

**CARGO 66:
TECNOLOGISTA JÚNIOR**

**ÁREA:
MEDICINA**

**ESPECIALIDADE:
HISTOCOMPATIBILIDADE**

**CADERNO DE PROVAS – PARTE II
Conhecimentos Específicos e Discursiva**

MANHÃ

LEIA COM ATENÇÃO AS INSTRUÇÕES ABAIXO.

- 1 Nesta parte II do seu caderno de provas, confira atentamente se os seus dados pessoais e os dados identificadores do seu cargo transcritos acima estão corretos e coincidem com o que está registrado em sua folha de respostas e em sua folha de texto definitivo da prova discursiva. Confira também o seu nome e o nome de seu cargo em cada página numerada desta parte de seu caderno de provas. Em seguida, verifique se o seu caderno de provas (partes I e II) contém a quantidade de itens indicada em sua folha de respostas, correspondentes às provas objetivas, e a prova discursiva, acompanhada de espaço para rascunho. Caso o caderno esteja incompleto, tenha qualquer defeito ou apresente divergência quanto aos seus dados pessoais ou quanto aos dados identificadores do seu cargo, solicite ao fiscal de sala mais próximo que tome as providências cabíveis, pois não serão aceitas reclamações posteriores nesse sentido.
- 2 Quando autorizado pelo chefe de sala, no momento da identificação, escreva, no espaço apropriado da **folha de respostas**, com a sua caligrafia usual, a seguinte frase:

A confiança é a mãe dos grandes atos.

OBSERVAÇÕES

- Não serão objeto de conhecimento recursos em desacordo com o estabelecido em edital.
- Informações adicionais: telefone 0(XX) 61 3448-0100; Internet – www.cespe.unb.br.
- É permitida a reprodução deste material apenas para fins didáticos, desde que citada a fonte.

CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS

O estudo dos antígenos eritrocitários e de seus anticorpos forma a base da medicina transfusional. Esses antígenos estão vinculados a um sistema de grupos sanguíneos com base na estrutura e semelhança dos epítopos determinantes. O sistema de grupos sanguíneos, ou sistema ABO, foi descoberto, em 1900, por Leindsteiner, que classificou os indivíduos da espécie humana em quatro grupos segundo a presença ou ausência de antígenos nas hemácias e dos anticorpos naturais no soro. A esse respeito, julgue os próximos itens.

- 41 Os grupos sanguíneos são clinicamente importantes em terapia transfusional, em transplantes de órgãos e na incompatibilidade materno-fetal e têm aplicação em medicina forense na investigação de paternidade.
- 42 O gene H determina a produção da enzima H-transferase, catalisadora da reação que adiciona D-galactose à L-fucose convertendo-a em antígeno H.
- 43 Os indivíduos que carecem das transferases A e B são fenotipicamente do grupo O_h .
- 44 Estudos populacionais recentes, realizados a partir de uma amostra de indivíduos eurobrasileiros, mostraram as seguintes frequências de grupos sanguíneos do sistema ABO: O – 41%; A – 45%; B – 5% e AB – 9%.

Vários exames laboratoriais são utilizados para avaliar o estado imunológico do paciente em lista de espera para receber um transplante de órgão. As técnicas moleculares permitem diferenciar produtos HLA funcionalmente distintos que são indistinguíveis por métodos sorológicos. Com relação aos exames complementares para tipagem de HLA, julgue os itens de 45 a 55.

- 45 A detecção de anticorpos reativos anti-HLA alogênico no soro de um paciente em lista de espera para receber um transplante de órgão, realizada por meio do teste do painel de reatividade de anticorpos, identifica o risco de reação hiperaguda ou vascular aguda.
- 46 O painel de reatividade de anticorpos é determinado uma única vez durante a triagem inicial do paciente.
- 47 A prova cruzada positiva para transplante indica que o receptor tem condições para atacar as células do doador e, conseqüentemente, o órgão ou tecido a ser transplantado.
- 48 O método de linfocitotoxicidade dependente de complemento tem sido utilizado como técnica padrão para a tipagem sorológica de HLA de classe I e de classe II.
- 49 A reação em cadeia da polimerase (PCR) permite a tipagem mais completa dos *loci* da classe II, para os alelos HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP de qualquer célula, proporcionando uma tipagem tecidual precisa.

- 50 A tipagem de HLA de classe II é feita amplificando as seqüências dos genes DRB1 e DQB1, com base nos bancos de dados de sequenciamento HLA, por meio do método de PCR–SSOP.
- 51 Por meio do método de PCR–SSP, as seqüências polimórficas do DNA podem ser utilizadas como *primers* para amplificação. Nesse caso, somente os alelos contendo seqüências complementares serão amplificados.
- 52 Os olimorfismos de classe I estão localizados no domínio $\alpha 1$, necessitando, para sua amplificação, de mais *primers* do que para os polimorfismos de classe II.
- 53 A rejeição hiperaguda pode ser evitada na maioria dos casos pela correta identificação ABO (ABO-idêntico) e pela confirmação positiva de reação cruzada contra linfócitos.
- 54 A rejeição aguda do enxerto é primariamente o resultado da ação da resposta humoral mediada por anticorpo, enquanto a rejeição crônica pode ser devida à resposta celular mediada por células T.
- 55 Trombose, agregação plaquetária e hemorragia são expressos, clinicamente, pelo resultado da ação de anticorpos ligados ao enxerto que fixam complemento e causam dano ao endotélio vascular.

O transplante alogênico de células hematopoéticas (CH) é utilizado para tratar malignidades hematológicas, anemia aplástica severa, imunodeficiências congênitas severas e algumas doenças metabólicas herdadas. A fonte de células hematopoéticas pode vir da medula óssea, do sangue periférico e do cordão umbilical. A esse respeito, julgue os itens que se seguem.

- 56 O transplante de CH do cordão umbilical é mais indicado para transplantes de crianças do que de adultos, devido à quantidade de células colhidas no cordão umbilical.
- 57 A doença do enxerto contra o hospedeiro é causada pela reação imune das células T imunocompetentes do enxerto contra os antígenos do receptor.

O conceito corrente para a seleção de doadores de CH não aparentados é feito com base nos critérios de compatibilidade de cada alelo de cada antígeno definidos por HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 e HLA-DQB1. O estabelecimento de bancos de cordão umbilical facilitou muito o transplante de CH de cordão umbilical como modalidade terapêutica para tratar doenças do sangue de adultos e de crianças. Com relação ao transplante de CH de cordão umbilical, julgue os itens de 58 a 65.

- 58 O transplante CH de cordão umbilical apresenta maior tolerabilidade para incompatibilidades HLA em comparação com os transplantes alogênicos de CH de medula óssea ou com os de CH de sangue periférico, devido à menor maturidade das células T no enxerto de cordão umbilical.

- 59 Apesar da incompatibilidade HLA, o risco de doença aguda do enxerto contra o hospedeiro é mais alto após o transplante de CH do cordão umbilical do que transplantes da medula óssea com doadores não aparentados.
- 60 A limitação para o uso de CH de cordão umbilical, particularmente em adultos, independe da medição célula/dose por quilograma de peso do receptor.
- 61 A dose celular é o fator mais importante que se correlaciona com o desfecho após o transplante de CH de cordão umbilical.
- 62 O CH de cordão umbilical é opção atraente para os pacientes que não têm um doador compatível e cuja atividade de doença não permite cumprir o tempo de espera necessário para a busca de um doador não aparentado.
- 63 O risco de rejeição ou falha do enxerto é menor em pacientes com anemia aplástica severa.
- 64 A chance de encontrar um doador não aparentado compatível depende do fenótipo HLA do paciente.
- 65 Devido ao alto polimorfismo HLA entre diferentes grupos raciais, existe, em países como o Brasil, possibilidade maior de se encontrar um doador compatível.

O sistema HLA pode causar efeitos adversos na terapia de transfusão sanguínea. Esses efeitos são mediados por anticorpos HLA do receptor desenvolvidos contra os leucócitos do doador. Em relação a esses efeitos, julgue os itens seguintes.

- 66 Níveis séricos de citocinas IL-1 e IL-6 estão indiretamente relacionados com a ocorrência da reação febril não hemolítica.
- 67 Lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão é causada pela interação de anticorpos do doador contra antígenos do sistema HLA da classe I e da classe II ou antígenos neutrofilicos específicos do receptor.
- 68 Na refratariedade à transfusão de plaquetas, ocorre o desenvolvimento de anticorpos aos antígenos plaqueta-específicos, o que pode causar destruição imune das plaquetas transfundidas incompatíveis.

O crescimento e o desenvolvimento dos testes de histocompatibilidade ocorreram paralelamente com os maiores avanços no campo do transplante de órgãos e tecidos. Além da importância do HLA nos transplantes, a aplicação clínica estendeu-se para outras áreas, como a análise de marcadores genéticos nos casos de disputa de paternidade, determinação de fatores de risco para suscetibilidade de doenças, entre outras. A esse respeito, julgue os itens de 69 a 71.

- 69 A exclusão de paternidade direta ou exclusão de primeira ordem ocorre quando a criança herda um traço presente no haplótipo do pai presumido.

- 70 A exclusão de paternidade indireta ou de segunda ordem ocorre quando a criança não herda nenhum par de antígenos do pai presumido.

- 71 Quando a mãe biológica possui o haplótipo HLA-A3, HLA-A11; HLA-B5, HLA-B12; seu filho, o haplótipo HLA-A11; HLA-B5, HLA-B21; e o pai presumido, HLA-A2, HLA-A28; HLA-B8, HLA-B13, a paternidade desse pai pode ser excluída por exclusão direta.

Considerando que estudos genéticos populacionais têm mostrado várias doenças associadas com certos alelos HLA, julgue os itens a seguir.

- 72 O cálculo de risco relativo é usado para comprovar a força de associação entre um antígeno HLA e uma doença.
- 73 A pessoa diabetes melito insulino-dependente (IDDM) tem forte associação com o loco D: DR3/DR4. Uma sequência específica na cadeia β do alelo DQ do DR3/DR4 confere resistência ao IDDM e a substituição do ácido aspártico por serina, valina ou alanina no resíduo 57 da cadeia DQ β 1 confere maior risco ao IDDM.
- 74 A narcolepsia, a espondilite anquilosante e a artrite reumatoide apresentam associações mais fortes, respectivamente, com o HLA-DQB1*0602/HLA-DRB1*1501; HLA B27 e com o HLA-DQB1*2.
- 75 O haplótipo HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR-17 não apresenta associação estatisticamente significativa com doenças autoimunes.
- 76 O desequilíbrio de ligação, importante para os estudos de amostras populacionais, é definido como a diferença entre a frequência observada de determinada combinação de alelos em locos ligados e a frequência observada.
- 77 Os haplótipos HLA-A1-B8-DR3, HLA-A2-B35-DR4 e HLA-A28-B38-DR6 são característicos dos seguintes grupos populacionais, respectivamente, negros africanos, mongóis e caucasoides.

Desde a sua descoberta no final dos anos cinquenta do século passado por Jean Dausset, o sistema HLA tem sido exaustivamente estudado, seja para compreender o seu papel na resposta imune e sua implicação em certas patologias, seja para definir sua organização gênica. Em relação ao histórico, à estrutura, à distribuição nos tecidos e à nomenclatura do sistema HLA, julgue os itens de 78 a 82.

- 78 Nos alelos de números A*0205, B*4401 e DRB1*0802, de acordo com a nomenclatura do sistema HLA, os caracteres A*, B* e DRB* representam o nome do gene, os números 02, 44 e 08 representam a ordem, e os números 05, 01 e 02 representam a especificidade sorológica em que o alelo é descoberto.
- 79 O complexo HLA foi inicialmente descrito pela rejeição de rins transplantados ou pela reação a transfusões de leucócitos em pacientes que tinham anticorpos circulantes reativos aos antígenos presentes nos leucócitos do sangue ou do órgão do doador.

- 80 O soro que reage contra as células de outros indivíduos alogênicos é chamado de antissoro e contém aloantígenos cujos alvos moleculares são chamados de aloanticorpos.
- 81 Os antígenos da classe I que têm distribuição restrita são encontrados apenas nas células nucleadas de um indivíduo, enquanto os antígenos da classe II têm distribuição tecidual ampla a todas as células teciduais.
- 82 A correspondência entre a nomenclatura sorológica do HLA e a nomenclatura molecular é a seguinte: HLA-A1 – HLA-A*01; HLA-B7 – HLA-B*07; HLA-DR3 – HLA-DRB1*03; HLA-DQ2 – HLA-DQB1*02–.

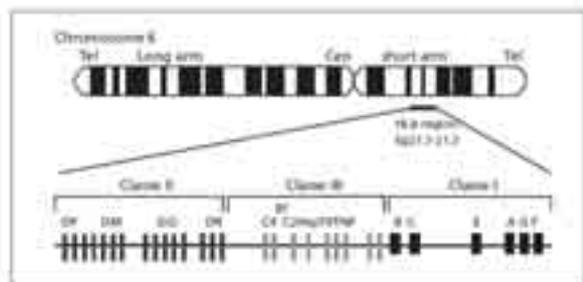


Figura I - Cartografia da região HLA

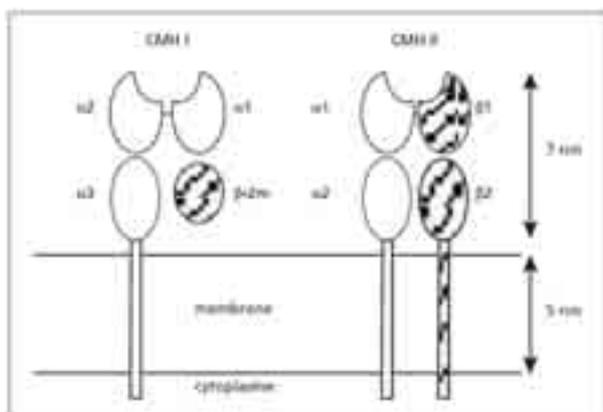


Figura II - Representação esquemática das moléculas CMH de classe I e de classe II

Moalic e Ferec. *La presse médicale*, tomo 34, n.º 15, 2005, p. 1.101-1.108.

O complexo de histocompatibilidade principal (CHP) é chamado, no homem, de sistema HLA (*human leucocyte antigen*) e, no camundongo, de sistema H-2. O CHP compreende um grupo de locos intimamente ligados, que codificam antígenos de compatibilidade tecidual, de grande importância imunológica. Considerando a figura I acima, que apresenta a cartografia da região HLA, e a figura II, que representa esquematicamente as moléculas CMH de classe I e de classe II, julgue os itens de **83 a 90**.

- 83 Na figura I, as cadeias α e β das moléculas HLA-DR são codificadas, respectivamente, pelos genes HLA-DRA e HLA-DRB1.
- 84 Para os locos HLA-DQ e HLA-DP, os genes HLA-DQA1, DQA2, DPA1, DPA2 e os genes HLA-DQB1, DQB2, DPB1 e DPB2 existem, sendo funcionais apenas os genes A1 e B1.
- 85 As moléculas da classe III codificam HLA e correspondem a genes que codificam vários componentes do sistema do complemento.

- 86 A cadeia pesada da molécula de classe I possui três domínios $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$, os quais determinam as especificidades antigênicas da molécula de classe I.
- 87 Nas moléculas da classe II dos seres humanos, a maior parte do polimorfismo está na cadeia α .
- 88 A principal função do sistema HLA é a apresentação de peptídeos às células implicadas na resposta imune, a qual regula a indução dessa resposta.
- 89 As moléculas de classe I apresentam peptídeos endógenos, originados de proteínas virais e tumorais, às células T CD4 + auxiliares.
- 90 As moléculas da classe II apresentam peptídeos exógenos, de origem bacteriana, às células T CD8+citotóxicas.

O polimorfismo do sistema HLA permite diferenciar o próprio do não próprio. Com relação aos tipos de enxerto, julgue os seguintes itens.

- 91 O aloenxerto é realizado entre dois membros de uma mesma espécie, e o isoenxerto, entre dois membros geneticamente idênticos de uma mesma família.
- 92 As chances de sucesso de um enxerto são menores no autoenxerto e no isoenxerto, e as chances de sobrevivência são maiores no aloenxerto e no xenoenxerto.
- 93 Uma característica do sistema HLA é produzir a mais intensa rejeição a um aloenxerto.
- 94 As células T de memória são responsáveis pela rejeição mais rápida de um segundo aloenxerto proveniente do mesmo doador.
- 95 A incompatibilidade HLA-DR provoca a mais intensa ativação de células T, que pode ser observada na reação mista de linfócitos.

Em relação aos testes moleculares para tipagem HLA, julgue os itens que se seguem.

- 96 O teste de tipagem HLA sorológica por linfocitotoxicidade dependente de complemento é realizado em três estágios: no primeiro, ocorre uma reação antígeno-anticorpo; no segundo, ocorre lise celular mediada por complemento; e, no terceiro, é feita a leitura das células lisadas ao microscópio.
- 97 A vantagem das técnicas moleculares é conferir precisão e especificidade aos resultados dos testes, além de permitir a solução dos casos duvidosos de tipagem HLA realizados por outras técnicas, sendo imprescindíveis para evitar erros de enxertos incompatíveis doador-receptor.
- 98 A técnica PCR–SSO é mais específica do que a técnica de PCR–SSP.
- 99 A plataforma Luminex é fundamentada no princípio da citometria de fluxo, na qual se utilizam marcadores fluorescentes. Esses marcadores são casados na sua superfície com sondas de oligonucleotídeos, permitindo assim a detecção de alelos específicos.
- 100 As vantagens da plataforma automatizada Auto-Lipa são: maior precisão, maior acurácia, maior rapidez, maior quantidade de amostras analisadas, resultando em fácil leitura e interpretação.

PROVA DISCURSIVA

- Nesta prova, faça o que se pede, usando o espaço para rascunho indicado no presente caderno. Em seguida, transcreva o texto para a **FOLHA DE TEXTO DEFINITIVO DA PROVA DISCURSIVA**, no local apropriado, pois **não serão avaliados fragmentos de texto escritos em locais indevidos**.
- Qualquer fragmento de texto além da extensão máxima de linhas disponibilizadas será desconsiderado.
- Na **folha de texto definitivo**, identifique-se apenas no cabeçalho da primeira página, pois **não será avaliado** texto que tenha qualquer assinatura ou marca identificadora fora do local apropriado.

A resposta imune geralmente é classificada como natural (resposta imune inata) ou adaptativa. Com a formação do complexo antígeno-anticorpo, iniciam-se os processos que servem para remover o antígeno estranho do organismo. A capacidade de um organismo reconhecer o que lhe é próprio e o que lhe é estranho é vital para a sua sobrevivência. Dado o avanço no conhecimento da reação imune e no desenvolvimento de técnicas para controlá-la, os transplantes de tecidos constituem hoje uma área importante da medicina. Embora transplantes da maioria dos órgãos, como rim, coração, fígado, medula óssea, entre outros, sejam hoje realizados com relativo sucesso e com sobrevivência razoável, o problema da rejeição é ainda sua principal limitação. Foi demonstrado que essa rejeição é devida a mecanismos imunológicos, decorrentes de diferenças genéticas, dotados de memória e especificidade.

Maria Regina Borges Osório. *Genética humana*. Ed. Artmed, 2006, p. 247, cap. 11.

Considerando que o fragmento de texto acima tem caráter unicamente motivador, redija um texto dissertativo acerca do seguinte tema:

RESPOSTAS AOS ALOANTÍGENOS E REJEIÇÃO DE TRANSPLANTES

Ao elaborar seu texto, aborde necessariamente, os seguintes aspectos:

- ▶ alorreconhecimento;
- ▶ prevenção da rejeição do transplante.

RASCUNHO

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	