc, através da Fundação Alírio Pfeiffer.

**4- São feitos exames confirmatórios de compatibilidade? Se sim, quais exatamente.**

Sim (6) Classe e I / II –

**5- A equipe médica está autorizada a solicitar exames de histocompatibilidade antes da busca pelo REDOME? Se sim, para quais laboratórios é solicitado o exame? E quem arca com os custos?**

Sim; Laboratório de Histocompatibilidade credenciado pela ABH e MS; Custos são cobertos pelo SUS. Localizado no Hemocentro. Responsável: Luiz Carlos de Mattos.

6- Como a equipe médica do paciente procede com o material coletado para a doação?

O material é coletado no laboratório.

7- Qual critério utilizado para estabelecer o tipo de transplante (autólogo ou alogênico)?

Critério médico segundo a patologia.

8- Qual critério utilizado para estabelecer a fonte de células tronca a serem utilizadas no transplante (medula óssea, células do sangue periférico ou de cordão umbilical)?

Critério médico segundo a patologia e fase da doença enfocada.

9- O REDOME mantém atendimentos extras aos pacientes, como psicólogos e fisioterapeutas, ou é responsabilidade exclusiva da equipe médica?

Não se aplica.

10-Como é o contato da equipe médica com os HEMOCENTROS locais?

O hemocentro em nossa instituição é responsável pelo suporte hemoterápico do Hospital de Base de SJ do Rio Preto, monitorização citogenética e testes de histocompatibilidade dos pacientes transplantados. O hemocentro pertence à instituição. FUNFARME- FAMERP.

11-Como é o contato da equipe médica com o Sistema Nacional de Transplante?

Informamos as atividades e os procedimentos realizados mensalmente.

12-As equipes médicas possuem registro no REDOME para realização dos transplantes?

Sim

13-Em sua opinião, quais os principais problemas enfrentados pelas equipes médicas que dificultam a realização das suas atividades?

Recursos financeiros – remuneração e custeio-, recursos humanos, tecnológicos e culturais inerentes ao país mal dirigido e conduzido midiaticamente.

**ANEXO 1****PORTARIA Nº 1.315, DE 30 DE NOVEMBRO DE 2000**

O Ministro de Estado da Saúde no uso de suas atribuições legais,

Considerando a Lei nº 9.434, de 04 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências;

Considerando o disposto no Decreto nº 2.268, de 30 de junho de 1997, que regulamenta a Lei supracitada;

Considerando o disposto na Portaria GM/MS nº 3.407, de 05 de agosto de 1998, que aprova o Regulamento Técnico sobre as atividades de transplante e dispõe sobre a Coordenação Nacional de Transplantes;

Considerando o disposto na Portaria GM/MS nº 1316, de 30 de novembro de 2000, que estabelece o Regulamento Técnico de Transplante de Medula Óssea e Outros Precursores Hematopoéticos e as Normas de Cadastramento de Serviços de Transplante de Medula Óssea;

Considerando o disposto na Portaria GM/MS nº 1314, de 30 de novembro de 2000, que estabelece o conjunto de procedimentos relacionados a realização de exames de histocompatibilidade destinados à identificação de receptores e possíveis doadores de medula óssea e outros precursores hematopoéticos, e

Considerando a necessidade de consolidar e ampliar o cadastramento de candidatos voluntários à doação de medula óssea e outros precursores hematopoéticos, estabelecendo os mecanismos destinados a organizar o fluxo de informações, de tipificação e cadastro de doadores no Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea REDOME, resolve:

Art. 1º Estabelecer, na forma do Anexo I desta Portaria, os mecanismos destinados a organizar o fluxo de informações, de tipificação e cadastro de doadores no Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea REDOME.

Art. 2º Determinar que as Secretarias de Saúde dos estados e do Distrito Federal, que tenham Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos instalada e em funcionamento, adotem, no prazo de 10 (dez) dias, a contar da publicação desta Portaria, as medidas necessárias para que estas Centrais exerçam as seguintes atividades relativas à ampliação do REDOME:

a - organização dos fluxos de captação de doadores voluntários,

b - organização do sistema de orientações aos candidatos;

c - organização do encaminhamento desses candidatos ao Hemocentro mais próximo, previamente designado pela Secretaria de Saúde;

d - organização e informação ao(s) Hemocentro(s) de grade de distribuição dos exames de histocompatibilidade aos laboratórios devidamente cadastrados no SUS, classificados como de Tipo II, em conformidade com as Portarias GM/MS nº 1312 e 1313, ambas de 30 de novembro de 2000, de acordo com sua capacidade instalada contratada;

e - recepção e envio ao Registro Brasileiro Doadores Voluntários de Medula Óssea REDOME no Instituto Nacional de Câncer INCA, do Ministério da Saúde, no Rio de Janeiro, dos resultados dos exames realizados pelos laboratórios e as demais informações necessárias à implantação do cadastro, de acordo com o documento Termo de Consentimento/Autorização de Exames/Resultados de Exames, conforme modelo estabelecido no Anexo II desta Portaria;

f - manutenção de arquivo contendo as informações repassadas ao REDOME.

§ 1º Na hipótese de não haver laboratório de histocompatibilidade cadastrado e/ou classificado como de Tipo II no estado em que esteja instalada a CNCDO, a Secretaria Estadual de Saúde deverá estabelecer os mecanismos necessários para o envio, pelo Hemocentro, das amostras de sangue coletadas dos candidatos à doação a um laboratório que esteja nestas condições, para a realização dos exames pertinentes.

§ 2º Aqueles estados que não tenham CNCDO instalada e em funcionamento, poderão estabelecer fluxos alternativos que não envolvam a Central, obedecendo, no entanto, aos demais preceitos estabelecidos nesta Portaria.

Art. 3º Determinar que as Secretarias de Saúde dos estados e do Distrito Federal estabeleçam, no prazo de 10 (dez) dias a contar da publicação desta Portaria, o rol de Hemocentros sob sua gestão que deverão fazer parte do processo de cadastramento no REDOME, disponibilizando esta relação às suas respectivas CNCDO.

Art. 4º Estabelecer as seguintes responsabilidades e atividades a serem assumidas e desenvolvidas pelos Hemocentros designados no processo de cadastramento no REDOME, conforme definido no Artigo 3º desta Portaria:

a - receber os candidatos à doação encaminhados pela CNCDO;

b - orientar os candidatos no que se refere ao procedimentos de doação de medula propriamente dito - sugestão de texto básico contido no Anexo III desta Portaria;

c - obter do candidato a formalização de sua disposição de doação, no documento Termo de Consentimento/Autorização de Exames/Resultados de Exames, conforme modelo estabelecido no Anexo II desta Portaria;

d - coletar, processar e armazenar, de acordo com as especificidades técnicas pertinentes, o material necessário à realização dos exames de histocompatibilidade requeridos para cadastramento do doador no REDOME;

e - enviar, adotados os adequados procedimentos de acondicionamento e transporte, ao laboratório de histocompatibilidade cadastrado, de acordo com a grade de distribuição estabelecida pela CNCDO, o material a ser submetido aos exames de histocompatibilidade. Este material deverá ser acompanhado de autorização para realização dos exames

contida no documento de que trata a alínea "c" deste Artigo (Anexo II);

f - localizar e chamar o candidato à doação no caso de o mesmo, após sua inscrição no REDOME, vir a ser selecionado como possível doador para um determinado receptor, ocasião em que coletará nova amostra de material para a realização da 2ª etapa da identificação do doador (que será enviada ao laboratório de histocompatibilidade) e realizará, no próprio Hemocentro, os exames de sorologia do doador, informando os resultados obtidos à CNCDO;

g - manter arquivo contendo as informações relativas aos candidatos à doação recebidos e encaminhados.

§ 1º Na eventualidade do Hemocentro ter capacidade instalada, em sua própria estrutura, para a realização dos exames de histocompatibilidade, sendo seu laboratório cadastrado e classificado como de Tipo II, deverá fazê-lo esgotando, em primeiro lugar, esta capacidade e, se for o caso, enviando os exames excedentes aos laboratórios cadastrados de acordo com a grade de distribuição estabelecida pela CNCDO;

§ 2º Aqueles exames de histocompatibilidade realizados pelo próprio Hemocentro deverão ser processados/faturados de acordo com o estabelecido Artigo 5º da Portaria GM/MS nº 1314, de 30 de novembro de 2000, e o resultado informado à CNCDO;

§ 3º Na hipótese prevista na alínea "f" deste Artigo, os exames de sorologia realizados pelo Hemocentro poderão ser processados/faturados de acordo com as normas e tabela em vigor.

§ 4º Em qualquer hipótese, a coleta, processamento inicial, armazenagem, acondicionamento e transporte de material colhido de candidatos à doação de medula óssea para envio aos laboratórios de histocompatibilidade com a finalidade de cadastramento no REDOME, poderá ser processado/faturado pelo Hemocentro, conforme estabelecido no Artigo 6º da Portaria GM/MS nº 1314, de 30 de novembro de 2000.

Art. 5º Estabelecer as seguintes responsabilidades e atividades a serem assumidas e desenvolvidas pelos Laboratórios de Histocompatibilidade (laboratórios de histocompatibilidade cadastrados no SUS e classificados como de Tipo II, em conformidade com as Portarias GM/MS nº 1312 e 1313, ambas de 30 de novembro de 2000) no processo de cadastramento de doadores no REDOME.

a - receber o material a ser submetido aos exames de histocompatibilidade enviados pelo Hemocentro, acompanhado da autorização para a realização destes exames contida no documento cuja forma consta do Anexo II desta Portaria;

b - realizar os exames de histocompatibilidade previstos na 1ª Fase de identificação do doador, em conformidade com o estabelecido no Artigo 5º da Portaria GM/MS nº 1314, de 30 de novembro de 2000;

c - anotar os resultados dos exames no documento cuja forma consta do Anexo II desta Portaria;

d - enviar, à CNCDO, o documento (Anexo II), devidamente preenchido e assinado pelo responsável técnico do laboratório.

e - No caso previsto na alínea "f" do Artigo 4º desta Portaria, receber a nova amostra e realizar o exame previsto na 2ª Fase de identificação do doador, em conformidade com o estabelecido Artigo 5º da Portaria GM/MS nº 1314, de 30 de novembro de 2000, informando o resultado à CNCDO.

Parágrafo único. O laboratório processará/faturará os procedimentos realizados e autorizados pelo Hemocentro, por meio de APAC, de acordo com o estabelecido Artigo 4º da Portaria GM/MS nº 1.314, de 30 de novembro de 2000, informando o resultado à CNCDO.

Art. 6º Determinar à Secretaria de Assistência à Saúde que adote as medidas necessárias ao cumprimento do disposto nesta Portaria.

Art. 7º Estabelecer que os procedimentos relativos à realização de exames de histocompatibilidade e de coleta, processamento inicial, armazenagem, acondicionamento e transporte de material colhido de candidatos à doação de medula óssea pelo Hemocentro, estabelecidos na PT GM/MS nº 1.317, de 30 de novembro de 2000, serão custeados com recursos do Fundo de Ações Estratégicas e Compensação FAEC, devendo ser processados por meio de APAC.

Parágrafo único. A Secretaria de Assistência à Saúde deverá adotar as providências necessárias à implantação das APAC de que trata este Artigo, até 1º de janeiro de 2001.

Art. 8º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

JOSÉ SERRA

**ANEXO 2**



Estado do Paraná  
Secretaria de Estado da Saúde  
Instituto de Saúde do Paraná  
Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná

AMOSTRA Nº

8986

60.77.03.01994.00

**REGISTRO BRASILEIRO DE DOADORES VOLUNTÁRIOS DE MEDULA ÓSSEA - REDOME**

FAVOR PREENCHER PREFERENCIALMENTE EM LETRAS DE FORMA, OU LEGÍVEL

Nome: \_\_\_\_\_

R.G.: 6 \_\_\_\_\_

numero: 2315159

Estado Civil: casado Sexo: F ( ) M () Peso: 70 Altura: 160 ABO: O Rh: B

Fumante: SIM () NÃO ( )

**ENDEREÇO RESIDENCIAL**

Rua/Av. : \_\_\_\_\_ Nº. \_\_\_\_\_ Ap. : \_\_\_\_\_

Bairro: Vila S. Luiz D. Caxias Cidade: Rio de Janeiro UF: RJ

CEP: \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_

**ENDEREÇO COMERCIAL**

Rua/Av. : \_\_\_\_\_ Nº. \_\_\_\_\_ Ap. : \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_

Nome e telefone de duas pessoas para contato, caso haja dificuldades para encontrá-lo:

Nome: 6 \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_

Nome: 6 \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_

Qual o grupo racial que você se colocaria? (Há tipos de antígenos HLA mais comuns em alguns grupos que outros).

( ) Caucasiano/Branco ( ) Mulato ( ) Cafuso ( ) Negro ( ) Oriental () Outros \_\_\_\_\_

**TERMO DE CONSENTIMENTO**

Fu \_\_\_\_\_, abaixo assinado(a) e acima qualificado(a), pelo presente instrumento CONSENTO que os meus dados cadastrais, o resultado de minha tipagem HLA e os outros resultados de exames de Histocompatibilidade Imunogenética sejam incluídos no **REGISTRO BRASILEIRO DE DOADORES VOLUNTÁRIOS DE MEDULA ÓSSEA - REDOME**, coordenado pelo Laboratório de Imunogenética do Instituto Nacional de Câncer - INCA, do Ministério da Saúde. A amostra coletada nesta ocasião poderá ser utilizada em possíveis testes genéticos futuros, desde que de maneira sigilosa.

Nesta data, recebi as orientações sobre o que é o transplante de medula óssea e o transplante de células precursoras e estou ciente de que:

O candidato a doador de medula óssea e/ou tecidos hematopoéticos deve encontrar-se em bom estado de saúde.

Na oportunidade de ser selecionado, o doador deverá passar por exames clínicos e laboratoriais que atestem a inexistência de doenças, especialmente as infectocontagiosas.

Na oportunidade de ser selecionado para doação de medula óssea, o doador passará por internação hospitalar (hospital/dia) sendo necessário submeter-se a procedimento sob anestesia geral para retirada de não mais que 10% de sua medula óssea. O procedimento consiste em punção óssea pela região glútea (4 a 8 punções). A medula do doador é espontaneamente restaurada em poucas semanas.

Na oportunidade de ser selecionado para doação de precursores hematopoéticos, após utilizar por via subcutânea uma medicação estimulante de células hematopoéticas. O doador será submetido a procedimento semelhante a doação de sangue sendo este realizado em caráter ambulatorial, não sendo para isso necessários os procedimentos mencionados no segundo item deste Termo.

Os riscos para os doadores de medula óssea e/ou tecidos hematopoéticos é praticamente inexistente. Nos casos de doação de medula óssea, devido ao procedimento de punção é comum haver queixa de dor discreta no local da punção.

Tenho também ciência do propósito a que se destina o referido Registro e meu cadastramento nele.

Proponho-me assim a ser um eventual doador de medula óssea ou de células precursoras, sabendo que me é reservado o direito da decisão final para a doação, mantendo-se a condição de sigilo acima especificada.

CURITIBA, 3 de Dezembro de 2.008

Nome legível: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

**TESTEMUNHAS:**

Nome legível: TÉO RUIZ Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome legível: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_



Estado do Paraná  
Secretaria de Estado da Saúde  
Instituto de Saúde do Paraná  
Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná

AMOSTRA Nº  
8986

60.99.03.0194.00

### AUTORIZAÇÃO DE REALIZAÇÃO DE EXAMES DE HISTOCOMPATIBILIDADE

Hemocentro : HEMEPAR – CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ  
Endereço : TRAVESSA JOÃO PROSDÓCIMO, 145 – ALTO DA XV – CURITIBA – PR. – CEP: 80060-220  
Telefone : (0xx41) 362-20-30 - Fax : (0xx41) 264-70-29 - email : hemepar@pr.gov.br

Responsável Técnico :  
 \_\_\_\_\_  
 Dr. Luiz Maurício Guimarães  
 Chefe de Divisão de Hematologia e Hemoterapia  
 \_\_\_\_\_  
 Dr. Willnar M. Guimarães  
 Diretor Geral do Hemepar

CURITIBA, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2.003

O Hemocentro acima identificado autoriza o laboratório de histocompatibilidade abaixo identificado a realizar os exames de histocompatibilidade relativos a 1ª fase de identificação de doador, do voluntário nominado, para fins de cadastro no REDOME, em conformidade com o estabelecido no Artigo 5º da Portaria GM/MS N 1;314 de 30 de Novembro de 2.000 – procedimento código : 30.011.04-3.

Laboratório : UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
CENTRO POLITÉCNICO  
LABORATÓRIO DE IMUNOGENÉTICA (Aos cuidados do Dra. MARIA DAGRAÇA BICALHO  
CGC: 78.350.188/0001-95  
Endereço: CENTRO POLITÉCNICO – SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – DEPARTAMENTO DE GENÉTICA  
JARDIM DAS AMÉRICAS – CEP: 81531-990 – CURITIBA – PR  
Fone: (0xx41) 361-1729 - Fax: (0xx41) 266-2042 - Email: ligh@bio.ufpr.br

### RESULTADO DOS EXAMES

AMOSTRA Nº

60.99.03.0194.00

Tip = Mol Classe I Data : 20 / 09 / 04

A : \*01 B : \*08 \*39 CW : —

DR : — DR : — DQ : —

Tip DNA = : Mol Classe II Data : 20 / 09 / 04

DRBI \*03 \*11 RB3/B4/B5 D233\* DQBI — DPBI —

Laboratório : Laboratório de Imunogenética e Histocompatibilidade  
Departamento de Genética - Sala 31  
Setor de Ciências Biológicas - UFPR  
CGC: Fone: 41 361 1729

Endereço: \_\_\_\_\_

Curitiba, 20 de setembro de 2004

*[Assinatura]*

Assinatura do responsável técnico pelo Laboratório