

EMPRESA BRASILEIRA DE HEMODERIVADOS E BIOTECNOLOGIA – HEMOBRAS

CONCURSO PÚBLICO

NÍVEL SUPERIOR

EMPREGO

18

Aplicação: 13/12/2008

ESPECIALISTA EM PRODUÇÃO DE
HEMODERIVADOS E BIOTECNOLOGIA
FRACIONAMENTO INDUSTRIAL DO PLASMA 1

CADERNO DE PROVAS – PARTE II CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS

ATENÇÃO!

- » Leia atentamente as instruções constantes na capa da Parte I do seu caderno de provas.
- » Nesta parte do seu caderno de provas, que contém os itens relativos à prova objetiva de **Conhecimentos Específicos**, confira o número e o nome de seu emprego transcritos acima e no rodapé de cada página numerada com o que está registrado na sua **folha de respostas**.

AGENDA (datas prováveis)

- I **16/12/2008**, após as 19 h (horário de Brasília) – Gabaritos oficiais preliminares das provas objetivas: Internet — www.cespe.unb.br.
- II **17 e 18/12/2008** – Recursos (provas objetivas): exclusivamente no Sistema Eletrônico de Interposição de Recurso, Internet, mediante instruções e formulários que estarão disponíveis nesse sistema.
- III **14/1/2009** – Resultado final das provas objetivas e convocação para a entrega da documentação para a avaliação de títulos e para a perícia médica: Diário Oficial da União e Internet.

OBSERVAÇÕES

- Não serão objeto de conhecimento recursos em desacordo com o item 12 do Edital n.º 1 - HEMOBRAS, de 20/10/2008.
- 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.

De acordo com o comando a que cada um dos itens de **51 a 120** se refira, marque, na **folha de respostas**, para cada item: o campo designado com o código **C**, caso julgue o item **CERTO**; ou o campo designado com o código **E**, caso julgue o item **ERRADO**. A ausência de marcação ou a marcação de ambos os campos não serão apenadas, ou seja, não receberão pontuação negativa. Para as devidas marcações, use a **folha de respostas**, único documento válido para a correção das suas provas.

CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS

A respeito do processamento, controle de qualidade, aquisição e distribuição dos medicamentos hemoderivados para uso humano, julgue os itens a seguir.

- 51** Na finalização de cada lote acabado de determinado produto hemoderivado devidamente registrado, deverá ser apresentada à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): o certificado da liberação da sorologia do plasma, da análise de controle da qualidade e a declaração de origem do plasma utilizado.
- 52** O plasma fresco é obtido de uma unidade de sangue total, separado em sistema fechado, cujo processo de congelamento se completou no prazo máximo de 8 horas após a coleta, devendo ser estocado a temperatura não superior a 20 °C negativos.
- 53** O plasma recuperado não pode ser utilizado na produção de hemoderivados, pois não atende aos requisitos de plasma fresco, plasma fresco congelado ou plasma remanescente de integridade dos fatores de coagulação.
- 54** A ANVISA admite a utilização de estabilizantes em albumina hemoderivada endovenosa que impedem a desnaturação protéica, mantendo a característica nativa da hemoproteína.
- 55** O processo de desidratação a frio, além do baixo custo de manutenção e de operação, é muito utilizado para conservação de material biológico por aumentar a estabilidade desses produtos por períodos mais longos e facilitando sua reconstituição.
- 56** No Brasil, o lote de hemoderivado acabado somente poderá ser liberado para uso interno após análise de 10 frascos desse lote realizada exclusivamente pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde.
- 57** A liofilização é um processo de secagem no qual o solvente é evaporado diretamente da fase líquida para a fase de vapor.
- 58** Para controlar a qualidade no processo de liofilização é importante monitorar o número e geometria das partículas contaminantes que podem influenciar no processo de nucleação do hemoderivado.

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) abrangem um conjunto de medidas que devem ser adotadas pelas indústrias de medicamentos a fim de garantir a qualidade sanitária e a conformidade dos produtos farmacêuticos. A respeito das BPF, julgue os itens de **59 a 64**.

- 59** A validação perspectiva é realizada durante o desenvolvimento do produto, visando a comprovação de que um novo sistema, processo, equipamento ou instrumento, ainda não operacionalizado, satisfaz as especificações funcionais e as expectativas de desempenho.
- 60** Enquanto não houver mudança no processo de fabricação de um determinado medicamento, o processo de revalidação é desnecessário, pois esse processo não leva em consideração o desgaste dos equipamentos e possíveis erros humanos.
- 61** A indústria de hemoderivados depende de BPF na manipulação e manutenção da qualidade do plasma, principalmente na conservação da atividade de proteínas lábeis como o fator VIII de coagulação.

- 62** Na fabricação de medicamentos biológicos, é crítico o cumprimento das normas de BPF, pois esses medicamentos podem apresentar uma variação intrínseca durante o processo de fabricação no armazenamento, relacionados à degradação e natureza inconstantes dos subprodutos.
- 63** A utilização da tecnologia de barreira absoluta (sistemas fechados) e de sistemas automatizados nas áreas de produção aumenta o custo do produto e apresentam poucas vantagens à manutenção da esterilidade dos medicamentos fabricados.
- 64** O sistema de qualidade engloba a estrutura organizacional, os procedimentos, os processos e os recursos, além de ações sistemáticas e precisas para assegurar que um determinado produto satisfaça as exigências de qualidade.

O Brasil coleta, anualmente, cerca de 3.500.000 bolsas de sangue, em 250 diferentes locais. Praticamente a totalidade dessas bolsas é fracionada, dando origem a, no mínimo, uma bolsa de concentrado de hemácias e uma bolsa de plasma. O volume médio de plasma por bolsa, no Brasil, é de 200 mL. Sendo assim, são obtidos no país, anualmente, cerca de 400.000 L de plasma excedente, já descontadas as bolsas de plasma transfundidas e as perdas por diversos motivos.

HEMOBRAS. Caderno de especificações técnicas (com adaptações).

A respeito do fracionamento industrial do plasma e suas especificações técnicas, julgue os itens de **65 a 73**.

- 65** O Brasil possui um grande potencial para o fracionamento de hemoderivados em relação aos Estados Unidos da América e Alemanha, já que a matéria-prima, o plasma, é oriunda de doações voluntárias, o que reduz o custo de produção em cerca de 40%.
- 66** Apesar da alta demanda por concentrados de imunoglobulina G intravenosa, o fator VIII e a albumina ainda são os principais hemoderivados de interesse das indústrias de fracionamento de países desenvolvidos.
- 67** Um dos fluxos industriais de fracionamento do plasma consiste em: quarentena do plasma acondicionado em temperaturas inferiores a 20 °C negativos para checagem da documentação e para testes de controle de qualidade, seguida de mistura de várias bolsas de plasma (*pool*), crioprecipitação e fracionamento massivo utilizando etanol, desidratação a frio para retirada do álcool, fracionamento dos componentes intermediários utilizando técnicas cromatográficas, tratamento de redução viral das frações de proteínas, ultrafiltração (poros com menos de 0,2 µm), dispensação asséptica e novo controle de qualidade.
- 68** O processo de Zenalb consiste em acrescentar ao método do fracionamento da albumina por etanol frio, a passagem da fração V por uma coluna de gelfiltração (diafiltração) e por uma coluna de troca iônica, permitindo a diminuição da concentração dos resíduos encontrados na solução concentrada de albumina.

- 69** O fator VIII pode ser purificado e concentrado, com maior eficiência, a partir do crioprecipitado ou diretamente do plasma fresco, após inativação dos traços de vitamina K com glicina e cromatografia de troca iônica para remoção de fibrinogênio, fator de von Willebrand e solventes e detergentes.
- 70** O selante de fibrina ou cola de fibrina compreende uma mistura de trombina e fibrinogênio concentrado, sendo esse último obtido do crioprecipitado ou da fração I do método de precipitação pelo etanol frio.
- 71** O fracionamento da albumina pelo método de Conh é facilitado pela alta solubilidade e baixo ponto isoelétrico dessa proteína em relação aos demais componentes protéicos do plasma, permitindo ser fracionada a temperatura de 5 °C negativos, pH 4,8 e na concentração de 40% de etanol.
- 72** A obtenção de um concentrado de imunoglobulina G purificada é rapidamente obtida a partir da precipitação com ácido acético a 5%, seguida de diálise com tampão salino a 0,85%.
- 73** A purificação do fator IX depende do fracionamento do complexo protrombínico submetido a coluna de separação por fase reversa em cromatografia líquida de alta pressão.

Acerca dos procedimentos de envase e pós-envase utilizados na indústria de hemoderivados, bem como seu local de fabricação, julgue os seguintes itens.

- 74** O rótulo da embalagem primária de fatores de coagulação fracionados do plasma humano deve conter: o número de unidades internacionais, a quantidade da proteína, o nome e o volume do líquido utilizado para reconstituição e informação que o produto está totalmente livre de agentes infecciosos.
- 75** A denominação do hemoderivado poderá seguir a denominação comum brasileira ou internacional e na sua ausência, a denominação do Chemical Abstract Substance.
- 76** A utilização da tecnologia de barreira absoluta (sistemas fechados) e de sistemas automatizados, para minimizar a intervenção humana nas áreas de produção, pode trazer vantagens à manutenção da esterilidade dos produtos fabricados.
- 77** As áreas de preparações de produtos estéreis devem ser mantidas dentro de padrões de limpeza apropriados e, devem conter sistemas de ventilação que utilizem sistemas de filtros de purificação de ar de alta eficiência.
- 78** Em relação ao local de envase de medicamentos parenterais não é exigido que a manipulação seja classificada, apenas realizada em área limpa de grau A ou B, circundadas somente por sala limpa do grau D.
- 79** Há somente duas formas de obtenção de produtos estéreis: o envase do medicamento seguido de sua esterilização ou a filtração do produto seguida do envase em recipientes estéreis.
- 80** Área limpa é um local onde há um controle ambiental relativo à contaminação por partículas viáveis e não viáveis, projetada, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes em seu interior.
- 81** No rótulo de novos hemocomponentes produzidos no Brasil, envolvidos no processo de coagulação, deverá constar que o produto destina-se a pacientes hemofílicos e apresentar uma sucinta comparação da eficácia em relação aos produtos importados.

O sangue humano é fonte de um grande número de componentes usados para o tratamento e a prevenção de várias moléstias. Apesar da adoção de medidas de segurança, tais como seleção de doadores e testes de triagem no sangue e no plasma, a transmissão de vírus ainda constitui um risco aos pacientes receptores de hemocomponentes. Nos últimos 20 anos, a transmissão dos principais vírus historicamente associados a esses produtos — hepatite B, hepatite C e vírus da imunodeficiência humana — sofreu grande redução ou eliminação em muitas regiões do mundo. Esse fato foi conseqüência de métodos mais sensíveis usados na pesquisa do sangue e do plasma e do estabelecimento de práticas de fabricação que levam a uma significativa inativação e remoção dos vírus.

Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure de viral safety of human blood plasma products. OMS, 2001 (com adaptações).

Com relação à contaminação e ao controle de qualidade de medicamentos aplicados à produção de hemoderivados julgue os itens a seguir.

- 82** Os estudos de validação viral têm como objetivo demonstrar o grau de eliminação de infectividade viral durante a fabricação.
- 83** A única fonte de contaminação viral de hemoderivados é o doador do plasma, pois todos os demais procedimentos são realizados em rigoroso controle de qualidade descartando a contaminação dos reagentes empregados.
- 84** No processo inicial de controle asséptico, os procedimentos de purificação, como a precipitação e crioprecipitação, não contribuem para a remoção viral.
- 85** A pasteurização é um método em desuso nas indústrias de medicamentos, pois compromete a atividade das proteínas e promove apenas a desinfecção bacteriana, não inativando os vírus.
- 86** Tratamentos com solventes e detergentes são amplamente utilizados para assegurar a segurança viral em produtos do plasma, nesses casos, os vírus envelopados são mais suscetíveis ao tratamento com Triton X-100, desoxicolato de sódio ou Tween®-80 combinado com tri-n-butil fosfato (TnBP) do que os vírus não envelopados.
- 87** A cromatografia de afinidade com anticorpos monoclonais anti-fator VIII pode ser utilizada para obter esse hemoderivado altamente puro, dispensando o uso de inativação viral por solventes.
- 88** A amplificação de ácidos nucléicos pode identificar o vírus no *pool* de plasma, advindo de vários doadores, reduzindo a janela imunológica dos vírus da imunodeficiência humana, da hepatite B e da hepatite C.
- 89** Nos processos de purificação, que utilizam cromatografia capaz de remover vírus, o fluxo e as dimensões da coluna são parâmetros importantes do processo de descontaminação viral.

Acerca do controle da qualidade de insumos e da água utilizados na indústria de hemoderivados, julgue os itens subsequentes.

- 90** A água utilizada para injeção é purificada pela destilação ou por um processo de purificação, que seja equivalente ou superior à destilação, na remoção de certas substâncias químicas e de microrganismos.
- 91** Os sistemas de purificação da água que incluem a desionização, destilação, troca iônica, osmose reversa e filtração não são suscetíveis a formação de biofilmes.
- 92** Para o preparo de um *pool* de plasma humano não é necessário que os doadores pertençam ao mesmo grupo do sistema ABO.

Em relação às doenças passíveis de transmissão e aos agentes contaminantes do sangue, plasma e demais hemocomponentes, julgue os itens que se seguem.

- 93** A contaminação bacteriana do sangue pode ocorrer pela falta de assepsia rigorosa da pele do doador, permitindo a penetração de organismos Gram-positivos provenientes daquele sítio.
- 94** O vírus da hepatite B (HBV), juntamente com o vírus da hepatite A (HAV) e hepatite C (HCV) são os principais responsáveis pelos casos de hepatites pós-transfusionais (HPT), sendo o HAV o mais freqüente.
- 95** A diminuição da prevalência e a triagem sorológica prévia em busca de antígenos do *Trypanosoma cruzi* no sangue dos doadores vêm diminuindo os casos de doença de Chagas transfusional nos últimos quinze anos.
- 96** A malária transfusional acomete principalmente indivíduos imunocomprometidos, mas trás um sério risco de transmissão por doadores imunocompetentes subclínicos provenientes de países endêmicos.
- 97** Entre os herpes-vírus, somente o citomegalovírus (CMV) e o vírus de Epstein-Barr (EBV) possuem importância transfusional, pois o EBV permanece latente em linfócitos B e o CMV pode permanecer viável em linfócitos a 4 °C por até 48 h.
- 98** A infusão de um hemoderivado contaminado por bactérias gram-negativas pode provocar elevação da temperatura, hemoglobinúria, choque e coagulação intravascular causadas pela ação de endotoxinas, gerando um quadro grave e muitas vezes fatal.

Os hemoderivados são produtos farmacêuticos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade. A respeito das características estruturais e funcionais dos hemoderivados, julgue os itens de **99** a **105**.

- 99** O crioprecipitado é obtido a partir do descongelamento, em temperaturas próximas a 4 °C, do plasma estocado congelado, obtendo-se um material insolúvel rico em albumina e em fatores do complexo protrombínico.
- 100** Uma unidade de fator VIII, após o fracionamento, é definida como a quantidade desse fator de coagulação presente em 1 mL de plasma fresco.

- 101** A albumina humana é uma proteína essencial na manutenção da volemia sanguínea, participando do equilíbrio coloidosmótico e no transporte de bilirrubina, ácidos graxos e esteróides.
- 102** O plasma sanguíneo isento de precipitado pode ser armazenado por cinco anos a temperatura de 20 °C negativos. Quando utilizado para fracionamento, deve ser mantido a temperatura de -15 °C por no máximo 72 h.
- 103** O fator IX da coagulação é importante na manutenção do coágulo, pois estabiliza a fibrina na fase de hemostasia secundária.
- 104** O fator VIII liofilizado, contendo de 250 a 1.000 unidades internacionais, é solúvel em água e possui altas concentrações de fibrinogênio, podendo ser utilizado nos casos da doença de von Willebrand.
- 105** A imunoglobulina G é o principal anticorpo extraído do plasma de doadores previamente imunizados, sendo o concentrado utilizado como anti-soro.

Um laboratório de microbiologia está localizado no mesmo prédio em que se situam outros laboratórios e escritórios e possui, em suas dependências, bancadas onde são realizados experimentos. A equipe do laboratório é bem treinada e supervisionada por cientista experiente na área. Os experimentos se limitam a culturas de células de medula óssea humana em condições estéreis e a equipe faz uso de jalecos, luvas e óculos de proteção durante a realização dos experimentos.

Considerando a situação hipotética exposta, julgue os itens que se seguem.

- 106** O laboratório em questão é adequado ao trabalho em nível de biossegurança.
- 107** Mesmo que o material não seja infectante, as agulhas utilizadas nos procedimentos devem ser descartadas diretamente em sacos plásticos de cor branca após serem reintroduzidas em sua capa plástica.
- 108** Nas condições experimentais descritas, é correto submeter equipamentos de metal, como pinças e tesouras, ao tratamento em autoclave.
- 109** Caso seja necessária a desinfecção de algum material nesse laboratório, será indispensável submeter esse material ao calor seco a 180 °C por 2 h.
- 110** Em função dos equipamentos de proteção coletiva descritos no texto, é correto afirmar que esse laboratório está apto a realizar experimentos com infecção de células em cultura por HIV.
- 111** Caso o laboratorista deseje esterilizar quimicamente um material, é correto que ele faça uso de álcool iodado para esse fim.
- 112** O uso de desinfetantes permite que se eliminem esporos de forma não-seletiva; porém, quanto aos microrganismos, não se consegue eliminar os que sejam resistentes à vancomicina.

Em um hospital, onde são realizadas cirurgias de grande porte e cerca de 120 transfusões por mês, existe um serviço de hemoterapia da agência transfusional local. Esse serviço recebe doadores de sangue que são selecionados segundo os critérios estabelecidos pela RDC n.º 153/2004. O sangue coletado nesse serviço é utilizado para transfusões e para o preparo de hemocomponentes. O serviço está equipado para o preparo de todos os hemocomponentes, porém não para o preparo de hemoderivados.

Em relação à situação hipotética acima descrita, julgue os itens subseqüentes.

- 113** Indivíduos que tenham doado sangue há 4 semanas devem ser regularmente aceitos para doação imediata no serviço mencionado.
- 114** Candidatos a doação que apresentem acidente vascular cerebral recente, diabetes do tipo II com lesão vascular ou leucemia são qualificados como definitivamente inaptos à doação de sangue.
- 115** Pessoas que tenham utilizado ácido acetilsalicílico como medicamento na véspera da doação podem ser doadores, porém tal coleta não pode ser utilizada para o preparo de concentrado de plaquetas.
- 116** Entre os critérios de seleção de doadores inclui-se a determinação do hematócrito, a qual é feita por meio da dosagem de hemoglobina sérica.

Considerando os procedimentos em indústrias farmacêuticas e de hemocomponentes, julgue os itens a seguir.

- 117** É correto realizar ensaios de identificação em amostras de matéria-prima.
- 118** Devem ser retiradas amostras do produto final, as quais devem ser armazenadas por período superior ao prazo de validade, a fim de que se possam realizar análises, caso necessário.
- 119** O controle de qualidade deve avaliar não somente a qualidade, mas também a estabilidade dos produtos terminados.
- 120** A produção de preparações estéreis deve ser feita em áreas limpas que contenham sistema de ventilação que utilizem filtros.

