



Fundação Oswaldo Cruz

Concurso Público 2010

Tecnologista em Saúde Pública

Prova Objetiva

Código da prova

C3111

Produção de Biofármacos

Instruções:

- ▶ Você deverá receber do fiscal:
 - a) um caderno com o enunciado das 60 (sessenta) questões, sem repetição ou falha;
 - b) uma folha destinada à marcação das suas respostas.
- ▶ Ao receber a folha de respostas, você deve:
 - a) conferir se seu nome, número de identidade, cargo e perfil estão corretos.
 - b) verificar se o cargo, perfil e código da prova que constam nesta capa são os mesmos da folha de respostas. **Caso haja alguma divergência, por favor comunique ao fiscal da sala.**
 - c) ler atentamente as instruções de preenchimento da folha de respostas;
 - d) assinar a folha de respostas.
- ▶ É sua responsabilidade preencher a folha de respostas, que será o único documento válido para a correção.
- ▶ Você deverá preencher a folha de respostas utilizando caneta esferográfica de tinta azul ou preta.
- ▶ Em hipótese alguma haverá substituição da folha de respostas por erro cometido por você.
- ▶ As questões da prova são identificadas pelo número que se situa acima do enunciado.
- ▶ O tempo disponível para essa prova é de **4 (quatro) horas**, incluindo o tempo para a marcação da folha de respostas.
- ▶ Durante as primeiras duas horas você não poderá deixar a sala de prova, salvo por motivo de força maior.
- ▶ Você somente poderá levar o caderno de questões caso permaneça em sala até 30 (trinta) minutos antes do tempo previsto para o término da prova.
- ▶ Ao terminar a prova, você deverá entregar a folha de respostas ao fiscal e assinar a lista de presença.



FUNDAÇÃO
GETULIO VARGAS
FGV PROJETOS

Língua Portuguesa

Texto

A era do sustentável

Provavelmente a única chance de salvar efetivamente as florestas tropicais e aqueles que lá vivem é encontrar uma forma para que elas possam coexistir com a lógica do mundo moderno, inclusive no Brasil. Ambientalistas do mundo inteiro reconhecem, no íntimo, que nesses países de enormes desigualdades sociais, onde estão as últimas florestas tropicais intactas, a pressão sobre os recursos naturais é grande e as formas de fiscalização das eventuais leis de proteção são muito frágeis.

Esta lógica significa uma função econômica para a floresta, explorando-a sem destruí-la e sem exaurir seus recursos naturais. É nesta linha que o uso sustentado das florestas ganhou grande força na consciência dos formadores de opinião que defendem o meio ambiente.

É também neste caminho que várias experiências e inúmeras pesquisas estão fervilhando no momento, pelo Brasil e pelo mundo afora. Aqui, vemos o trabalho nas reservas extrativistas, o fornecimento de matéria-prima para a indústria de cosméticos e farmacêutica, a exploração de madeira certificada.

O conceito de uso sustentado dos recursos naturais vai muito além das florestas, para hoje estar incorporado a todas as atividades da humanidade. O reciclar, reutilizar, substituir e otimizar deixaram de ser “moda” para se tornarem obrigação de quem deseja garantir a qualidade das futuras gerações.

(Peter Milko)

01

O pensamento nuclear do texto pode ser expresso do seguinte modo:

- (A) a exploração das florestas deve ser feita de maneira sustentável, sem que haja perdas futuras com a devastação da reserva natural.
- (B) para a salvação das florestas tropicais brasileiras, é indispensável definir uma estratégia que possa preservar ecossistemas, como a Mata Atlântica.
- (C) é indispensável, para a preservação das nossas florestas, a adoção de uma política preservacionista e do aprimoramento da fiscalização.
- (D) o Brasil precisa adotar urgentemente medidas que estejam no mesmo caminho das inúmeras pesquisas modernas.
- (E) o futuro de nossas florestas está dependente da adoção de medidas urgentes de preservação ambiental, que só pode ser obtida se for permitido um extrativismo limitado.

02

No título do texto ocorre o seguinte fato gramatical:

- (A) a modificação de classe gramatical do vocábulo sustentável.
- (B) o uso indevido de uma forma verbal como substantivo.
- (C) a utilização de um substantivo por outro.
- (D) o emprego inadequado de um adjetivo.
- (E) um erro de concordância nominal.

03

Como epígrafe deste texto aparece um pensamento de Lester Brown: “Uma sociedade sustentável é aquela que satisfaz suas necessidades, sem diminuir as perspectivas das gerações futuras”.

O segmento do texto que se relaciona mais de perto a esse pensamento é:

- (A) “Provavelmente a única chance de salvar efetivamente as florestas tropicais e aqueles que lá vivem é encontrar uma forma para que elas possam coexistir com a lógica do mundo moderno, inclusive no Brasil”.
- (B) “Ambientalistas do mundo inteiro reconhecem, no íntimo, que nesses países de enormes desigualdades sociais, onde estão as últimas florestas tropicais intactas, a pressão sobre os recursos naturais é grande e as formas de fiscalização das eventuais leis de proteção são muito frágeis”.
- (C) “Esta lógica significa uma função econômica para a floresta, explorando-a sem destruí-la e sem exaurir seus recursos naturais”.
- (D) “É nesta linha que o uso sustentado das florestas ganhou grande força na consciência dos formadores de opinião que defendem o meio ambiente”.
- (E) “O conceito de uso sustentado dos recursos naturais vai muito além das florestas, para hoje estar incorporado a todas as atividades da humanidade”.

04

O texto é um editorial de uma revista intitulada *Horizonte geográfico*.

A respeito do conteúdo desse texto é correto afirmar que:

- (A) trata-se de uma opinião pessoal sustentada por pesquisadores de todo o mundo.
- (B) refere-se a uma sugestão de atuação na área ambiental para o governo brasileiro.
- (C) mostra um caminho moderno para o desenvolvimento econômico.
- (D) apresentado no primeiro parágrafo, o assunto é analisado nos dois seguintes.
- (E) ainda que argumentativo, o texto carece de uma conclusão.

05

O título do texto fala da “era do sustentável”, referindo-se:

- (A) a um tempo distante, quando o equilíbrio ambiente / economia estará presente.
- (B) a um tempo passado, quando as florestas permaneciam intactas.
- (C) ao momento presente, quando a política da sustentabilidade é dominante.
- (D) à expressão de um desejo para a preservação das florestas tropicais.
- (E) a uma época imediatamente futura em que o meio ambiente ficará intacto.

06

Assinale a alternativa que apresente o adjetivo que indica uma opinião do enunciador do texto.

- (A) Recursos naturais.
- (B) Reservas extrativistas.
- (C) Inúmeras pesquisas.
- (D) Futuras gerações.
- (E) Única chance.

07

“Provavelmente a única chance de salvar efetivamente as florestas tropicais e aqueles que lá vivem é encontrar uma forma para que elas possam coexistir com a lógica do mundo moderno, inclusive no Brasil. Ambientalistas do mundo inteiro reconhecem, no íntimo, que nesses países de enormes desigualdades sociais, onde estão as últimas florestas tropicais intactas, a pressão sobre os recursos naturais é grande e as formas de fiscalização das eventuais leis de proteção são muito frágeis”.

Nesse primeiro parágrafo do texto, o único termo sublinhado que tem o referente anterior corretamente identificado é:

- (A) aqueles = que lá vivem.
- (B) que = aqueles.
- (C) elas = florestas tropicais e aqueles que lá vivem.
- (D) nesses países = mundo inteiro.
- (E) onde = Brasil.

08

Assinale a alternativa que mostra uma modificação **inadequada** de um segmento por um outro equivalente semanticamente.

- (A) Lógica do mundo moderno = lógica mundial moderna.
- (B) Ambientalistas do mundo inteiro = ambientalistas de todo o mundo.
- (C) Leis de proteção = leis protecionistas.
- (D) Uso dos recursos naturais = uso natural dos recursos.
- (E) Para a indústria de cosméticos e farmacêutica = para a indústria farmacêutica e de cosméticos.

09

O segmento do texto que mostra um **erro** ortográfico é:

- (A) “Provavelmente a única chance de salvar efetivamente as florestas tropicais e aqueles que lá vivem é encontrar uma forma para que elas possam coexistir com a lógica do mundo moderno, inclusive no Brasil”.
- (B) “É também neste caminho que várias experiências e inúmeras pesquisas estão fervilhando no momento, pelo Brasil e pelo mundo afora”.
- (C) “Aqui, vemos o trabalho nas reservas extrativistas, o fornecimento de matéria-prima para a indústria de cosméticos e farmacêutica, a exploração de madeira certificada”.
- (D) “O conceito de uso sustentado dos recursos naturais vai muito além das florestas, para hoje estar incorporado a todas as atividades da humanidade”.
- (E) “O reciclar, reutilizar, substituir e otimizar deixaram de ser “moda” para se tornarem obrigação de quem deseja garantir a qualidade das futuras gerações”.

10

Assinale a alternativa que **não** mostra ideia ou forma aumentativa / superlativa.

- (A) “Provavelmente a única chance de salvar efetivamente as florestas tropicais...”.
- (B) “...nesses países de enormes desigualdades sociais...”.
- (C) “a pressão sobre os recursos naturais é grande”.
- (D) “as formas de fiscalização das eventuais leis de proteção são muito frágeis”.
- (E) “o uso sustentado das florestas ganhou grande força na consciência...”.

Produção de insumos e produtos para a saúde**11**

Com relação ao Controle Estatístico de Processo (CEP), assinale a alternativa **incorreta**.

- (A) Aplica-se a ferramenta CEP, em processos industriais que possuem grandes índices de rejeição ou que necessitam de um grande controle de inspeção. O CEP, portanto, é uma ferramenta da qualidade aplicada à produção.
- (B) São utilizadas outras ferramentas da qualidade, quando aplica-se o CEP, como histogramas, a fim de se verificar o grau de variação das amostras e diagramas de Pareto, em investigações de desvios.
- (C) Durante a implementação do CEP, quando são construídas as cartas de controle e cálculo dos limites de controle, são necessários dados históricos de pelo menos um ano ininterrupto de produção, independentemente da rejeição de algum lote, pois desta forma, demonstra-se a realidade do processo.
- (D) As cartas de controle podem ser construídas com base na média e amplitude dos dados históricos de um determinado processo de produção, desde que a produção esteja sob controle. Os limites de controle são calculados com base no tamanho da amostra e sua variação de acordo com a amplitude das amostras.
- (E) O CEP prevê o cálculo da capacidade do processo representada por Cp. Para o processo ser considerado robusto, Cp deve ser, pelo menos, maior que 1.

12

A representação gráfica do CEP são as cartas de controle ou gráficos de controle. A partir da análise de cartas de controle é possível afirmar que:

- I. é possível, através dos dados gerados em uma carta de controle, avaliar a capacidade do processo. Ainda pode-se afirmar que um processo sob controle tem baixa variação e alta capacidade, ou seja a variação dos dados é inversamente proporcional ao Cp.
- II. avalia-se tendência por meio de cartas de controle quando mais de três pontos encontram-se de um mesmo lado do gráfico. Quando se evidencia uma tendência, é necessário parar o processo para avaliar as causas.
- III. pontos fora de controle são aqueles que se encontram fora dos limites de controle superior ou inferior e obrigatoriamente estão contidos na especificação do produto final. Ao evidenciarmos pontos fora de controle é preciso realizar-se investigação detalhada incluindo métodos analíticos que geraram o resultado, calibração de instrumentos de medição do processo e analíticos, e a matéria prima. Para tal investigação, é comum utilizarmos a ferramenta da qualidade Diagrama de Ishikawa.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas

13

Na fabricação de um ingrediente farmacêutico ativo (IFA), a partir de células procarióticas, são utilizados os seguintes equipamentos e sistemas, dentre outros, nas suas várias etapas do processo: agitador orbital de frascos, fermentador de 500 litros, centrífuga industrial, colunas cromatográficas, sistemas de filtração tangencial e sistemas de filtração esterilizante. Essa produção é certificada de acordo com as normas da ANVISA. Em relação aos ambientes em que esses equipamentos e sistemas operam podemos afirmar que:

- I. o preparo do inóculo e a fermentação ocorrem em área com pressão negativa classe grau B e as etapas cromatográficas ocorrem em áreas com pressões positivas também classe grau B.
- II. os sistemas de filtração esterilizante são operados em módulo de fluxo laminar localizado em sala com pressão positiva e classe grau B.
- III. todas as etapas de obtenção do IFA estéril podem ser realizadas em área classe grau C.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativas I estiver correta.
- (B) se somente a afirmativa II estiver correta.
- (C) se somente a afirmativa III estiver correta.
- (D) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (E) se nenhuma afirmativa estiver correta.

14

A Garantia da qualidade é um conceito amplo e deve cobrir todos os aspectos que influenciam individual ou coletivamente a qualidade de um produto. Assinale a alternativa **incorreta** em um sistema de garantia da qualidade relacionado à fabricação de medicamentos.

- (A) Ter as operações de produção e controle especificadas em documento normalmente aprovado e as exigências de BPF cumpridas.
- (B) Apresentar todos os controles necessários nas matérias-primas, produtos intermediários e produtos a granel realizados, bem como outros controles em processo, calibrações e validações.
- (C) Ter o produto terminado corretamente processado e conferido em consonância com os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) definidos.
- (D) Não haver quaisquer desvios na produção conforme descritos nos POPs.
- (E) Haver um procedimento de auto-inspeção e/ou auditoria interna de qualidade que avalie regularmente a efetividade e aplicabilidade do sistema de garantia da qualidade.

15

Existem duas abordagens básicas para a validação uma baseada em evidências obtidas por meio de testes (validação concorrente e prospectiva); e uma baseada na análise de dados históricos (validação retrospectiva). Segundo a Resolução da ANVISA, RDC 17 DE 2010, sempre que possível a validação prospectiva é preferível. A respeito do que deve incluir a validação prospectiva, assinale a afirmativa **incorreta**.

- (A) Testes exaustivos do produto, o qual pode envolver amostragem abrangente (com a estimativa dos limites de confiança para os resultados individuais) e a demonstração da homogeneidade intra e entre lotes
- (B) Revalidações e requalificações a cada três meses
- (C) Simulação das condições do processo
- (D) Testes de desafio/pior caso, os quais determinam a robustez do processo
- (E) Controle dos parâmetros do processo monitorados durante as corridas normais de produção para se obter informações adicionais sobre a confiabilidade do processo.

16

O conceito de Biossegurança e sua respectiva aplicação têm como objetivo principal dotar os profissionais e as instituições de ferramentas para o desenvolvimento de atividades com um grau de segurança adequado seja para o profissional de saúde, seja para o meio ambiente ou para a comunidade. A esse respeito, analise as afirmativas a seguir.

- I. A avaliação de risco incorpora ações que objetivam o reconhecimento ou a identificação dos agentes biológicos e da probabilidade dos danos provenientes destes.
- II. A virulência do agente biológico para o ser humano e para os animais é um dos critérios de maior importância, na determinação no nível de biossegurança. Uma das formas de mensurá-la é a taxa de viabilidade do agente patogênico, que pode vir a causar morte ou incapacidade em longo prazo.
- III. A análise será orientada por vários critérios que dizem respeito não só ao agente biológico manipulado, mas também ao tipo de ensaio realizado, ao próprio trabalhador e, quando pertinente, à espécie animal utilizada no ensaio.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

17

Em relação aos indicadores de esterilização, que incluem todas as variáveis do processo de esterilização (temperatura, tempo e pressão), analise as afirmativas a seguir.

- I. Integrador Químico para Ciclo de Vapor, o *sterigage* é um dispositivo que indica se os materiais dentro do pacote foram expostos às três variáveis críticas: temperatura, tempo e presença de vapor saturado, condições necessárias para esterilização e pode ser utilizado em todos os processos de esterilização a vapor.
- II. Indicador Biológico, o *attest* é um sistema que contém suspensão de esporos do tipo *Bacillus stearothermophilus* (autoclave) e *Bacillus subtilis* (estufa ou peróxido de hidrogênio). É uma preparação padronizada de esporos bacterianos que é o único meio capaz de assegurar que todas as condições de esterilização estejam adequadas porque os microorganismos são testados quanto ao seu crescimento ou não, após a aplicação do processo.
- III. Tira de indicador químico, o *comply* é uma tira composta por substâncias químicas que reagem às condições do processo. Oferece resposta através de uma nítida mudança de coloração, (-) grafite e (+) cinza claro/outros. Utilizado em cada pacote, aponta problemas locais causados por falhas humanas ou avarias mecânicas na autoclave.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

18

A validação de processos é um dos pré-requisitos para uma fábrica de produtos biofarmacêuticos obter a Certificação de Boas Práticas de Fabricação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O processamento final desses produtos, que podem ser líquidos ou liofilizados, também deve ser validado, simulando com meio de cultura (*media fill*) uma ou mais condições que apresentem as maiores possibilidades de defeito do produto ou do processo, quando comparadas com as condições ideais. Tais condições não necessariamente implicam em desvios no produto ou processo. Se a máquina de envase opera a uma velocidade de dez mil frascos por hora e o envasamento de um desses produtos leva em torno de três horas, pode se afirmar que:

- (A) o *media fill* deve durar três horas com a mesma velocidade de máquina e nenhum frasco contaminado pode ser encontrado.
- (B) o *media fill* não deve durar mais do que três horas com velocidade de máquina menor que a do processo e somente três dos cinco mil frascos envasados podem apresentar contaminação.
- (C) o *media fill* deve durar mais do que três horas com velocidade de máquina menor que a do processo e somente um dos doze mil frascos envasados pode apresentar contaminação.
- (D) o *media fill* deve durar mais do que três horas com velocidade de máquina menor que a do processo e somente 1% dos dez mil frascos envasados pode apresentar contaminação.
- (E) o *media fill* deve durar mais do que três horas com velocidade de máquina menor que a de processo e somente 0,9% dos frascos envasados podem apresentar contaminação.

19

O termo “Biossegurança” tem sido aplicado recentemente no Brasil, como sinônimo não só de aspectos relacionados à manipulação segura de organismos vivos ou vírus de caráter patogênico, mas como a manipulação em regime de contenção e liberação de organismos geneticamente modificados (OGMs), que resultem em produtos que possam gerar inclusive a sua comercialização. Em relação ao papel da CTNBio, analise as afirmativas a seguir.

- I. Acompanhar desenvolvimento técnico e científico na área, objetivando segurança dos consumidores e da população em geral, com garantia da proteção ao meio ambiente.
- II. Fiscalizar e monitorar os projetos, além de apoiar os órgãos competentes nas investigações de acidentes e enfermidades verificadas durante realização.
- III. Manter registro de projetos e fazer inspeções das instalações utilizadas (duas vezes/ano).

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

20

Em consonância com as BPF (Resolução da ANVISA, RDC 17 DE 2010), a empresa deve identificar quais os trabalhos de qualificação e validação são necessários para comprovar que todos os aspectos críticos de operação estejam sob controle. A qualificação e a validação devem estabelecer e fornecer evidências documentadas dos seguintes itens, **exceto**:

- (A) os elementos chave de um programa de qualificação e validação de produtor de vacinas devem ser definidos pelo órgão certificador das BPF, no caso a ANVISA.
- (B) as instalações, utilidades, sistemas computadorizados, equipamentos e processos foram projetados em consonância com as exigências de BPF (qualificação de projeto ou QP).
- (C) as instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos foram construídos e instalados de acordo com as suas especificações de projeto (qualificação de instalação ou QI).
- (D) as instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos operam de acordo com suas especificações planejadas (qualificação de operação ou QO).
- (E) um processo específico produzirá consistentemente um produto que atenda suas especificações e atributos de qualidade (validação de processo ou VP, também chamada em alguns casos de qualificação de desempenho ou QD).

21

Em relação às etapas estratégicas para o desenvolvimento de imunobiológicos, no caso de vacinas, a cada momento surgem novos produtos e processos, tais como as vacinas combinadas e as vacinas baseadas no ADN (ácido desoxiribonucleico), a exemplo da vacina contra hepatite B. No entanto um dos fatores cruciais no desenvolvimento das vacinas baseadas na tecnologia do ADN está na escolha do sistema de expressão para obtenção do produto final. A esse respeito, analise as afirmativas a seguir.

- I. A definição do microorganismo hospedeiro, a exemplo da bactéria *Escherichia coli*, é uma função direta das características do produto final, ou seja, proteínas que não necessitem de glicosilação podem ser expressas neste microorganismo.
- II. Dentre os componentes básicos de um sistema de expressão encontramos: os promotores, a origem de replicação, o marcador de seleção e um sítio para clonagem.
- III. Uma vantagem do sistema de expressão em *Escherichia coli* é a falta de sinal de secreção.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

22

Em relação às etapas estratégicas para o desenvolvimento de imunobiológicos, várias são as etapas que um protótipo vacinal precisa cumprir para chegar a um produto no mercado, dentre elas está a ampliação de escala (scale-up). A esse respeito, analise as afirmativas a seguir.

- I. O desenvolvimento de processos em biorreatores é geralmente realizado em três escalas: bancada, na qual procedimentos básicos e parâmetros de processo são levantados; piloto, na qual as condições de operação são otimizadas; e industrial, na qual o processo deve ser economicamente viável.
- II. Um dos principais problemas na ampliação de escala é a taxa de transferência de oxigênio (fase gás-liquido), quando a velocidade de agitação é pequena, as bolhas pequenas de oxigênio, provindas do sistema de aeração, irão circular por todo o biorreator e terão o seu tempo de residência aumentado.
- III. Quando os biorreatores apresentam no seu desenho chicanas, estas diminuem a taxa de transferência de oxigênio do sistema.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

23

No preparo de materiais estéreis, a desinfecção é um processo físico ou químico que elimina muitos ou todos os microorganismos na forma vegetativa. A esse respeito, analise as afirmativas a seguir.

- I. Glutaraldeído 2% é um dialdeído saturado utilizado para desinfecção de alto nível e dependendo do tempo de exposição, possui ação fungicida, viruscida e não é esporocida.
- II. Álcool etílico a 70% atua através da desnaturação da proteína. É bactericida, tuberculicida, fungicida e viruscida, entretanto, não é esporocida.
- III. Cloro e compostos clorados são utilizados para desinfecção de nível intermediário de artigos e superfícies. É viruscida, fungicida, bactericida, micobactericida e esporocida para grande número de esporos.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

24

No Controle Estatístico de Processo, o gráfico de controle é utilizado na detecção de alterações inusitadas de uma ou mais características de um processo ou produto. Em outras palavras, é uma ferramenta estatística que desperta para a presença de causas especiais grandes na linha de produção. A esse respeito, assinale a afirmativa **incorreta**.

- (A) Processo sob controle exhibe variação aleatória dentro da linha média (LM).
- (B) Processo fora de controle, um ou mais pontos além dos limites de controle.
- (C) Desempenho de processo é um número que caracteriza as observações de uma determinada variável de tal forma que este número de um grupo de dados ordenados separa a metade inferior da amostra, população ou distribuição de probabilidade, da metade superior.
- (D) O cálculo do índice de capacidade (Cp) leva em consideração o desvio-padrão estimado.
- (E) A capacidade (Cpk) é o índice que leva em conta a centralização do processo e é definido como o mínimo entre superior de capacidade (CPU) e inferior de capacidade (CPL).

25

A esterilização é um processo de destruição de todas as formas de vida microbiana: bactérias, fungos, vírus e esporos mediante a aplicação de agentes físicos, químicos ou físico-químicos. Sobre o tema, selecione a afirmativa **incorreta**.

- (A) Plasma de peróxido de hidrogênio é uma forma de esterilização físico-química.
- (B) Esterilização por vapor saturado sob pressão é um método físico preferencial para o processamento de material termo-resistente, destruindo todas as formas de vida em temperaturas entre 101°C a 112°C.
- (C) A esterilização por vapor úmido é um método físico inadequado para esterilização, pois o resultado é um excesso de água que poderá tornar úmido os materiais dentro da esterilizadora, podendo ocorrer contaminação ao retirá-los da autoclave.
- (D) As fases de um ciclo de esterilização compreendem a drenagem do ar da câmara de esterilização, período de exposição, exaustão do vapor e secagem da carga.
- (E) Para validar uma autoclave devem-se seguir alguns requisitos básicos tais como: quando se instalar um equipamento novo; após manutenção corretiva de grande extensão; após a autoclave ficar parada por muito tempo.

26

As operações de produção devem seguir Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) escritos, claramente definidos, aprovados e em conformidade com o registro aprovado, com o objetivo de obter produtos que estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos. Para evitar a ocorrência de contaminação cruzada, técnicas apropriadas ou medidas organizacionais devem ser adotadas, como as afirmativas a seguir apresentam, **à exceção de uma**. Assinale-a.

- (A) As áreas de produção onde estiverem sendo processados produtos susceptíveis à contaminação por microorganismos devem ser tratadas como áreas especiais do processo e submetidas a análise de riscos.
- (B) Produção em campanha (separação por tempo) seguida por limpeza apropriada de acordo com um procedimento validado.
- (C) Utilização de antecâmaras, diferenciais de pressão e insuflamento de ar e sistemas de exaustão.
- (D) Uso de vestimentas de proteção onde os produtos ou materiais são manipulados e utilização de procedimentos validados de limpeza e de descontaminação.
- (E) Utilização de "sistema fechado" de produção com ensaios de resíduos e utilização de rótulos em equipamentos que indiquem o estado de limpeza.

27

Uma fábrica de imunobiológicos, pré-qualificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), produz as seguintes vacinas virais: sarampo, caxumba, rubéola e poliomielite com vírus selvagem inativado. As plataformas tecnológicas utilizadas nessas produções consistem na utilização de ovos embrionados para as duas primeiras vacinas e no cultivo estático de células eucarióticas para as outras duas. Em relação à produção dos concentrados virais, pode-se afirmar que:

- (A) São produzidos em campanha (produções espaçadas no tempo), na mesma área classificada como grau B, para otimizar custos.
- (B) São produzidos em duas áreas distintas de acordo com as respectivas plataformas tecnológicas ambas como classe B.
- (C) São produzidos em quatro áreas distintas classe ISO 6 (1.000 partículas menor que 5 micra por pé cúbico de ar, em repouso).
- (D) São produzidos em três áreas distintas, sendo que a fabricação das vacinas de sarampo, caxumba e rubéola ocorre totalmente em área classe B e a vacina de poliomielite ocorre em área classe C até a inativação do vírus.
- (E) São produzidas em áreas distintas, todas classificadas como grau B.

28

para atender as Normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em relação ao processo de formulação de produtos biológicos injetáveis, pode-se afirmar que:

- (A) Para acessar a área de formulação, o operador precisa trocar de roupa três vezes desde a porta da fábrica.
- (B) É realizada em uma área cujo diferencial de pressão em relação à rua é de 30 Pascals.
- (C) Para acessar a área de formulação, o operador precisa trocar de roupa duas vezes desde a porta da fábrica.
- (D) É feito o monitoramento do nível de contaminação da roupa e luvas do antes do início do processo.
- (E) É feito o monitoramento do nível de contaminação da roupa e luvas do operador somente ao final do processo.

29

Boas Práticas de Fabricação é a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro. Analise as afirmativas abaixo.

- I. Todos os processos de fabricação devem ser claramente definidos e sistematicamente revisados em função da experiência adquirida.
- II. Esteja implantado um sistema capaz de recolher qualquer lote, após sua comercialização ou distribuição.
- III. As reclamações sobre produtos comercializados devem ser examinadas, registradas e as causas dos desvios da qualidade, investigadas e documentadas. Devem ser tomadas medidas com relação aos produtos com desvio da qualidade e adotadas as providências no sentido de prevenir reincidências.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativas I estiver correta
- (B) se somente a afirmativa II estiver correta
- (C) se somente a afirmativa III estiver correta
- (D) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas

30

A Lei Nacional de Biossegurança estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização sobre a construção, o cultivo, a produção, a manipulação, o transporte, a transferência, a importação, a exportação, o armazenamento, a pesquisa, a comercialização, o consumo, a liberação no meio ambiente e o descarte de organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, tendo como diretrizes o estímulo ao avanço científico na área de biossegurança e biotecnologia, a proteção à vida e à saúde humana, animal e vegetal, e a observância do princípio da precaução para a proteção do meio ambiente, para efeito da lei, assinale a afirmativa **incorreta**.

- (A) Organismo: toda entidade biológica capaz de reproduzir ou transferir material genético, inclusive vírus e outras classes que venham a ser conhecidas.
- (B) Organismo geneticamente modificado - OGM: organismo cujo material genético – ADN/ARN tenha sido modificado por qualquer técnica de engenharia genética.
- (C) Clonagem: processo de reprodução assexuada, produzida artificialmente, baseada em um único patrimônio genético, com ou sem utilização de técnicas de engenharia genética.
- (D) Engenharia genética: atividade de pesquisa básica e manipulação de moléculas de ADN/ARN recombinante.
- (E) Derivado de OGM: produto obtido de OGM e que não possua capacidade autônoma de replicação ou que não contenha forma viável de OGM.

Produção de biofármacos**31**

Um dos mais estudados sistemas de regulação da expressão gênica é o do bacteriófago lambda (λ), que possibilita o entendimento em nível molecular do funcionamento de padrões herdáveis da regulação gênica de um comutador que pode alternar-se entre dois estados estáveis de automanutenção. Em relação ao tema, analise as afirmativas a seguir.

- I. Após infectar uma célula de *E. coli*, o bacteriófago lambda (λ), pode desenvolver dois ciclos, um chamado lisogênico, no qual há a integração do DNA viral em sítios específicos do genoma bacteriano e o outro lítico, no qual as funções do fago são intensamente expressas, levando à lise da bactéria e liberação de partículas virais que irão infectar novas células.
- II. O gene *cI* codifica o repressor C_1 que é responsável pela manutenção do ciclo lítico. A transcrição do gene *cI* pode ser originada por dois promotores P_{RM} ou P_E .
- III. O produto mais importante controlado pelo promotor P_L é a proteína CRO, uma proteína regulatória com ação antiterminadora em T_L .

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

32

O sistema de expressão heterólogo em *E. coli* é um método muito empregado para a produção de insumos biotecnológicos seu sucesso depende de muitos fatores: como o vetor de expressão e a sua estabilidade, o uso de promotores fortes, condições de cultivo e principalmente dos métodos disponíveis para a purificação da proteína recombinante expressa. Em relação ao tema, analise as afirmativas a seguir.

- I. Os plasmídeos são encontrados em procaríotos e possuem genes essenciais a sobrevivência, manutenção e reprodução bacterianas, porém podem conferir vantagens seletivas ao hospedeiro, como resistência a antibióticos, metais pesados, produção de substâncias antibióticas, degradação de compostos aromáticos, imunidade a bacteriófagos, entre outros.
- II. Os plasmídeos *Col* têm sido os mais estudados até o momento, não só porque dirigem a produção de colicina, mas pelo seu grande potencial, como base para construção de vetores de clonagem e expressão.
- III. A incompatibilidade plasmidial é uma propriedade utilizada para determinar o grau de proximidade entre os vários plasmídeos existentes. Incompatibilidade é a inability de dois plasmídeos co-residentes serem estávelmente mantidos na mesma célula, na ausência de seleção externa.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

33

A otimização do crescimento celular de uma cultura envolve a composição do meio de cultivo e o controle preciso de parâmetros físicos como pH, temperatura, aeração e agitação. Em relação ao tema, analise as afirmativas a seguir.

- I. Alguns microrganismos são capazes de sintetizar todos os componentes orgânicos necessários para o crescimento, utilizam CO₂ como fonte principal de carbono (C-autotróficos), outros utilizam compostos orgânicos (açúcares como glicose) como fonte principal de carbono (C-heterotróficos).
- II. Embora os açúcares sejam a fonte principal de carbono e energia (ATP) para bactérias heterofílicas, eles não são intermediários metabólicos no interior das células bacterianas, são fosforilados com freqüente conversão de um açúcar em outro (frutoses, pentoses), incluindo conversões tipo aminação, redução ou oxidação.
- III. Muitas cepas de *E. coli*, sofreram deleções em determinados genes (mutações) para restringir seu uso a laboratórios. Nestes casos, certos meios seletivos são indicados para o crescimento de diferentes cepas auxotróficas, por exemplo, uma cepa mutante (auxotrófica para arginina) é incapaz de crescer na ausência deste aminoácido, outra, por exemplo, é lactose deficiente (lac⁻). Em laboratórios que trabalham com microrganismos recombinantes, é comum o uso de meios de cultivo com antibióticos para a seleção dos mesmos.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

34

Na literatura estão descritos, diferentes meios definidos adequados a um cultivo para produção de altas densidades celulares, para *E. coli* recombinante. Em relação ao tema analise as afirmativas a seguir.

- I. A composição de um meio de cultura muda durante o crescimento ocorre depleções de nutrientes, mudanças na osmolaridade e secreção de metabólitos pelo microrganismo, podendo em alguns casos, serem identificadas certas mudanças na morfologia (fenotípica) e na atividade metabólica.
- II. Determinadas cepas de *E. coli* (K-12 e derivadas) são capazes de utilizar sacarose como fonte de carbono, viabilizando a produção de biomassa em meios industriais.
- III. Para atingirem-se altas concentrações celulares de *E. coli* recombinante é necessário o fornecimento de uma quantidade elevada de fonte de carbono (glicose) e um balanço adequado de nitrogênio e fósforo.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

35

Em relação à esterilização de meios de cultivo, soluções e materiais, assinale a afirmativa correta.

- (A) Esterilização por vapor saturado sob pressão é um método físico preferencial para o processamento de material termo-resistente, destruindo todas as formas de vida em temperaturas entre 101 °C a 112 °C.
- (B) Ao final de um ciclo de esterilização de materiais em autoclave, por exposição ao vapor saturado, a carga deve se apresentar completamente seca, o que é conseguido com a utilização de vácuo.
- (C) Todos os meios de cultura devem ser esterilizados por filtração para evitar a degradação térmica dos nutrientes e diminuir os custos de produção.
- (D) O recipiente de vidro que contém o meio de cultura a ser esterilizado em autoclave deve ser sempre completamente vedado para evitar contaminação após a esterilização.
- (E) A glicose não é termo-sensível e, portanto, pode estar junta com os demais componentes de um meio de cultura em uma esterilização por vapor saturado.

36

As endonucleases de restrição são proteínas de grande importância dentro da tecnologia do ADN recombinante, sendo fundamentais, por exemplo, na análise da estrutura dos cromossomos, seqüenciamento de longas moléculas de ADN, isolamento de genes e na criação de novas moléculas de ADN que podem ser posteriormente clonadas em distintos tipos de vetores.

Em relação ao tema, analise as afirmativas a seguir.

- I. Um pedaço de ADN, produzido pela ação de uma enzima de restrição, também pode ser clivado especificamente em fragmentos menores por ação de outra enzima de restrição.
- II. A maioria das enzimas de restrição reconhece seqüências de dois a seis pares de bases e hidrolizam uma ligação fosfodiéster na fita de ADN, a exemplo da *Pst* I que é um palíndromo.
- III. As enzimas de restrição são amplamente encontradas em uma grande variedade de procaríotos. Sua função básica é reconhecer uma seqüência de bases específica na fita simples de ADN em lugares determinados, fazendo cortes no eixo de simetria abruptos ou cortes assimétricos coesivos.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

37

Um fragmento de ADN, contendo um gene humano, por exemplo, pode ser unido ao ADN de um vetor e a nova molécula de ADN formada pode então ser introduzida numa célula hospedeira (por exemplo, uma bactéria). O vetor utilizado desta maneira é chamado vetor de clonagem e o ADN propagado por inserção num destes vetores é chamado de clone. Em relação ao tema, analise as afirmativas a seguir.

- I. Os vetores de clonagem são pequenas moléculas lineares de ADN fita dupla, derivados de plasmídeos maiores que ocorrem naturalmente nas células bacterianas.
- II. Os vetores de clonagem possuem um sítio único de clonagem, permitindo a inserção sítio-específica de outra molécula de ADN (o inserto).
- III. O vetor de expressão tem como objetivo gerar o produto gênico, ou seja, o gene de interesse é clonado no vetor de expressão e assim é possível se obter a expressão de um insumo biotecnológico como a insulina, por exemplo.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

38

Os genes se localizam nos cromossomos, que nada mais são do que enormes moléculas de ADN que contêm além dos genes, longos segmentos sem função específica. O ADN é a molécula que transmite a informação genética e tem a capacidade de se auto-duplicar. Em relação à transcrição e à tradução em sistemas procarióticos, analise as afirmativas a seguir.

- I. A transcrição consiste na síntese de ARN. Ela é realizada por um complexo enzimático cuja enzima chave é a ARN polimerase, composta de várias subunidades e que realiza a polimerização do ARN a partir de um molde de ADN.
- II. As ARNs polimerases são enzimas que catalisam a ligação entre a extremidade 3' OH de um nucleotídeo com a extremidade 5' fosfato do nucleotídeo seguinte.
- III. As ADNs polimerases são enzimas que catalisam a transcrição do ADN.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

39

Do ponto de vista topológico, todas as camadas das células bacterianas (membrana, parede celular) são superfícies fechadas em si mesmas, fisicamente contínuas para manter a integridade e viabilidade da célula.

Em relação à biossíntese do peptídeoglicano de mureína, assinale a afirmativa **incorreta**.

- (A) Síntese de precursores solúveis no citoplasma.
- (B) Estes precursores são transferidos a um transportador lipídico situado na membrana citoplasmática, onde se formam as unidades dissacarídicas com o pentapeptídeo.
- (C) As unidades dissacarídicas se polimerizam em cadeias lineares fora da membrana.
- (D) A polimerização de várias unidades dissacarídicas ocorre por uma reação de transpeptidação.
- (E) O polímero surgido na fase anterior é uma cadeia linear de peptídeoglicano sem entrecruzamento e unido a um transportador lipídico de membrana.

40

As membranas citoplasmáticas bacterianas são uma estrutura com a proporção de proteínas e lipídeos superior a das membranas celulares eucarióticas. Por esta razão, se diferenciam muito das eucarióticas. Em muitas bactérias existe uma peculiar classe de compostos policíclicos que parecem condicionar parte da rigidez das membranas citoplasmáticas. Estes compostos policíclicos são sintetizados a partir do mesmo tipo de precursores dos esteróis presentes nas células eucarióticas.

Tais compostos policíclicos são chamados de:

- (A) glucosfolipídeos.
- (B) glucolipídeos.
- (C) hopanóides.
- (D) sideróforos com ferro.
- (E) fosfolipídeos.

41

O ácido desoxirribonucleico (ADN) e o ácido ribonucleico (ARN) são os reservatórios moleculares da informação genética. Em relação à estrutura e função do material genético de bactérias, assinale a afirmativa **incorreta**.

- (A) O ADN contém todas as informações genéticas de cada indivíduo, tendo a capacidade de transmiti-las à sua descendência.
- (B) A sequência do ADN de uma célula específica uma sequência de ARN bem como uma sequência de aminoácidos.
- (C) Um segmento de ADN que contém a informação necessária para a síntese de um produto biológico funcional é referido como um *gene*.
- (D) Em procariotos, nos genes existem regiões que não codificam a proteína são chamados de éxons. As regiões que codificam a proteína são chamadas de íntrons.
- (E) O ADN é uma molécula formada por unidades de *desoxirribonucleotídeos* que, por sua vez, são formados por um açúcar, uma base nitrogenada (que pode ser uma purina ou uma pirimidina) e por um grupo fosfato.

42

Os cultivos celulares são considerados, na literatura em geral, como processos aeróbicos. Assim sendo, o oxigênio deve estar disponível em níveis adequados para garantir a produção de energia para a célula. Em relação ao tema, analise as afirmativas a seguir.

- I. Altas concentrações de oxigênio podem permitir a formação de radicais livres e induzir toxicidade. Uma faixa ótima de saturação de ar seria entre 10 a 15%.
- II. Adição de agentes como β -mercaptoetanol protegem as células dos radicais livres e diminuem a toxicidade dos radicais livres.
- III. O controle preciso da temperatura de cultivo celular é fundamental para as linhagens celulares. No caso das linhagens de mamífero, temperaturas acima de 40 °C induzem na maioria das vezes a morte celular.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

43

O cultivo celular é um conjunto de técnicas que permitem propagar ou manter células isoladas fora do organismo, sem alteração das suas características próprias. Uma célula recombinante que expressa o gene da proteína GSCF apresentou em sua fase exponencial de crescimento, uma velocidade específica de crescimento de 0,57 h⁻¹, sabe-se que a carga genética contribui para este parâmetro. Desta forma, pode-se definir que o tempo de duplicação da cultura foi de (dado $\ln 2 = 0,7$):

- (A) 0,81 h.
- (B) 1,23 h.
- (C) 0,57 h.
- (D) 1,75 h.
- (E) 0,11 h.

44

A biotecnologia ocupa uma posição cada vez mais importante na produção de medicamentos, em geral inovadores e relevantes no tratamento de doenças críticas. Estes medicamentos são chamados também de biofármacos (proteínas terapêuticas). Em relação ao tema analise as afirmativas a seguir:

- I. Se as proteínas terapêuticas não forem bem caracterizadas quanto a sua estabilidade, podem ser degradadas e gerarem reações imunogênicas de alto impacto na sua efetividade como eventos adversos.
- II. O tamanho da estrutura molecular das proteínas terapêuticas é da ordem de 100 vezes maior que a estrutura de uma molécula química. O tamanho e a complexidade da estrutura destas proteínas conferem características tridimensionais relevantes para a sua atividade biológica.
- III. O princípio ativo de uma proteína terapêutica é fortemente dependente do processo de purificação. Assume-se que pequenas mudanças na conformação de uma proteína amplamente conhecida (insulina), oriundas do processo de purificação, não afetam sua antigenicidade e consequentemente sua imunogenicidade.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

45

Em relação aos aspectos gerais dos biofármacos (proteínas terapêuticas), analise as afirmativas a seguir:

- I. As proteínas terapêuticas inovadoras devem demonstrar segurança e eficácia através de estudos pré-clínicos e clínicos. Os estudos clínicos se classificam em fase I, II e III prévios ao registro.
- II. As proteínas terapêuticas geralmente são produzidas por organismos vivos, que inerentemente são variáveis. Qualquer mudança no processo de manufatura, por menor que seja, pode levar a mudanças no produto que podem ou não ser detectáveis pelas tecnologias atuais de controle.
- III. As proteínas terapêuticas em geral são muito estáveis e, via de regra, são prescritas por administração oral. Se aplicadas de forma parental, podem ser degradadas pela corrente sanguínea.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

46

Em relação aos aspectos gerais dos biofármacos (proteínas terapêuticas), analise as afirmativas a seguir.

- I. Entre os fatores que afetam a imunogenicidade das proteínas terapêuticas pode-se citar: glicosilação, pureza, sequência de aminoácidos, excipientes e estabilidade.
- II. A imunogenicidade de uma proteína terapêutica é independente da formulação e da via de administração.
- III. A complexidade das proteínas terapêuticas pode ser definida por comparabilidade ou similaridade frente a um produto de referência.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

47

A maioria das proteínas de uso terapêutico consiste de moléculas complexas e glicosiladas expressas em diferentes sistemas de expressão e linhagens celulares. Em relação ao cultivo de células transfectadas em biorreatores, analise as afirmativas a seguir:

- I. No monitoramento dos cultivos celulares em biorreatores, parâmetros como: temperatura, pH, concentração de oxigênio dissolvido e nutrientes, são medidos *on-line* nos controles de processo realizados durante o cultivo.
- II. Assim como no cultivo de células procarióticas, as células eucarióticas nos biorreatores possuem resistência mecânica e o monitoramento das taxas de transferência de oxigênio não chega a ser fator limitante nos cultivos contínuos.
- III. Os sistemas de controle da temperatura utilizados em cultivos celulares são a manta térmica envolvendo o biorreator e os consagrados encamisamentos por água com sensor de temperatura.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

48

Em relação ao cultivo de células transfectadas em biorreatores, analise as afirmativas a seguir:

- I. Para os cultivos celulares em tanques agitados existem vários sistemas de transferência de oxigênio, como aspersão direta, micro-aspersão e difusão por membranas.
- II. Ao se estudar a cinética de crescimento de células cultivadas em biorreatores, percebe-se que a velocidade específica de respiração das células animais é consideravelmente menor que a de células microbianas.
- III. As estratégias de controle da concentração de oxigênio dissolvido estão associadas ao termo de transferência de oxigênio de uma equação de balanço de massa, onde o $k_L a$ é o coeficiente volumétrico de transferência de oxigênio e pode ser facilmente alterado manipulando-se a frequência de agitação ou a vazão de aeração.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas

49

Em relação ao cultivo de células transfectadas em biorreatores, analise as afirmativas a seguir.

- I. O emprego da tecnologia de cultura de células em microcarregadores permite o aumento da capacidade de produção das moléculas terapêuticas, devido à razão extremamente alta entre a área da superfície e o volume disposto pelos microcarregadores. Muito empregado para as culturas de adesão.
- II. Os materiais usados para fabricação dos microcarregadores são de natureza porosa. Dependendo da dimensão dos poros, eles são classificados em microporosos e macroporosos.
- III. Os microcarregadores microporosos consistem de partículas com dimensões de 0,4 a 5 mm com cavidades internas que permitem a adesão e o crescimento das células em seu interior. Este tipo de microcarregador foi desenvolvido com a finalidade de permitir o crescimento das células de forma tridimensional de modo a atingir altas concentrações.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas

50

Em relação ao cultivo de células transfectadas em biorreatores, analise as afirmativas a seguir:

- I. Muitas linhagens celulares são consideradas de adesão, isto porque nas células atuam forças atrativas intermoleculares. O mecanismo de adesão envolve quatro fases: adsorção, contato, junção e propagação.
- II. A adesão celular foi considerada um elemento chave de evolução. A adesão célula-célula foi essencial ao desenvolvimento de organismos multicelulares e representa juntamente com a adesão célula-matriz um papel fundamental na regulação gênica.
- III. Os cultivos celulares de adesão possuem maiores rendimentos se forem realizados em Frasco Spinner quando comparados com os cultivos estáticos.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas

51

O avanço científico tem permitido o emprego industrial de microorganismos ou células modificadas geneticamente, visando produção de proteínas de interesse em diversas áreas, especialmente na saúde humana. O cultivo e a manutenção das células modificadas é ponto fundamental de controle e monitoramento dos diferentes produtos. Em relação ao tema cultura de células primárias e de linhagens, analise as afirmativas a seguir.

- I. As culturas primárias são isoladas diretamente de órgãos ou tecidos. São denominadas primárias até a sua primeira passagem ou diluição, após o que são consideradas sub-culturas.
- II. As linhagens celulares contínuas possuem crescimento celular mais rápido podendo-se atingir altas densidades celulares em biorreatores.
- III. Uma grande desvantagem das linhagens celulares contínuas é a acentuada instabilidade cromossômica, maiores variações relativamente aos fenótipos de origem e o desaparecimento de marcadores específicos e característicos do tecido de origem.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas

52

As culturas de células animais podem ser classificadas de acordo com sua origem e biologia em: culturas primárias e linhagens celulares. Sobre o tema, analise as afirmativas a seguir.

- I. São denominadas linhagens celulares finitas, as células capazes de um número limitado de duplicações, após o qual a proliferação cessa e linhagens celulares contínuas aquelas a serem propagadas e expandidas.
- II. As linhagens celulares imortalizadas podem ocorrer espontaneamente (sendo um acontecimento raro) ou após transformação, que pode ser induzida por agentes químicos carcinogênicos, por introdução no genoma da célula de um gene viral ou um oncogene capaz de ultrapassar a senescência ou ainda recorrendo à infecção com vírus.
- III. As células diplóides têm características de senescência e acabam por morrer em cultura após um número definido de gerações. A grande desvantagem deste tipo de células é que elas apresentam crescimento lento, não atingem altas densidades celulares, têm produtividade relativamente baixa e são altamente dependentes de adesão em suportes para o crescimento.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas

53

Em relação aos aspectos gerais de cultura de células primárias e linhagens celulares, analise as afirmativas a seguir.

- I. As culturas celulares apresentam freqüentemente muitas propriedades diferenciadas: fibroblastos continuam a secretar colágeno; células derivadas de músculo esquelético embrionário fusionam-se para formar fibras musculares gigantes, que contraem espontaneamente na placa de cultura; células nervosas lançam axônios que são eletricamente excitáveis e fazem sinapse com outra célula nervosa; e células epiteliais formam extensivas lâminas com muitas das propriedades de um epitélio intacto.
- II. A otimização de meios de cultivo para as culturas celulares tem sido um desafio para o setor industrial. Meios sem soro e meios quimicamente definidos são alvos de pesquisas. Os meios definidos contêm uma ou mais proteínas específicas as quais a maioria das células necessita para sobreviver e proliferar em cultura. Estas atuam como fatores de crescimento, estimulando a proliferação celular e outras funções como, por exemplo, a *transferina*, que transporta cálcio e potássio para dentro das células através de canais apropriados.
- III. Meios quimicamente definidos sem soro tem facilitado a sobrevivência, desenvolvimento e proliferação de tipos específicos de células, como por exemplo, as utilizadas para a produção de moléculas sinalizadoras protéicas extracelulares.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

54

O processo de produção de proteínas para uso terapêutico compreende etapas de clarificação e purificação, fundamentais para que estas atinjam o grau farmacêutico necessário a aplicação a que se destinam. Diversas operações unitárias podem ser empregadas dependendo das características do produto de interesse. Analise as afirmativas a seguir e assinale a **incorreta**.

- (A) Considerando a adesão de moléculas de um fluido a uma superfície sólida, o grau de adsorção depende da temperatura, da pressão e da área da superfície. Os sólidos porosos como o carvão são ótimos adsorventes.
- (B) A fluidização baseia-se na circulação de sólidos através de um fluido (gás ou líquido). A eficiência da utilização de leite fluidizado não depende da velocidade mínima de fluidização.
- (C) As técnicas cromatográficas são empregadas para a separação diferencial dos componentes de uma mistura, utilizando uma fase móvel e uma fase estacionária. A cromatografia explora as interações entre os componentes da mistura e as fases estacionária e móvel ou as diferenças entre o tamanho do produto de interesse e os tamanhos dos componentes da mistura que precisam ser eliminados.
- (D) A filtração tangencial é utilizada para a concentração e diafiltração de soluções. Neste processo, o fluxo de alimentação ocorre tangencialmente à membrana semi-permeável. Parte do fluido passa pela membrana carreando os componentes permeáveis enquanto a outra parcela segue tangencialmente sem atravessar a membrana.
- (E) A centrifugação é um processo de separação em que a força centrífuga relativa gerada pela rotação da amostra é usada para sedimentar sólido em líquidos, ou líquidos imiscíveis de diferentes densidades. É usada em muitas aplicações laboratoriais, industriais e até domésticas.

55

A definição das operações unitárias que compõem o processo de purificação industrial de proteínas farmacêuticas deve considerar as características intrínsecas do produto de interesse, operacionalidade do método selecionado para a escala definida, grau de pureza especificado, exigência regulatórias, dentre outros. Analise as afirmativas a seguir:

- I. Tamanho, carga líquida, polaridade e afinidade química são características decisivas para a determinação e otimização dos métodos utilizados para a purificação de proteínas.
- II. Proteínas purificadas para uso terapêutico devem ser estocadas a -70°C ou em nitrogênio líquido para manter a atividade biológica.
- III. As proteínas são estruturas ionizáveis. Alterando o pH do meio, altera-se a carga líquida da proteína tornando-a positiva ou negativa. Esta propriedade é utilizada para a separação de componentes protéicos em uma mistura através da cromatografia de troca iônica.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas

56

Tipicamente, um processo de purificação de uma proteína é composto por múltiplas etapas. O tempo de processamento, os grandes volumes e os custos elevados são fatores limitantes para a produção industrial de proteínas terapêuticas. Analise as afirmativas a seguir.

- I. No leito expandido, após o equilíbrio da fase estacionária (resina/adsorvente) com tampão a amostra é aplicada de cima para baixo.
- II. O Sistema de leito expandido permite a adsorção de amostras contendo materiais particulados e/ou células, oriundas seja do plasma sanguíneo, de cultivos de cultura de células, de cultura de microrganismos, extratos de tecidos ou mesmo de células rompidas.
- III. O tempo para que uma proteína alvo seja adsorvida pelo sistema de leito expandido, depende do fluxo de aplicação da amostra, bem como da quantidade de resina que foi utilizada para se fazer a expansão (tempo de retenção).

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas.

57

A purificação de proteínas compreende uma série de processos que visam o isolamento de um único tipo proteico a partir de uma mistura complexa. Sobre o tema, analise as seguintes afirmativas.

- I. A solubilidade de uma proteína depende do número e do arranjo de cargas na molécula, que por sua vez depende da composição em aminoácidos. Partes não protéicas da molécula, como lipídeos, carboidratos, fosfatos, etc., também afetam a solubilidade.
- II. Um polipeptídeo pode se apresentar em diferentes graus de estruturação. Sua estrutura primária se caracteriza por apresentar apenas ligações de hidrogênio entre os aminoácidos e é o nível estrutural mais importante, pois dele deriva todo o arranjo espacial da molécula.
- III. Em elevadas concentrações de sais, a solubilidade aumenta, pois os íons salinos tendem a se associar às proteínas contribuindo para uma hidratação e/ou repulsão entre as moléculas, aumentando a solubilidade *salting in*.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas

58

Em relação à estabilidade genética do Sistema de banco de células, várias metodologias são compatíveis para avaliação das linhagens celulares e listadas a seguir, **exceto**:

- (A) mapa de restrição e análise por *Southern blot*.
- (B) determinação do número de cópias.
- (C) análise de marcadores fenotípicos.
- (D) seqüenciamento da região codificante.
- (E) determinação do mARN por *Northern blot*.

59

A produção de medicamentos inovadores dotados de melhor atividade terapêutica e menos efeitos secundários é cada vez mais laboriosa. Precisa seguir os altos padrões de qualidade e exigências regulatórias. O material de partida de qualquer produção comercial deve ser caracterizado, controlado, demonstrar estabilidade frente às condições de armazenamento e reprodutibilidade ao longo do tempo.

Em relação ao tema banco de células, analise as afirmativas a seguir:

- I. A estabilidade de um banco celular pode ser demonstrada a partir dos resultados satisfatórios de sua utilização na produção e posteriormente quando se realiza análises de consistência do produto gerado.
- II. Em se tratando de produtos biotecnológicos (proteínas terapêuticas) os bancos celulares estão sujeitos a dois níveis de controle distintos (celular e molecular). As Autoridades Regulatórias de diferentes países descrevem estes níveis para a definição de um Sistema de Banco de Células.
- III. Um Sistema de Banco de Células bem caracterizado não apenas permite uma fonte consistente de produção de células durante toda a vida de um produto, mas também diminui a probabilidade de contaminação por outras linhagens celulares e agentes adversos.

Assinale:

- (A) se somente a afirmativa I estiver correta.
- (B) se somente as afirmativas I e II estiverem corretas.
- (C) se somente as afirmativas I e III estiverem corretas.
- (D) se somente as afirmativas II e III estiverem corretas.
- (E) se todas as afirmativas estiverem corretas

60

Sabe-se que a viabilidade celular é um importante parâmetro de controle para a manutenção dos bancos celulares, sejam oriundos de sistemas procarióticos ou eucarióticos. No entanto, outros parâmetros são descritos para o controle preciso destes materiais.

Assinale a afirmativa **incorreta**.

- (A) O Sistema de bancos de células em eucariotos além de estabelecer parâmetros de controle de esterilidade, viabilidade, prevê ensaios para controle de micoplasma.
- (B) Em se tratando de identidade celular no Sistema de banco de células, pode-se determinar a espécie da linhagem celular pela análise do perfil de isoenzimas.
- (C) No caso do sistema de expressão em procariotos, a estabilidade plasmideal é um parâmetro que está diretamente relacionado com a habilidade de expressão heteróloga de uma célula, sendo crítico também durante o processo de produção.
- (D) A viabilidade de um banco de células pode ser medida pelo o número de colônias em uma placa de crescimento (meio sólido) multiplicada pelo fator de diluição da amostra, dividida pelo volume semeado e é expressa pelo número de bactérias por mL.
- (E) A fase de crescimento ideal de uma cultura para estabelecer o banco de células é a fase *lag*, por que são células jovens que podem sobreviver às condições de armazenamento que normalmente são baixas temperaturas.



F U N D A Ç Ã O
GETULIO VARGAS

FGV PROJETOS