

EMPRESA BRASILEIRA DE HEMODERIVADOS E BIOTECNOLOGIA – HEMOBRAS

CONCURSO PÚBLICO

NÍVEL SUPERIOR

EMPREGO
20

ESPECIALISTA EM PRODUÇÃO DE
HEMODERIVADOS E BIOTECNOLOGIA
PESQUISA E DESENVOLVIMENTO

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

O medicamento que veio do leite

As proteínas são o verdadeiro petróleo da biotecnologia. Durante grande parte de sua história de 30 anos, o setor luta para conseguir um suprimento regular, tirando o máximo dessas *commodities* de moléculas grandes, de linhas de células extraídas de ovários de *hamsters* e fontes similares. No fim da década passada, com a chegada de uma nova classe de drogas baseadas em proteínas, os anticorpos monoclonais, a demanda chegou a superar a oferta. Há décadas, cientistas que criaram a eritropoetina recombinante para rejuvenescer os glóbulos vermelhos e os anticorpos monoclonais para combater o câncer buscam formas alternativas de produção.

É possível que um novo biorreator — um animal gerado pela engenharia genética para produzir uma proteína terapêutica no leite — finalmente satisfaça essa grande expectativa. Em busca de maior eficiência, os pesquisadores notaram que as glândulas mamárias de vacas, coelhas e cabras, entre outras, podem tornar-se fábricas ideais de proteína, devido à sua capacidade de produzir grandes quantidades de proteínas complexas. Além disso, glândulas mamárias não necessitam da atenção constante exigida pelas culturas de células.

Scientific American Brasil, n.º 43, dez./2005 (com adaptações).

Acerca do assunto abordado no texto acima e de técnicas de produção de proteínas recombinantes, julgue os itens de **51 a 61**.

- 51** O uso de técnicas de recombinação do ácido desoxirribonucléico (ADN) e a clonagem envolvendo animais transgênicos representam avanços na produção de biofármacos e proteínas humanas.
- 52** Em bactérias, há limitações nos processos de modificação pós-traducionais de proteínas humanas recombinantes tais como: glicosilação, carboxilação, fosforilação, sulfatação.
- 53** A obtenção de animais transgênicos somente é possível por meio da microinjeção de lentivírus ou transposons contendo a seqüência de ADN de interesse no pronúcleo embrionário, seguida da injeção do espermatozóide na região intracitoplasmática do gameta feminino.
- 54** Apesar de maior exigência de manutenção, a utilização de células transfectadas de ovário de *hamster* chinês (CHO) em cultura é uma metodologia mais eficiente na produção de proteínas recombinantes quando comparada aos sistemas bacterianos e em animais transgênicos.
- 55** Uma vantagem do uso de bactérias transformadas é a sua capacidade de clivar mais rapidamente as pró-proteínas dos fatores de coagulação, dispensando um processamento enzimático posterior à extração.

- 56** Teoricamente, os fatores de coagulação VIII e IX são passíveis de serem produzidos em ovelhas e cabras, porém este método ainda não obteve nenhum resultado prático promissor.
- 57** A produção de proteínas humanas no leite de animais transgênicos apresenta diversas vantagens para hemoterapia, uma vez que, ao ser consumido pelo paciente, o leite pode disponibilizar diretamente hemoproteínas e zimogênios da coagulação.
- 58** O custo de produção de hemoproteínas recombinantes bioativas em animais transgênicos, uma vez estabelecida a respectiva metodologia, é mais baixo que em sistemas de cultura de células.
- 59** O uso de animais transgênicos possibilitaria a produção, em larga escala, de albumina sérica humana, podendo substituir a alta demanda de plasma para produção daquele hemoderivado.
- 60** No método convencional, a produção de proteínas recombinantes é realizada em biorreatores contendo grande quantidade de meio de cultura e uma matriz de fixação das células e o monitoramento das condições ambientais é freqüente.
- 61** A eritropoetina (EPO) produzida em leite de cabras poderia sustentar a eritropoese em pacientes portadores de hepatopatias, pois o fígado é o principal órgão secretor desse hormônio.

As células que compõem o sangue, ou células hematopoiéticas, exibem características diferentes de outras células, tais como tempo de vida relativamente curto, multiplicidade de tipos celulares e grande dispersão no organismo. Em um indivíduo normal, os níveis das células maduras no sangue são mantidos dentro de limites estreitos e, em resposta a emergências como perda sangüínea ou infecções, os tecidos hematopoiéticos são capazes de responder rapidamente aumentando a produção celular, exigindo uma resposta fisiológica rápida e complexa para manutenção da homeostasia.

M. A. Zago e D. T. Covas. Células-tronco: a nova fronteira da medicina. Ed. Atheneu, 2006 (com adaptações).

Com relação ao assunto abordado no texto acima e aos mecanismos de hematopoese, julgue os itens a seguir.

- 62** A medula óssea, o sangue periférico, o sangue da placenta e do cordão umbilical são fontes de células-tronco somáticas para fins terapêuticos.
- 63** As células-tronco hematopoéticas, descobertas na década de 40 do século passado, são abundantes na medula óssea, representando cerca de 30% de sua composição.
- 64** As células tronco da medula podem ser isoladas por meio de técnicas de citometria de fluxo ou por método imunomagnético, utilizando-se o receptor CD-34 como marcador molecular.
- 65** A diferenciação *in vitro* de células hematopoéticas deve ser induzida por várias combinações de fatores de crescimento em meio líquido contendo soro fetal bovino originando, após alguns dias, pequenas colônias de células hematopoéticas.
- 66** O PMO4 da família PMO (proteínas morfogenéticas ósseas) é responsável pela dispersão das células tronco hematopoéticas em cultura.

Em um procedimento cirúrgico eletivo de grande porte foi necessária a transfusão de 1,5 L de sangue total e 0,5 L de plasma fresco. A doação foi realizada oito dias antes devido a dificuldades de obtenção do tipo sanguíneo B Rh negativo. Foram seis voluntários, quatro com idades entre 19 e 46 anos, um de 17 anos e um de 65 anos. Todos já eram doadores e, neste ano, já haviam realizado três procedimentos de doação, não sendo detectadas doenças hematológicas ou passíveis de transmissão.

Com relação à situação apresentada e com base na Resolução ANVISA RDC n.º 153/2004, julgue os itens subseqüentes.

- 67** O procedimento preferencial, no caso de cirurgias eletivas, deve ser a transfusão autóloga, na qual as bolsas de sangue poderão conter o nome completo do paciente.
- 68** A doação é permitida a menor de 18 anos de idade em situações especiais, com prévia aceitação de um médico do serviço e com justificativa por escrito na ficha do doador, além da autorização dos responsáveis legais.
- 69** O tempo de oito dias é suficiente para transpor o período de janela imunológica da maioria das doenças transmitidas pelo sangue, não havendo motivo de recusa do sangue de doadores sem antecedentes.
- 70** A suspeita de presença de anticorpos irregulares no sangue de um dos doadores é impeditivo para a sua utilização em procedimento de transfusão.
- 71** O plasma fresco utilizado deve ser obtido a partir da centrifugação da unidade de sangue e, obrigatoriamente, compatível com as hemácias do receptor.

O processo de triagem de sangue e hemoderivados vem diminuindo os riscos de acidentes transfusionais, principalmente relacionados a microrganismos. Acerca dos procedimentos e metodologias empregados nessa triagem, julgue os itens subseqüentes.

- 72** Os testes sorológicos para se detectar agentes infecciosos devem possuir as características de alta sensibilidade e especificidade, produzindo resultados rápidos e seguros.
- 73** O plasma poderá ser utilizado na pesquisa e na produção de hemoderivados, mesmo quando reativo nos testes de triagem para hepatite B, hepatite C, HIV-1 e HIV-2, doença de Chagas, sífilis, HTLV-I, HTLV-II.
- 74** O teste sorológico para malária é obrigatório tanto em regiões endêmicas sem transmissão ativa como em áreas não endêmicas.
- 75** A detecção da presença do vírus da hepatite B é feita a partir dos marcadores HbsAg e anti-HBc, enquanto que, para o caso do vírus da hepatite C (HCV), a identificação ocorre somente por hibridação do ADN, já que não existem marcadores específicos para HCV.
- 76** Os testes de triagem sorológica devem ser realizados sempre em duplicata, para garantir um resultado mais confiável. Em caso de reação positiva, o teste deverá ser repetido.

Alguns anticorpos contra antígenos eritrocitários ocorrem no soro sanguíneo sem que os indivíduos que os apresentam tenham recebido, por via parenteral, hemácias com os antígenos correspondentes. Esses são denominados anticorpos naturais. A maioria dos anticorpos circulantes, que definem os grupos eritrocitários, aparece como resultado da transfusão de sangue incompatível.

B. Beiguelman. Os sistemas sanguíneos eritrocitários. 2003 (com adaptações).

Acerca do texto acima, das imunoglobulinas e dos processos relacionados, julgue os itens seguintes.

- 77** As imunoglobulinas A, E e D não possuem importância hematológica direta, já que raramente estão relacionadas com processos de anemias hemolíticas auto-imunes e não formam anticorpos eritrocitários imunes.
- 78** A resposta primária ao contato com antígenos sanguíneos é realizada pela imunoglobulina G (IgG) e a resposta secundária, após dois a cinco dias, ocorre por reação da imunoglobulina M (IgM).
- 79** A transfusão de sangue incompatível pode levar a hemólise, por ação do sistema complemento, podendo chegar ao quadro de hiperbilirrubinemia.
- 80** Os anticorpos naturais são aqueles relacionados com os grupos sanguíneos do sistema ABO, importantes para caracterizar a compatibilidade sanguínea entre doador e receptor.
- 81** Grande parte das reações entre antígeno e anticorpo resulta da fixação do sistema complemento, principalmente quando essa reação envolve a IgG.

O uso de técnicas moleculares que envolvam o genoma, o transcriptoma e o proteoma têm avançado drasticamente nas últimas décadas, permitindo a produção de novos biofármacos e de testes clínicos mais eficientes. Acerca das técnicas de engenharia genética e de sua importância para a hematologia, julgue os itens de **82** a **91**.

- 82** O teste de ácido nucléico (NAT), apesar do alto custo, é importante na identificação precoce do vírus da imunodeficiência humana e do vírus da hepatite C no plasma, sendo uma técnica mais sensível que o ensaio imunoenzimático (EIE) de rotina.
- 83** Para confirmar a contaminação do plasma pelo *Trypanosoma cruzi*, pode ser utilizada a técnica de *western-blotting*, que consiste na identificação do ácido ribonucleico, ARN, do parasita a partir do cADN.

- 84** O teste de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), pelo método de captura, é um dos testes mais utilizados na triagem de unidades de sangue. Ele busca identificar os antígenos imobilizando-os em uma fase sólida e prosseguindo com marcação com um antiantígeno marcado.
- 85** Para facilitar a identificação de clones transformados, é importante que o vetor de expressão apresente uma seqüência marcadora de seleção, como, por exemplo, um gene de resistência a antibióticos.
- 86** A comparação prévia de seqüência de ADN em bibliotecas genômicas e bancos de dados da Internet permite a exata predição do fator XIII recombinante, garantindo-se um produto idêntico à proteína humana.
- 87** A tecnologia de microarranjos utiliza *microchips* de ADN, que podem diagnosticar simultaneamente dezenas e até centenas de patógenos contaminantes do sangue.
- 88** A técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) já é amplamente utilizada em hemocentros para diagnóstico de bactérias contaminantes do sangue.
- 89** O uso de colunas imunocromatográficas contendo anticorpos monoclonais humanizados facilitaria o processo de purificação dos fatores de coagulação e demais proteínas plasmáticas de interesse.
- 90** A utilização de fatores de coagulação recombinantes, produzidos em grandes quantidades, poderia substituir os hemoderivados atuais sem nenhum de contaminação do paciente.
- 91** Eritrócitos contendo antígenos A e B podem ser convertidos em hemácias universais utilizando-se enzimas recombinantes bacterianas da família das glicosidases.

A respeito dos aspectos gerais do sangue humano e de seus constituintes, julgue os itens que se seguem.

- 92** O plasma representa a porção líquida do sangue obtida após a coagulação do sangue, ou seja, é a parte desprovida de diversos fatores de coagulação, como o fibrinogênio.
- 93** Algumas patologias são passíveis de serem diagnosticadas pela alteração na morfologia dos eritrócitos, sendo essa variação anormal denominada poiquilocitose.
- 94** O volume sanguíneo pode ser determinado após a injeção de cromo radioativo (Cr^{51}) no paciente com subsequente retirada de amostras de sangue e medição da radioatividade.
- 95** As hemácias maduras possuem núcleo semelhante ao encontrado em células de origem mesodérmica.
- 96** O volume corpuscular médio pode ser calculado pela relação entre hematócrito e o número de eritrócitos.

Um estudo testou o efeito do fator XIII da coagulação na cicatrização de feridas incisadas da pele de ratos tratados com corticosteróide. Foi feita a avaliação quanto ao aspecto histopatológico dos tecidos em cicatrização e sua resistência à tensão. Nos experimentos foram utilizados 40 ratos Wistar, divididos em quatro grupos: A, B, C e D, cada um composto por 10 ratos. No grupo A, foi administrado corticosteróide. No grupo B, foi usado corticosteróide e fator XIII. No grupo C, foi injetado fator XIII e, no grupo D, foi administrado placebo (controle). A resistência à tensão foi medida através de tensiômetro computadorizado e as alterações histopatológicas quantificadas por análise digital.

A. C. Medeiros *et. al.* Efeito do fator XIII da coagulação na cicatrização da pele de ratos em uso de corticosteróide. Rev. Col. Bras. Cir., 2002 (com adaptações).

Tendo como referência o texto acima, as metodologias de pesquisa em saúde, as boas práticas e ética em pesquisa de medicamentos e novos fármacos, julgue os itens de **97** a **106**.

- 97** A utilização de animais de experimentação deve ser feita respeitando-se as normas de bioterismo e de condução de experimentos com animais de laboratório.
- 98** O fator XIII de coagulação, utilizado no experimento, deve ser purificado a partir de sangue de ratos e, por isso, a pesquisa não teria utilidade para conhecimento do fator XIII em humanos.
- 99** A utilização de um grupo controle, com administração de placebo, não tem importância do ponto de vista dos resultados, pois o objetivo é verificar a ação do fator XIII na cicatrização da pele de ratos.
- 100** A verificação do efeito do fator XIII na cicatrização da pele em humanos exigiria autorização do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa e do Comitê de Ética em Pesquisa.
- 101** O estudo mencionado acima, ao utilizar ratos de diferentes linhagens, não levou em consideração a variabilidade genética intraespecífica, que poderia proporcionar diferentes respostas à ação do fator XIII e corticosteróides.
- 102** O objetivo central do experimento era verificar se os corticosteróides possuem interação medicamentosa com o fator XIII no processo de cicatrização da pele.

103 O fator XIII age na estabilização do coágulo e sua deficiência provoca um quadro clínico hemorrágico 24 a 36 horas após o trauma.

104 Em um estudo como o citado no texto, podem ser administradas diferentes concentrações das drogas, buscando-se por essa metodologia, identificar a provável dose terapêutica do medicamento.

105 Um aspecto que pode gerar dúvidas na avaliação dos resultados é a tendenciosidade dos observadores. Elimina-se este aspecto ocultando a identidade do grupo de animais dos responsáveis pela análise histopatológica.

106 Caso a droga tivesse seu efeito terapêutico comprovado, esses dados deveriam compor o processo de registro do medicamento, a ser encaminhado para análise da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Acerca dos fenômenos fisiológicos e das características gerais da hematopoese, julgue os itens seguintes.

107 A hematopoese é um processo contínuo que visa substituir os elementos figurados do sangue que possuem um tempo de existência limitado.

108 Durante toda a idade adulta, a maior parte da produção de células sanguíneas ocorre na medula óssea do fêmur e da tíbia.

109 Os eritrócitos liberados pela medula óssea na circulação estão, em sua maioria, sob a forma de reticulócitos, transformando-se em eritrócitos maduros após cerca de 24 a 48 horas.

110 A célula-tronco totipotente, localizada na medula óssea, é capaz de diferenciar-se em unidades formadoras de colônias (UFC) blásticas e de células linfóides e mielóides.

111 As células-tronco hematopoéticas, após isoladas, podem ser cultivadas em meio de cultura semi-sólido contendo metilcelulose e fatores de crescimento específicos formando colônias de células sanguíneas maduras.

O mecanismo dinâmico e fisiológico da hemostasia evita hemorragias e mantém o sangue circulante na forma líquida. Se esse equilíbrio se rompe, pode haver a formação de um coágulo ou trombo. A respeito da hemostasia, da fibrinólise e de patologias associadas, julgue os itens subseqüentes.

112 A insuficiência na produção de fatores VIII C e IX são típicos dos quadros de hemofilia A e hemofilia B, respectivamente.

113 A formação do trombo corresponde à passagem do sangue da forma líquida para forma em gel, havendo a ação direta de serinoproteases.

114 Os fatores de coagulação do grupo I (grupo do fibrinogênio) podem ser mantidos a temperatura ambiente após seu fracionamento, pois são moléculas termoestáveis.

115 A alta concentração de peptídeos circulantes, originados a partir da degradação do fibrinogênio e da fibrina pela plasmina, podem estimular a formação sistêmica de novos trombos.

116 A hemofilia, por caracterizar-se como uma doença hereditária ligada ao cromossomo X, afetará as filhas de um casal formado por um homem normal e uma mulher portadora do gene da hemofilia.

117 Na hemostasia secundária, ocorre a formação do coágulo, envolvendo a agregação plaquetária induzida por ADP e tromboxana A₂.

118 A deficiência de vitamina K pode ter um efeito pró-coagulante, diminuindo a gama-carboxilação da proteína C, responsável por inibir os fatores V e VIII.

119 A estreptoquinase, medicamento extraído de filtrado da cultura de estreptococos do grupo C, possui ação fibrinolítica por ativar o fibrinogênio.

120 No processo fibrinólise, há a participação essencial da antitrombina III, um inibidor de proteases séricas que pode ser potencializado pela ação da heparina.

