

## CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS

O condicionamento, etapa central no transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), deve promover o controle da doença com níveis de toxicidade aceitáveis. Acerca do condicionamento, julgue os itens a seguir.

- 61 A irradiação corporal total é frequentemente utilizada para condicionamento nos transplantes alogênicos, e seus efeitos biológicos na mieloablação dependem da combinação entre a dose total, a taxa da dose administrada e o fracionamento da dose.
- 62 Presente nos casos de mieloma múltiplo, o efeito tumor *versus* enxerto é um efeito terapêutico dos transplantes autólogos de células progenitoras hematopoiéticas.
- 63 Os princípios básicos do condicionamento nos TCTH autólogos são eliminação das discrepâncias HLA, quimiossensibilização, imunossupressão e erradicação da doença de base.
- 64 Em pacientes submetidos a TCTH, a ciclofosfamida é um agente causador de cistite hemorrágica, devido à acroleína, metabólico urotóxico que deriva do metabolismo hepático sobre a ciclofosfamida e cujo tempo de ação no epitélio vesical justifica o seu efeito tóxico vesical.
- 65 Pacientes que, após TCTH, sofrem lesão pulmonar induzida pela carmustina podem apresentar tosse seca e dispneia progressiva na ausência de febre, após o término do condicionamento, além de que o teste de função pulmonar geralmente demonstra um defeito ventilatório restritivo e a radiografia de tórax ou tomografia computadorizada geralmente demonstra infiltrado intersticial bilateral.

O conceito de condicionamento de intensidade reduzida (RIC) em TCTH alogênicos baseia-se no raciocínio de contornar a alta morbidade e a mortalidade relacionadas aos condicionamentos considerados mieloablativos. A respeito do RIC, julgue os itens a seguir.

- 66 O RIC é uma modalidade de condicionamento recomendada para pacientes idosos e com comorbidades que possam não tolerar os condicionamentos mieloablativos, mas também se trata de uma modalidade de condicionamento empregada nos casos de leucemia aguda em segunda recaída em pacientes jovens, haja vista o risco de aumento da toxicidade do paciente devido a antecedentes de altas doses de quimioterapia utilizadas previamente.
- 67 No contexto do TCTH alogênico, o objetivo do RIC não é a erradicação ou a destruição da matriz medular do hospedeiro pela terapia quimioterápica citotóxica, mas sim os efeitos imunomediados.
- 68 A fludarabina e doses reduzidas de quimioterápicos como bussulfano endovenoso ou ciclofosfamida são os regimes de RIC mais aceitos.
- 69 Nos RIC, a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda pode ocorrer mais tardiamente do que nos transplantes alogênicos mieloablativos, devido à indução de um quimerismo misto das células T em uma fase inicial, ao uso de doses menores de imunossupressores e à utilização de infusão de linfócitos do doador.
- 70 A rejeição do enxerto aguda é uma complicação rara em pacientes com anemia aplástica severa politransfundida, por isso se recomenda o emprego de regimes de condicionamento, como RIC, nesses casos.

- 71 O RIC combinado à radioterapia corporal total e à ciclofosfamida é recomendado para pacientes jovens com leucemia linfoblástica aguda, pois, posteriormente, o uso de infusão de linfócitos do doador auxiliará no efeito enxerto *versus* leucemia.

A timoglobulina antitumoral (ATG) é um medicamento composto por anticorpos policlonais derivados, entre outros, do cavalo e do coelho. Com relação ao uso desse medicamento nos TCTH, julgue os próximos itens.

- 72 O mecanismo primário de ação da ATG *in vivo* é a depleção de linfócitos T, mas os linfócitos B e NK, macrófagos e células dendríticas são também alvos da ação biológica desse medicamento.
- 73 O uso de ATG nos regimes de condicionamento dos TCTH visa a um efeito de mieloablação nos regimes de intensidade reduzida, caso em que a ATG substitui o bussulfano e pode ser usada em associação com fludarabina.
- 74 Os efeitos adversos agudos da ATG no condicionamento dos TCTH são reativação do citomegalovírus e do Epstein Barr vírus (EBV), o que ocasiona risco de doença linfoproliferativa por EBV durante o período de aplasia do TCTH.
- 75 O uso de ATG deve ser indicado para pacientes com até quarenta anos de idade portadores de anemia aplástica severa pouco transfundidos em TCTH aparentados. O uso prévio de ATG nesses pacientes deve ser encorajado no protocolo de imunossupressão que antecede o TCTH, diminuindo-se, assim, o risco de rejeição.

O TCTH apresenta várias etapas e particularidades, conforme a modalidade indicada para cada paciente. Tais particularidades abrangem desde a escolha da fonte da célula-tronco, o tipo de transplante, os marcadores de células-tronco e até complicações agudas e tardias. Acerca dos TCTH autólogos e alogênicos, julgue os itens subsequentes.

- 76 São fatores determinantes para uma pobre mobilização das células-tronco de sangue periférico: uso prévio de quimioterápicos tóxicos à medula óssea, como melfalano e fludarabina; radioterapia nas regiões da bacia e da coluna vertebral; e extenso envolvimento tumoral medular.
- 77 As taxas de DECH nas células-tronco coletadas de sangue periférico são inferiores às de medula óssea, devido à imaturidade de expressão HLA das células-tronco de sangue periférico.
- 78 Células-tronco de sangue periférico são amplamente utilizadas nos transplantes alogênicos de leucemia mieloide crônica (LMC) em fase crônica, momento ideal para a recuperação medular com mínimas taxas de DECH, devido ao controle molecular da doença de base.
- 79 A quantificação das células CD34 positivas por citometria de fluxo fornece dados importantes após coleta da célula-tronco, assegurando-se a determinação de um número suficiente de células-tronco na bolsa coletada, e apresenta como vantagens a objetividade e a especificação das células, além da rapidez na obtenção do resultado.
- 80 A doença veno-oclusiva hepática (VOD) resulta da oclusão de vênulas e sinusoides hepáticos terminais devido à lesão do endotélio hepático vênulas. O uso de defibrotide, hiper-hidratação, anticoagulação plena e pulsoterapia com corticóide deve ser indicado por ser uma medida aceitável e eficaz no tratamento dessa complicação clínica.

81 Os testes sorológicos para citomegalovírus (CMV) IGG e IGM não são adequados para monitorar a reativação do CMV após o TCTH, pois pacientes imunossuprimidos não desenvolvem resposta de anticorpos contra o vírus reativado.

Julgue os itens a seguir, referentes ao suporte transfusional para pacientes submetidos a TCTH.

82 Na anemia aplástica severa, a presença de anticorpos anti-HLA pode comprometer a enxertia e, conseqüentemente, o sucesso do TCTH, por isso os hemocomponentes devem ser leucorreduzidos e irradiados, para diminuir o risco de aloimunização, a presença de anticorpos anti-HLA e o risco de doença do enxerto pós-transfusional.

83 Ocorre incompatibilidade ABO maior entre doador e receptor quando o plasma do receptor contém isoaglutininas contra antígenos das hemácias do doador. Nessas situações, recomenda-se redução do volume de hemácias na bolsa que contém a célula-tronco de medula óssea antes da sua infusão, evitando-se reação de hemólise imediata.

84 A aplasia pura de série eritroide (APSE), uma complicação que retarda a recuperação da eritropoese do doador, com conseqüente prolongamento do período de anemia e aumento das necessidades transfusionais, decorre da presença de anticorpos anti-HLA contra as hemácias e precursores eritroides, que podem persistir por meses após transplantes e induzir a rejeição do enxerto.

No que se refere às indicações de TCTH autólogos e alogênicos, julgue os itens subsecutivos.

85 Pacientes jovens com LNH subtipo folicular de alto risco do FLIPI (índice prognóstico internacional) se beneficiam de quimioterapia convencional e devem ser submetidos a TCTH em primeira linha com condicionamento de intensidade reduzida, pela evidência de efeito enxerto *versus* tumor.

86 Aos pacientes portadores de síndrome mielodisplásica de risco intermediário (R-IPSS) sem doador aparentado, o TCTH autólogo pode constituir uma alternativa terapêutica caso o paciente alcance remissão após quimioterapia de indução.

87 O TCTH alogênico em doença falciforme pode ser indicado a pacientes com crises vaso-oclusivas recorrentes após uso de hidroxiureia por seis meses sem resposta ou em caso de contra-indicação ao uso dessa substância.

88 O TCTH de sangue de cordão umbilical pode apresentar algumas desvantagens em relação aos TCTH de medula óssea e de sangue periférico, entre as quais se destacam: o risco de falha de enxertia, devido à contagem de célula-tronco em relação ao peso do receptor; impossibilidade de infusão de linfócitos do doador das unidades não aparentadas, em casos de quimerismo misto; dificuldade de uso em pacientes adultos, devido à baixa concentração de células.

89 A leucemia mieloide crônica (LMC) constituiu, por vários anos, o protótipo de doença tratável com TCTH alogênico, especialmente pelo uso de células-tronco mobilizadas para o sangue periférico em pacientes na fase crônica da doença.

90 O TCTH alogênico é indicado para tratar anemia aplástica severa ou muito severa em pacientes com mais de quarenta anos de idade e com *performance status* > 90%, quando há doador aparentado HLA idêntico, preferencialmente utilizando-se um RIC associado a infusão de linfócitos do doador.

Um garoto de quatro anos de idade, morador de zona rural, foi encaminhado para avaliação com história de trombocitopenia (contagem de plaquetas abaixo de 20.000). Ele havia iniciado o tratamento com corticoide, mas não houve resposta. Após seis meses do uso do corticoide, apresentou pancitopenia grave, com necessidade transfusional. Até o momento da consulta, havia recebido trinta unidades de concentrado de plaquetas randômicas e dezesseis unidades de concentrados de hemácias. No exame físico, apresentava apenas palidez de pele e mucosas, além de petéquias em membros inferiores. O aspirado e a biópsia de medula óssea foram severamente hipocelulares. A citogenética de medula óssea estava normal. O teste com diepoxibutano (DEB) foi negativo. O diagnóstico final desse paciente foi de anemia aplástica severa. Indicou-se TCTH para esse paciente e coletou-se tipagem HLA, porém se trata de filho único adotado ao nascimento.

Com relação ao caso clínico apresentado, julgue os itens a seguir.

91 Deve ser realizada a tipagem HLA para os locos HLA-A, B, C, DRB1 e DQB1 do paciente referido. O método mais adequado para a tipificação de média resolução é a técnica de SSO por citometria de microesferas (*beads*), sendo o resultado emitido com código NMDP e, posteriormente, a tipificação de alta resolução pelo sequenciamento direto do DNA ou SBT (*sequence based typing*) para inclusão dos dados no Registro Brasileiro de Receptores de Medula Óssea (REREME).

92 A prova cruzada (*crossmatch*) entre as células do doador e o soro do receptor é uma técnica utilizada para avaliar *in vitro* se o painel de atividade dos anticorpos anti-HLA presente no receptor pode indicar positividade de rejeição contra as células do doador. A técnica de citotoxicidade dependente do complemento (técnica de CDC) ou por citometria de fluxo é utilizada nessa pesquisa.

93 O número total de incompatibilidades HLA entre o paciente do caso e um possível doador não aparentado é fator de risco de falha de pega do enxerto, pois as incompatibilidades alélicas (alta resolução) estão mais associadas com piores prognósticos e desfechos desfavoráveis quanto à falha de pega do enxerto que as incompatibilidades antigênicas (sorológicas).

94 Deve ser feita a pesquisa de anticorpos anti-HLA de classes I e II (PRA) no soro desse paciente quando for encontrado possível doador, principalmente se esse doador possuir alguma incompatibilidade HLA. O risco de o paciente apresentar elevado nível PRA se deve ao fato de ter sido submetido a várias transfusões (sensibilizações).

Um homem de sessenta anos de idade, negro, aposentado, portador de mieloma múltiplo sintomático secretor IGG-kappa, Durie Salmon IIIA, ISS alto risco, apresentou resposta parcial ao tratamento feito com bortezomibe, dexametasona e ciclofosfamida. Diante dessa evolução, foi indicado a ele TCTH autólogo. O paciente foi submetido à mobilização com G-CSF e a coleta por aférese da célula-tronco de origem de sangue periférico (CT). Posteriormente, a CT foi encaminhada para laboratório de processamento celular.

Espaço livre

Considerando esse caso clínico, julgue os próximos itens, referentes a processamento e criopreservação das CT. Nesse sentido, considere que a sigla DMSO refere-se a dietilmetilsofoxido.

- 95 O DMSO é criopreservante intracelular com a função de captura das moléculas de água livre, o que leva à redução da quantidade de gelo formada, à diminuição da temperatura do ponto de congelamento e ao aumento do ponto de vitrificação.
- 96 A manutenção da viabilidade da célula submetida ao processo de criopreservação depende basicamente de sua capacidade de resistir a dois tipos de lesão: a desidratação e o dano mecânico decorrente da formação de cristais de gelo no seu interior. Em geral, esses dois tipos de lesão estão correlacionados à velocidade com que a suspensão celular é congelada.
- 97 A velocidade ideal de congelamento das CT é de 1 °C a 3 °C por minuto, velocidade essa atingida em unidades de CPH com volumes de 100 mL a 150 mL quando se usa congelador mecânico a 80 °C negativos. Quando a suspensão celular é exposta a temperaturas progressivamente mais baixas (velocidade de 1 °C a 3 °C por minuto), notam-se as três fases do congelamento, que podem ser expressas na forma de uma curva de temperatura.
- 98 O volume das unidades de sangue periférico é costumeiramente reduzido antes de sua criopreservação, principalmente à custa da remoção de hemácias e plasma, o que provoca aumento significativo da concentração das células nucleadas no produto final a ser criopreservado.
- 99 O descongelamento de um produto contendo CT de sangue periférico é feito rapidamente, em geral em banho-maria, durante alguns poucos minutos, até o desaparecimento visual dos cristais de gelo. Logo em seguida, deve ser infundido em veia periférica, onde as CT exercem a sua função de *homing* até o espaço intramedular. As medidas profiláticas de reações adversas na infusão das CT podem ser dispensadas, caso o produto que contenha elevada concentração de CT, não tenha sido manipulado, não esteja com altas concentrações de DMSO, diminuindo-se, assim, o risco de sensibilização.
- 100 As reações adversas durante infusão das CT podem ser do tipo cardiovascular e não cardiovascular. A maioria dos pacientes apresenta náusea, calafrios, sensação desagradável em orofaringe e, mais raramente, hipotensão, dispneia e arritmias cardíacas. O DMSO pode liberar histamina, o que justifica a hipotensão e as reações anafiláticas que já associadas à sua infusão.