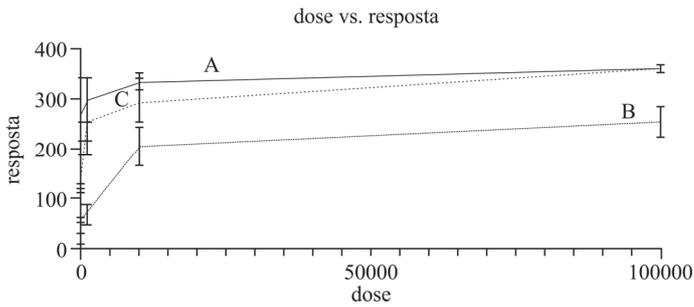


-- CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS --

Com relação à interação dos três fármacos A, B e C com o paciente que pode vir a recebê-los, julgue os itens a seguir.

- 79** Um anticorpo tanto pode ser classificado como um antagonista competitivo do agonista como pode atuar inibindo a ação do agonista sem se ligar a um receptor classificado como antagonista fisiológico.
- 80** As drogas A e C apresentam a mesma potência; e as drogas A e B, a mesma eficácia.
- 81** O aumento da dose do fármaco B, que possui um índice terapêutico pequeno, aumenta a possibilidade de toxicidade do fármaco.
- 82** O fármaco A se liga a uma concentração maior de receptores do que o fármaco C.

O paracetamol (acetaminofeno), um fármaco com parâmetros farmacocinéticos bem determinados, é o antitérmico escolhido nos protocolos médicos adotados para os pacientes com dengue. Acerca do paracetamol, julgue os próximos itens.

- 83** O paracetamol administrado por via oral apresenta um efeito mais rápido porque sua absorção ocorre no intestino delgado, não havendo metabolização quando o fármaco chega à corrente sanguínea.
- 84** O paracetamol é absorvido por difusão — cuja taxa depende do gradiente de concentração e da polaridade do fármaco —, que é realizada da região com maior concentração para a de menor concentração.
- 85** O paracetamol apresenta baixa interação com proteínas plasmáticas, sendo a albumina a principal proteína capaz de se ligar irreversivelmente ao fármaco, além de diminuir a atividade biológica deste nos sítios de atuação.
- 86** O paracetamol é considerado um pró-fármaco, uma vez que é metabolizado no sistema nervoso central e o produto desta metabolização é capaz de se ligar a receptores específicos.

Sobre epidemiologia, pesquisa clínica e tecnologias em saúde, julgue os itens a seguir.

- 87** A incidência diz respeito somente ao número de casos existentes de uma doença, enquanto a prevalência é a frequência com que surgem novos casos de uma doença em um determinado período de tempo.
- 88** Em um estudo clínico aberto, o participante da pesquisa e o investigador sabem o que está sendo administrado ao paciente; já em um estudo duplo-cego, o participante da pesquisa e o investigador não sabem qual tratamento foi designado ao paciente.
- 89** Em um relatório de estudos de coorte, devem ser obrigatoriamente descritos o ambiente, os locais e as datas relevantes, incluindo-se os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento e coleta de dados.
- 90** Uma tecnologia em saúde é classificada como experimental quando está submetida a testes em laboratório que usem animais ou outros modelos, e como investigacional quando está submetida a avaliações clínicas iniciais em humanos.
- 91** No sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), um nível de evidência alto implica que é improvável que trabalhos adicionais futuros não modifiquem a confiança na estimativa do efeito; já no nível baixo, trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.

Um centro de pesquisa clínica no Brasil foi contratado para realizar um estudo clínico, patrocinado por uma indústria farmacêutica, para avaliação de uma nova forma farmacêutica para tratamento da hipertensão arterial, seguindo regulamentação padrão da ANVISA no que se refere a responsabilidades. O protocolo foi aprovado em 10 de janeiro de 2023 pelo competente comitê de ética em pesquisa, e todos os documentos pertinentes foram aprovados pela ANVISA no prazo de 90 dias corridos. O primeiro participante foi incluído no estudo clínico em 10 de maio do mesmo ano. Após a administração do novo medicamento em cinco participantes, foi realizada a inclusão de um novo desfecho secundário ao protocolo, para avaliar o impacto do medicamento no bem-estar emocional dos pacientes e na sua qualidade de vida, utilizando-se questionários validados específicos. No decorrer do estudo, um participante apresentou hipotensão, tontura e perda de consciência, o que demandou sua hospitalização e a administração de fluidos intravenosos a ele. Foi estabelecida relação de causalidade entre esse ocorrido e a administração da medicação-teste.

Considerando essa situação hipotética, julgue os itens a seguir.

- 92** Na situação apresentada, os custos de hospitalização do participante são de responsabilidade do investigador — no caso, o centro de pesquisa clínica onde era realizado o estudo.
- 93** Conforme regulamentação da ANVISA, a data de início do ensaio clínico no caso em tela é 10 de maio de 2023, quando houve a inclusão do primeiro participante.
- 94** O desfecho secundário citado representa uma emenda ao protocolo apta à imediata implementação, pois, uma vez utilizados questionários validados, é desnecessária aprovação ética adicional.
- 95** É obrigatória a obtenção de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) atualizado dos participantes antes da aplicação de procedimentos não previstos anteriormente, como novos questionários.
- 96** O caso relatado de tontura representa, por definição, um evento adverso grave.

No que concerne às boas práticas de fabricação complementares às atividades de qualificação e validação, julgue os itens a seguir.

- 97** A validação prospectiva é realizada antes da produção de lotes comerciais; já a validação retrospectiva envolve a avaliação da experiência passada de produção, sob a condição de que a composição, os procedimentos e os equipamentos permaneçam inalterados.
- 98** Os lotes fabricados para a validação de processo podem ser personalizados quando comparados aos lotes de escala comercial pretendidos.
- 99** A execução repetida dos processos de limpeza e dos testes de detecção até a obtenção de um resultado satisfatório não é considerada uma abordagem aceitável de validação de limpeza.
- 100** O plano mestre de validação (PMV) deve definir o sistema de validação e incluir ou referenciar informações sobre, entre outros aspectos, política de qualificação e validação, estrutura organizacional, controle de alterações e gestão de desvios para qualificação e validação.
- 101** O relatório de validação é o documento que descreve as atividades a serem realizadas na validação de um projeto específico para a aprovação da qualificação de um processo produtivo e deve definir os parâmetros críticos do processo (PCP) e os atributos críticos da qualidade (ACQ).

Uma empresa farmacêutica, com fábrica na Europa, está prestes a solicitar o registro na ANVISA de um novo medicamento obtido por procedimentos biotecnológicos. Especificamente, um gene humano, quando introduzido em células de cenoura, as induz a produzirem uma enzima, que é, então, coletada e purificada para uso como medicamento.

Considerando a situação hipotética apresentada, julgue os itens a seguir.

- 102** A solicitação deve se basear na regulamentação vigente para o registro de fitoterápicos, ou seja, medicamentos obtidos empregando-se matérias-primas vegetais.
- 103** No ato do protocolo do pedido de registro, deverão ser apresentados um plano de farmacovigilância e um plano de minimização de risco.
- 104** A documentação para a solicitação do registro deve apresentar os estudos de estabilidade acelerada nas condições previstas para a zona climática II, que representa o local de produção do medicamento.
- 105** No ato do protocolo do pedido de registro, deverá ser apresentado relatório contendo as especificações dos excipientes utilizados no medicamento em questão, mesmo que sejam excipientes comumente utilizados em outras formulações farmacêuticas.

Com relação às nitrosaminas e a seus limites de segurança, julgue os itens a seguir.

- 106** Considerando o caso da detecção de mais de uma nitrosamina no mesmo produto, a soma de todas as nitrosaminas presentes no produto não deve ultrapassar o limite de aceitação referente à nitrosamina menos potente entre as presentes.
- 107** As N-nitrosaminas constituem uma classe de compostos caracterizados pela ligação de um grupo nitroso ($-N=O$) a um grupo funcional amina ($-NR_2$).

Acerca dos métodos analíticos para caracterização e identificação de resíduos e impurezas, julgue os itens que se seguem.

- 108** No caso de métodos cromatográficos, deve ser comprovada a pureza cromatográfica do sinal do analito, inclusive em amostras biológicas.
- 109** As soluções utilizadas para avaliação da linearidade de um método analítico devem ser preparadas de maneira independente, devendo ser utilizadas soluções diluídas de uma mesma solução-mãe da solução química de referência (SQR).

A respeito de reações químicas orgânicas, julgue o próximo item.

- 110** Reações exergônicas ocorrem quando a variação de energia de Gibbs assume um valor negativo, significando que energia foi absorvida do ambiente durante a reação.

Quanto à máxima administração diária e aos limites de administração diária estabelecidos para a segurança de impurezas, julgue os itens subsequentes.

- 111** Para o estudo toxicológico em animais, a via de administração e a posologia máxima diária são prescindíveis nos casos de espécies animais com maior sensibilidade aos efeitos da substância recebida.
- 112** A necessidade de qualificação de determinada impureza depende da posologia proposta para o produto, mas não deve ser avaliada no contexto da dose máxima diária que possa ser administrada.

Um laboratório farmacêutico brasileiro deseja patrocinar um estudo de equivalência farmacêutica a fim de comparar o medicamento genérico candidato ao de referência. Ambos são apresentados na forma de comprimidos simples, contendo 100 mg de um fármaco anti-inflamatório, sendo o comprimido-teste levemente amarelado, de formato oval, e o comprimido comparador branco, de formato circular. A substância ativa possui solubilidade aquosa de 100 µg/mL. Em ensaios preliminares, o medicamento-teste apresentou dissolução média de 85% da substância ativa em até 30 minutos.

Considerando o caso hipotético descrito e os múltiplos aspectos a ele relacionados, julgue os itens a seguir.

- 113** As apresentações não podem ser consideradas equivalentes farmacêuticos, pois, para isso, devem possuir a mesma cor e forma.
- 114** Pelo fato de o medicamento-teste apresentar dissolução muito rápida, o estudo do perfil de dissolução comparativo não é requisitado para fins de comprovação de equivalência farmacêutica.
- 115** O estudo não precisa incluir análises de variação de peso médio dos comprimidos, uma vez que a substância ativa é altamente solúvel.
- 116** O estudo de equivalência poderia ser realizado caso um dos comprimidos, teste ou referência, apresentasse revestimento, desde que o revestimento não controlasse a liberação da substância ativa.

Uma empresa está desenvolvendo um medicamento genérico apresentado na forma de comprimidos orais contendo 250 mg ou 400 mg do fármaco benzoato de metronidazol, um éster do metronidazol, também denominado benzoilmetronidazol, cujo medicamento de referência é o Flagyl[®]. O benzoilmetronidazol possui as seguintes solubilidades.

meio (a 37 °C)	solubilidade (mg/mL)	volume (mL) necessário para solubilizar 400 mg
água	0,2	2.000
HCl 0,01 mol/L	0,4	1.000
tampão fosfato pH 6,8	0,2	2.000

Bempong *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2005 (com adaptações).

De acordo com o regramento da ANVISA, os medicamentos genéricos orais de liberação imediata contendo metronidazol poderão ser candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB). Nesse contexto e considerando a situação hipotética apresentada, julgue os itens que se seguem.

- 117** O metronidazol apresenta alta permeabilidade intestinal.
- 118** A forma farmacêutica do medicamento genérico descrito não está incluída da lista de formas farmacêuticas sujeitas à bioisenção da ANVISA.
- 119** No caso em tela, a bioisenção para as demais dosagens fica condicionada à comprovação da farmacocinética linear.
- 120** De acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), os medicamentos contendo benzoilmetronidazol devem passar por estudos de bioequivalência devido à sua baixa solubilidade.

Espaço livre