

EMPRESA BRASILEIRA DE HEMODERIVADOS E BIOTECNOLOGIA – HEMOBRAS

CONCURSO PÚBLICO

NÍVEL SUPERIOR

EMPREGO

19

Aplicação: 13/12/2008

ESPECIALISTA EM PRODUÇÃO DE
HEMODERIVADOS E BIOTECNOLOGIA
FRACIONAMENTO INDUSTRIAL DO PLASMA 2

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 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.
- 53** A ANVISA admite a utilização de estabilizantes em albumina hemoderivada endovenosa que impedem a desnaturação protéica, mantendo a característica nativa da hemoproteína.
- 54** 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 reconstrução.
- 55** 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.
- 56** A liofilização é um processo de secagem no qual o solvente é evaporado diretamente da fase líquida para a fase de vapor.
- 57** 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 **58 a 61**.

- 58** 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.
- 59** 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.

- 60** 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.
- 61** 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 **62 a 69**.

- 62** 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.
- 63** 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.
- 64** 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.
- 65** 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.

- 66** 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.
- 67** 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.
- 68** 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%.
- 69** 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.

- 70** 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.
- 71** A denominação do hemoderivado poderá seguir a denominação comum brasileira ou internacional e na sua ausência, a denominação do Chemical Abstract Substance.
- 72** 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.
- 73** 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.
- 74** 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.
- 75** 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.
- 76** 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.

- 77** 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.
- 78** 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.
- 79** 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.
- 80** 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.
- 81** 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.

- 82** 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.
- 83** Os sistemas de purificação da água que incluem a desionização, destilação, troca iônica, osmose reversa e filtração não são suscetíveis a formação de biofilmes.
- 84** 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.

- 85** 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.
- 86** 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.
- 87** 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.
- 88** A malária transfusional acomete principalmente indivíduos imunocomprometidos, mas trás um sério risco de transmissão por doadores imunocompetentes subclínicos provenientes de países endêmicos.
- 89** 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.

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 **90 a 95**.

- 90** 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.
- 91** Uma unidade de fator VIII, após o fracionamento, é definida como a quantidade desse fator de coagulação presente em 1 mL de plasma fresco.
- 92** A albumina humana é uma proteína essencial na manutenção da volemia sangüínea, participando do equilíbrio coloidosmótico e no transporte de bilirrubina, ácidos graxos e esteróides.
- 93** O plasma sangüíneo 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.

- 94** O fator IX da coagulação é importante na manutenção do coágulo, pois estabiliza a fibrina na fase de hemostasia secundária.
- 95** 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.

Considerando os procedimentos em indústrias farmacêuticas ou de hemocomponentes, julgue os itens de seguintes.

- 96** O controle de qualidade deve avaliar não somente a qualidade, mas também a estabilidade dos produtos terminados.
- 97** A produção de preparações estéreis deve ser feita em áreas limpas que contenham sistema de ventilação que utilizem filtros.
- 98** As bancadas de áreas dedicadas à produção de preparações estéreis devem ser confeccionadas com material poroso, de forma a absorver rapidamente a umidade.
- 99** A dosagem de fator VIII é mais sensível e mais específica que o teste do tempo de tromboplastina parcial.
- 100** Níveis elevados de fator VIII podem mascarar uma redução no nível de proteína C, caso o ensaio seja baseado na coagulação.

Considerando os aspectos de controle de contaminação de sangue e hemoderivados, bem como as normas para descarte de material, julgue os itens subsequentes.

- 101** O teste LAL é rotineiramente usado para detectar a presença de microrganismos Gram-positivos vivos em hemocomponentes.
- 102** Para ser submetida ao teste de LAL, uma amostra de plasma deve, obrigatoriamente, ser proveniente de sangue colhido com heparina ou EDTA.
- 103** Uma alça de platina flambada por um minuto é considerada estéril e adequada para uso em experimentos de microbiologia.
- 104** A morfologia, a coloração pelo método de Gram, o padrão de hemólise e o crescimento em NaCl 6,5% são características utilizadas para diferenciar microrganismos para fins de identificação.
- 105** Algumas espécies de *Streptococcus* mostram halo de inibição de crescimento se testadas em antibiograma com penicilina.
- 106** Ágar suplementado com sangue é um bom meio de cultura de uso geral, além de permitir o estudo da ação hemolítica de colônias de microrganismos.
- 107** A cultura de microrganismos anaeróbios requer um sistema vedado em que as amostras são incubadas sob vácuo.
- 108** Os resíduos sólidos devem ser acondicionados em sacos plásticos resistentes, que possam ser reciclados após o uso.
- 109** Os resíduos líquidos devem ser acondicionados em recipientes rígidos e estanques com tampa vedante.
- 110** Bolsas de sangue com prazo de validade vencido, ainda que lacradas, não podem ser descartadas no lixo comum.

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

- 111** O processo de liofilização industrial é inviável economicamente para conservação de albumina e fatores de coagulação, já que esses hemoderivados possuem alta estabilidade em solução por até 24 meses.
- 112** É indispensável a indicação de um profissional farmacêutico, perante a autoridade sanitária, responsável pelo cumprimento das boas práticas de fabricação e controle (BPFC), das normas de biossegurança, e pela implementação de um programa de garantia da qualidade na planta produtora de hemoderivados.

O sangue humano é fonte de um grande número de componentes usados para tratamento e 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 imunodeficiência humana — sofreu uma grande redução ou eliminação em muitas regiões do mundo. Este fato foi consequência 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 ou 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 à inativação viral aplicados à produção de hemoderivados, julgue os itens que se seguem.

- 113** O uso de tecnologia de amplificação de ácidos nucléicos (NAT) pode auxiliar na identificação do 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.
- 114** A distinção entre remoção e inativação viral é importante para permitir, em determinado modelo de processo, a identificação do parâmetro com maior efeito na redução da infecciosidade.
- 115** Nos processos de purificação que utilizam cromatografia, o fluxo e as dimensões da coluna são parâmetros importantes do processo de descontaminação viral.

A hemovigilância pode ser definida como um conjunto de procedimentos de verificação da cadeia transfusional que objetiva colher e processar informações dos efeitos colaterais ou inesperados resultantes da transfusão de hemocomponentes. Acerca desse tema e da farmacovigilância, julgue os itens subsequentes.

- 116** Por meio dos procedimentos de *look-back*, buscam-se os receptores de transfusão de sangue suspeitos de contaminação por agentes infecciosos e notificam-se esses receptores sobre os possíveis riscos realizando testes laboratoriais para verificar se houve a transmissão da infecção.
- 117** A hemovigilância, embora faça triagem sorológica prévia em busca de antígenos do *Trypanosoma cruzi* no sangue dos doadores, não conseguiu diminuir os casos de doença de Chagas transfusional nos últimos quinze anos.
- 118** Os erros administrativos relacionados a registro, classificação e conferência do sangue doado são considerados insignificantes diante do número de casos de transmissão viral por transfusão.
- 119** O Sistema Nacional de Hemovigilância (SNH) visa coletar, avaliar e disseminar informações sobre as reações transfusionais na utilização de sangue e hemocomponentes a fim de prevenir seu aparecimento ou recorrência, por meio de alerta e monitoramento constante.
- 120** Todos os serviços de saúde municipais, estaduais e federais que utilizam sangue são obrigados a notificar qualquer reação transfusional ao Sistema Nacional de Notificação em Vigilância Sanitária (NOTIVISA), via Internet.