



VT3377

Plataforma de High Content Screening
(HCS) para doenças infecto-parasitárias

Tecnologista em Saúde Pública

Prova Objetiva e Discursiva

**Conhecimentos Específicos na
Área de Atuação**

01. A reação entre alguns elementos químicos utilizados em laboratório pode resultar em explosão ou na geração de gases tóxicos ou inflamáveis. Em relação ao tema é INCORRETO afirmar que:

- (A) produtos químicos devem ser armazenados em ordem alfabética.
- (B) metais alcalinos como sódio, potássio e lítio não devem entrar em contato com dióxido de carbono, hidrocarbonetos clorados e água para evitar incêndios e/ou explosões.
- (C) ácido pícrico explode sob o efeito do calor e de choques.
- (D) exposição a produtos químicos pode ocorrer por inalação, contato, ingestão, picadas de agulhas e cortes na pele.
- (E) estoques de produtos químicos devem ser armazenados em almoxarifados apropriados e não devem ser mantidos no laboratório.

02. As recomendações para a estocagem de produtos químicos em laboratório NÃO incluem:

- (A) armazenamento de reagentes químicos no laboratório em pequenas quantidades.
- (B) uso de armários confeccionados com materiais não combustíveis com portas em vidro para possibilitar a visão de seu conteúdo.
- (C) armazenamento de cilindros de gás comprimido em laboratório, mesmo que presos e distantes de radiadores e de fontes de calor ou equipamento elétrico que produza faíscas.
- (D) uso de armários ventilados para prevenir o aumento de temperatura.
- (E) uso de sistema de identificação das substâncias armazenadas, contendo informações a respeito de incompatibilidade química, entre outras.

03. A Lei N. 11.105, de 24 de março de 2005, que revogou a lei N. 8974, de 05 de Janeiro de 1995, estabelece normas de segurança para atividades que envolvam organismos geneticamente modificados (OGM) e seus derivados. Está INCORRETO afirmar que esta Lei:

- (A) criou o Conselho Nacional de Biossegurança (CNBS) e reestruturou a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio).
- (B) considera OGM o organismo cujo material genético (ADN/ARN) tenha sido modificado por qualquer técnica de engenharia genética.
- (C) considera derivado de OGM qualquer produto obtido de OGM e que não possua capacidade autônoma de replicação.
- (D) não considera derivado de OGM a substância pura obtida por meio de processos biológicos e que não contenham OGM, proteína heteróloga ou ADN recombinante.
- (E) se aplica quando a modificação genética for obtida por meio de mutagênese e autoclonação sem a utilização de OGM como receptor ou doador.

04. De acordo com a Lei de biossegurança (Lei N. 11.105 de 24 de março de 2005) e a Lei Arouca (Lei N. 11.794 de 8 de outubro de 2008), está INCORRETO afirmar que:

- (A) toda instituição que realizar pesquisas com OGM e seus derivados deve criar uma Comissão Interna de Biossegurança (CIBio).
- (B) a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) não tem como competência classificar os OGM segundo a classe de risco e definir o nível de biossegurança a ser aplicado ao OGM e seus derivados.
- (C) à Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), compete a emissão de Certificado de Qualidade em Biossegurança (CQB).
- (D) é condição indispensável para o credenciamento das instituições com atividades de ensino ou pesquisa com animais a constituição de Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUAs).
- (E) compete ao Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) manter cadastro atualizado dos procedimentos e dos pesquisadores, a partir de informações remetidas pelas Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUAs).

05. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os microrganismos infecciosos são classificados por grupos de risco (Grupos de Risco 1, 2, 3 e 4). De acordo com as regras de biossegurança, está INCORRETO afirmar que:

- (A) grupo de Risco 1: inclui microrganismos que não podem causar doença em indivíduos saudáveis, apresentando nenhum ou baixo risco individual e coletivo.
- (B) grupo de Risco 2: inclui microrganismos que podem causar doença no homem, para as quais existem medidas de prevenção e tratamento ecaz, sendo o seu risco de propagação limitado, com risco individual moderado e baixo risco coletivo.
- (C) grupo de Risco 3: inclui microrganismos que causam doença grave, para as quais não existem medidas de prevenção ou tratamento ecaz, apresentando alto risco individual e baixo risco coletivo.
- (D) grupo de Risco 4: inclui microrganismos que causam doença grave no homem para as quais nem sempre há medidas de prevenção ou tratamento ecaz e são facilmente transmitidos, apresentando alto risco individual e coletivo.
- (E) a OMS prevê que cada país (ou região) deve estabelecer uma classificação nacional (ou regional) dos microrganismos por grupo de risco, levando em consideração: a patogenicidade, o modo de transmissão e raio de ação do organismo; a disponibilidade local de medidas de prevenção e tratamento ecazes.

06. Segundo a OMS, as instalações laboratoriais são designadas em diferentes níveis de biossegurança (NB), baseadas num conjunto de características necessárias para trabalhar com agentes de diferentes grupos de risco. É INCORRETO afirmar que:

- (A) é obrigatório ter uma autoclave, ou outro meio de descontaminação, na proximidade adequada dos laboratórios NB-1, NB-2, NB-3 e NB-4.
- (B) o tratamento dos euentes é obrigatório em laboratórios NB-3 e NB-4, mas não NB-1 e NB-2.
- (C) câmaras de segurança biológica não são obrigatórias em laboratórios NB-1.
- (D) é preconizado que seja fixado nas portas dos laboratórios um sinal de risco biológico onde sejam manuseados microrganismos do Grupo de Risco 2 ou acima.
- (E) não é autorizada a entrada de crianças nas áreas de trabalho do laboratório dos níveis 1 a 4.

07. Os laboratório de nível 3 de segurança biológica (NB3) são equipados para trabalhar com microrganismos do Grupo de Risco 3 que apresentam um alto risco de propagação de aerossóis, exigindo um reforço dos programas operacionais e de segurança. É INCORRETO afirmar que em laboratórios NB-3:

- (A) é exigido o uso de equipamento de proteção individual (EPI) específico que proporcione maior reforço, tais como jalecos de manga comprida, luvas, touca, proteção de sapatos ou sapatos de laboratório e material de proteção respiratória.
- (B) deve haver separação física de áreas de passagem, por uma porta de acesso com antecâmara com diferencial de pressão entre o laboratório e o seu espaço adjacente.
- (C) as câmaras de segurança biológica devem estar situadas longe das zonas de passagem e das correntes de ar.
- (D) a descontaminação de material deve ser feitas “in loco”, não sendo permitida a remoção de resíduos infecciosos em recipientes selados, inquebráveis e herméticos.
- (E) o ar do laboratório deve ser filtrado (HEPA – “ar particulado de alta eficiência”) ao ser expelido ou recirculado.

08. Em laboratórios que trabalham com material biológico, a descontaminação de resíduos e o seu descarte estão intimamente interligados. Em relação ao tema, é INCORRETO afirmar que:

- (A) o laboratório NB-3 deve seguir o programa de descarte e higiene química da instituição.
- (B) o material contaminado deve ser obrigatoriamente autoclavado, mesmo que seja posteriormente incinerado.
- (C) todo o material infeccioso deve ser descontaminado e esterilizado ou incinerado.
- (D) o material infectado pode ser embalado segundo as normas da Instituição para a transferência e incineração em outras instalações.
- (E) a esterilização pelo calor, em autoclave, é o método preferencial para todos os processos de descontaminação.

09. As normas de manuseamento e eliminação de resíduos e materiais contaminados da OMS preconiza que se deve adotar um sistema de identificação e separação de materiais infecciosos, que recebem tratamento diferenciado. É INCORRETO afirmar que:

- (A) resíduos não-infecciosos podem ser reutilizados, reciclados ou eliminados como resíduo comum.
- (B) material cortante contaminado deve ser colocado em recipientes antiperfurantes fechados.
- (C) material contaminado deve ser autoclavado para descontaminação antes de lavagem e reutilização.
- (D) material potencialmente infeccioso deve ser lavado antes do processo de descontaminação.
- (E) eliminação de material contaminado pode ser por incineração direta.

10. A LEI Nº 11.794, DE 8 DE OUTUBRO DE 2008 (Lei Arouca), estabelece procedimentos para o uso científico de animais e prevê a criação do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (Concea). Em relação ao Concea NÃO é correto afirmar que:

- (A) o Concea é responsável por estabelecer normas para a instalação e o funcionamento de centros de criação, de biotérios e de laboratórios de experimentação animal.
- (B) é atribuição do Concea o credenciamento de instituições que criem ou utilizem animais para ensino e pesquisa.
- (C) o Concea não está habilitado a credenciar instituições para criação ou utilização de animais em pesquisa.
- (D) antes desta Lei, o estabelecimento da regulamentação para a experimentação animal ficava a cargo das comissões de ética de universidades e instituições de pesquisa.
- (E) é condição indispensável para o credenciamento das instituições com atividades de pesquisa com animais a constituição prévia de Comissões de Ética no Uso de Animais.

11. A utilização de animais de experimentação na etapa pré-clínica do desenvolvimento de medicamentos e na pesquisa básica levou à necessidade da criação de Comissões de Ética e legislação para o uso de animais em laboratório. Sobre o tema, a seguinte afirmativa está INCORRETA:

- (A) no conceito dos “3Rs”, a “redução” se refere à utilização de métodos que reduzam possíveis desconforto, dor, sofrimento e estresse do animal.
- (B) é indicada a eutanásia caso o animal apresente sofrimento excessivo durante os procedimentos experimentais.
- (C) o conceito dos “3Rs” preconiza o desenvolvimento e a padronização de testes alternativos que evitem a utilização de animais, tais como ensaios “in vitro” e “in silico”.
- (D) o conceito dos “3Rs” (do inglês, “replacement”, “reduction” e “refinement”) significam: substituição, redução e refinamento.
- (E) a prática de eutanásia em animais de experimentação, leva em consideração a minimização de dor e estresse.

12. A membrana citoplasmática é uma estrutura fundamental para a célula, que define seus limites entre os meios intracelular e extracelular. Sobre o tema, a seguinte afirmativa está INCORRETA:

- (A) as membranas citoplasmáticas são constituídas por lipídios e proteínas, e são relativamente impermeáveis à passagem de moléculas hidrossolúveis.
- (B) calveolinas são proteínas majoritários das calvéolas.
- (C) corpúsculos lipídicos são organelas citoplasmáticas formados por uma monocamada lipídica, onde se armazenam lipídeos e proteínas.
- (D) fosfolipídeos de membrana podem apresentar um papel no processo de sinalização intracelular.
- (E) “rafts lipídicos” são formados a partir de introjeções membranares onde se concentram esfingolipídeos e colesterol, mas não proteínas.

13. Células eucariotas se definem por apresentar:

- (A) membrana citoplasmática.
- (B) ácido desoxirribonucleico (ADN).
- (C) calveolina.
- (D) membrana nuclear individualizada.
- (E) cloroplastos.

14. A mitocôndria é uma organela celular de extrema importância para a respiração celular. É INCORRETO afirmar que:

- (A) as mitocôndrias são organelas presentes em praticamente todos os organismos eucariontes, incluindo fungos, vegetais e animais.
- (B) a fosforilação oxidativa é o processo metabólico de síntese de ATP nas mitocôndrias.
- (C) as mitocôndrias apresentam uma membrana fosfolipídica que delimita a matriz do meio intracelular.
- (D) na membrana interna das mitocôndrias se localizam enzimas envolvidas na cadeia respiratória.
- (E) na membrana externa das mitocôndrias estão presentes proteínas denominadas “porinas”, que formam canais para a passagem de moléculas para o compartimento intermembranar.

15. A principal conversão de energia catalisada na mitocôndria se denomina “fosforilação oxidativa”, através da qual é gerado:

- (A) piruvato.
- (B) hidrogênio.
- (C) dióxido de carbono (CO₂).
- (D) monóxido de carbono (CO).
- (E) adenosina trifosfato (ATP).

16. As células eucarióticas apresentam um sistema complexo de filamentos, denominados citoesqueleto, que as conferem organização espacial e diversas funções estruturais e mecânicas. NÃO é correto afirmar que:

- (A) a reorganização dos filamentos do citoesqueleto implica em funções celulares, tais como migração e divisão celular.
- (B) os microtúbulos são as principais proteínas envolvidas na locomoção celular.
- (C) os microtúbulos são filamentos do citoesqueleto formados por alfa-, beta- e gama-tubulina.
- (D) as principais classes de filamentos do citoesqueleto são microtúbulos, filamentos intermediários e filamentos de actina.
- (E) diferentes proteínas acessórias se associam ao citoesqueleto regulando o comportamento dinâmico dos filamentos do citoesqueleto.

17. As integrinas são:

- (A) proteínas do citoesqueleto.
- (B) moléculas de adesão.
- (C) proteínas nucleares.
- (D) lipídeos de membrana.
- (E) canais iônicos.

18. Diversos fatores levam à morte celular e diferentes vias estão envolvidas nesse processo. Sobre o tema, a seguinte afirmativa está INCORRETA:

- (A) apoptose é um processo de morte celular programada.
- (B) apoptose pode ser induzida pela ativação da molécula Fas, na superfície da célula alvo.
- (C) necrose leva à morte celular por um mecanismo dependente de caspases.
- (D) a família Bcl-2 apresenta proteínas com atividade pró- e antiapoptóticas.
- (E) a ativação das caspases é regulada por proteínas membros das famílias Bcl-2 ("linfoma de célula B-2") e IAP ("inibidores da apoptose").

19. Células se conectam por diferentes tipos de junções celulares, classificadas por suas funções. Sobre o tema, a seguinte afirmativa está INCORRETA:

- (A) proteínas da família das caderinas são moléculas de adesão independentes de cálcio.
- (B) junções de ancoramento conectam mecanicamente o citoesqueleto de uma célula ao citoesqueleto da célula vizinha ou à matriz extracelular.
- (C) junções bloqueadoras (do inglês, "tight junctions") selam células epiteliais vizinhas.
- (D) junções comunicantes (do inglês "gap junctions") permitem a comunicação entre células adjacentes, através da formação de poros.
- (E) as integrinas são junções de ancoramento e ligam as células à matriz extracelular.

20. A comunicação celular ocorre através de moléculas sinalizadoras, que permitem que uma célula exerça influência sobre outra(s), por diferentes mecanismos. Sobre o tema, a seguinte afirmativa está INCORRETA:

- (A) sinalização dependente de contato ocorre através de moléculas sinalizadoras ligadas à superfície celular.
- (B) sinalização sináptica é realizada pela liberação de neurotransmissores nas sinapses que agem especificamente sobre a célula alvo pós-sináptica.
- (C) sinalização endócrina depende da secreção de hormônios para a circulação, através da qual são distribuídas pelo corpo.
- (D) sinalização autócrina é mediada pela secreção de moléculas sinalizadoras que agem sobre receptores da própria célula secretora.
- (E) sinalização parácrina ocorre através da secreção de moléculas que agem sobre receptores da própria célula secretora.

**Conhecimentos
Específicos no Perfil**

21. A Farmacodinâmica compreende o estudo:

- (A) da ação do corpo sobre as drogas.
- (B) da ação das drogas sobre o corpo.
- (C) do efeito das drogas sobre populações.
- (D) da relação do custo dos tratamentos.
- (E) da distribuição das drogas pelo organismo.

22. A Farmacocinética compreende o estudo:

- (A) da ação das drogas sobre o corpo.
- (B) do efeito das drogas sobre populações.
- (C) do emprego das drogas no tratamento de doenças.
- (D) dos mecanismos de absorção, distribuição, metabolização e excreção das drogas pelo organismo.
- (E) da ativação de receptores celulares.

23. A afinidade de uma droga pelo seu receptor e a sua atividade intrínseca:

- (A) não se alteram por modificações estruturais moleculares.
- (B) dependem da localização de seus receptores.
- (C) determinam o sucesso do tratamento.
- (D) não se aplicam a drogas cuja ação não é mediada por receptores celulares.
- (E) são intimamente relacionadas à sua estrutura química.

24. A eficácia e a potência de um medicamento se definem, respectivamente, por:

- (A) resposta terapêutica potencial máxima que um fármaco pode induzir, e a capacidade do fármaco em produzir um efeito farmacológico ao se ligar ao seu receptor.
- (B) resposta terapêutica potencial máxima que um fármaco pode induzir, e a relação entre a sua concentração e o seu efeito.
- (C) força de ligação entre um fármaco e o seu receptor, e relação entre a sua concentração e o seu efeito.
- (D) capacidade do fármaco em produzir um efeito farmacológico ao se ligar ao seu receptor, e a força de ligação entre o fármaco e seu receptor.
- (E) relação entre dose letal e dose eficaz, e força de ligação entre um fármaco e seu receptor.

25. No que se refere a agonistas, é INCORRETO afirmar que:

- (A) um agonista parcial apresenta eficácia intrínseca baixa.
- (B) agonistas parciais apresentam menor efeito máximo (Emax) do que agonistas totais, independente da concentração.
- (C) um agonista não pode ser mais potente e menos eficaz do que outro agonista.
- (D) EC50 é uma medida utilizada para se calcular a potência de um agonista.
- (E) efeito máximo (Emax) refere-se à resposta máxima produzida pelo fármaco.

26. No que se refere a agonistas, é INCORRETO afirmar que:

- (A) a potência e a eficácia de um agonista se reduzem na presença de um antagonista não-competitivo.
- (B) um antagonista competitivo se liga reversivelmente ao sítio de ligação do agonista ao receptor.
- (C) a ligação de um antagonista competitivo desloca a curva log dose-resposta do agonista para a direita.
- (D) antagonistas não competitivos reduzem o efeito máximo (Emax) do agonista.
- (E) o efeito máximo de um agonista pode ser atingido na presença de um antagonista competitivo.

27. O reconhecimento de antígenos de patógenos por receptores tipo toll (TLR) é um processo importante para o desencadeamento da resposta imune inata. Sobre o tema, a seguinte afirmativa está INCORRETA:

- (A) TLRs são expressos em diferentes populações celulares tanto na membrana plasmática quanto no meio intracelular.
- (B) TLRs reconhecem antígenos dos seguintes padrões: PAMPs (do inglês "pathogen-associated molecular patterns"), DAMPs (do inglês "damage-associated molecular patterns") e MAMPs (do inglês "microorganism-associated molecular patterns").
- (C) o lipopolisacarídeo (LPS) de bactérias gram-negativas é reconhecido pelo complexo TLR4/MD2 presente na membrana celular.
- (D) TLR5 é expresso na membrana plasmática e reconhece a proteína bacteriana flagelina.
- (E) TLR9 se localiza na membrana plasmática e reconhece o dinucleotídeo CpG não-metilado de DNA bacteriano.

28. As quimiocinas e seus receptores são importantes mediadores envolvidos no tráfego de leucócitos durante processos homeostáticos e inflamatórios. Sobre o tema, a seguinte afirmativa está INCORRETA:

- (A) as quimiocinas são citocinas classificadas em quatro subfamílias de acordo com a posição de seus resíduos de cisteína próximos ao seu N terminal, sendo estas CC, CXC, CX₃C e C.
- (B) o receptor de quimiocinas DARC (do inglês, “Duffy Antigen Receptor for Chemokines”), é um receptor de 7 domínios transmembranares, através do qual quimiocinas induzem ativação celular via proteína G.
- (C) o HIV utiliza o CXCR4 como correceptor para infectar linfócitos T CD4 e o CCR5 para infectar macrófagos.
- (D) as quimiocinas se ligam, de forma promíscua, a receptores pertencentes à superfamília de receptores acoplados à proteína G (GPCRs) com 7 domínios transmembranares.
- (E) o DARC é expresso por hemácias e é considerado um receptor de quimiocinas das famílias CC e CXC e ao parasita *Plasmodium vivax*.

29. As quimiocinas apresentam diversos efeitos sobre diferentes populações celulares, através da ligação a seus respectivos receptores expressos por diferentes populações celulares. Está ERRADO afirmar que:

- (A) receptores de quimiocinas podem sofrer internalização, o que contribui para o processo de dessensibilização.
- (B) o reconhecimento de eotaxina por CCR3 é importante para a mobilização de eosinófilos durante infecções parasitárias.
- (C) VEGF (do inglês “vascular endothelial growth fator”) é uma quimiocina envolvida na angiogênese.
- (D) a ativação de CXCR1 e CXCR2 induz quimiotaxia de neutrófilos.
- (E) CCL19 e CCL21 são reconhecidas por CXCR7 e estão envolvidas no “homing” de linfócitos T.

30. A heme oxygenase-1 (HO-1) é uma enzima cuja expressão aumenta durante reações inflamatórias e infecções. É INCORRETO afirmar que:

- (A) HO-1 catalisa a degradação do heme, levando à produção de biliverdina, ferro e monóxido de carbono.
- (B) o catabolismo do heme pela HO-1 confere resistência ao hospedeiro contra a infecção por micobactéria.
- (C) o monóxido de carbono gerado pela ação da HO-1 apresenta papel protetor em modelo de malária cerebral por prevenir a geração de heme livre.
- (D) a infecção de macrófagos por micobactéria e leishmania induz a produção de HO-1.
- (E) o papel anti-inflamatório da HO-1 ocorre por um mecanismo independente do catabolismo do heme.

31. Mediadores lipídicos apresentam diferentes papéis na resposta imune. Sobre o tema, está ERRADO afirmar que:

- (A) cisteinil leucotrienos e leucotrieno B₄ são mediadores quimiotáticos para neutrófilos via o receptor BLT1.
- (B) lipoxina A₄ é um produto do ácido araquidônico com atividade anti-inflamatória e pró-resolutiva.
- (C) 15-epi-lipoxina A₄ é reconhecida pelo receptor ALX e é antagonista do receptor de cisteinil-leucotrieno (CysLT1).
- (D) a infecção por micobactéria induz a formação de corpúsculos lipídicos em macrófagos.
- (E) prostaglandina E₂ modula negativamente a resposta citotóxica de macrófagos contra micobactéria.

32. Diferentes subtipos de linfócitos T desempenham papéis cruciais na resposta imune contra patógenos. Sobre o tema é INCORRETO afirmar que:

- (A) a atividade citotóxica de linfócitos T é mediada pela liberação de granzimas, que são proteases presentes em grânulos citoplasmáticos.
- (B) perforinas são proteínas liberadas por linfócitos T citotóxicos que formam poros na membrana da célula alvo.
- (C) todos os subtipos de linfócitos T dependem da apresentação de antígenos e da via do MHC para o reconhecimento de antígenos.
- (D) NKG2D é um receptor envolvido no reconhecimento de antígenos durante infecções, expresso por células NK (do inglês, “natural killer”), linfócitos T CD8 e linfócitos T gama delta.
- (E) linfócitos T regulatórios CD4+CD25+ (Treg) inibem funções de linfócitos T efetores e apresentam papéis importantes na resposta imune durante infecções.

33. A interleucina (IL)-17A é uma citocina que apresenta um importante papel na resposta imune. Está INCORRETO afirmar que a IL-17A:

- (A) é produzida por subtipos de linfócitos T CD4⁺ e linfócitos T gama delta.
- (B) é membro da família da IL-17, constituída por 6 membros.
- (C) induz, “in vivo”, a produção de mediadores quimiotáticos para neutrófilos.
- (D) não pode ser gerada na ausência de IL-23.
- (E) é reconhecida pelo receptor IL-17RA.

34. Apesar de ensaios de mensuração de cálcio, um importante segundo mensageiro da sinalização de receptores acoplados à proteína G (GPCRs), serem robustos e facilmente adaptados à triagem biológica em alta vazão, estes apresentam algumas limitações importantes. Os ensaios de influxo de cálcio:

- (A) são apropriados para o “screening” de agonistas que apresentam uma cinética de ligação lenta.
- (B) podem ser realizados “in silico”.
- (C) geram baixos números de falsos positivos.
- (D) não são apropriados para o “screening” de agonistas inversos e podem gerar um número elevado de falsos positivos.
- (E) não podem ser aplicados a receptores de quimiocinas.

35. Indique se são verdadeiras (V) ou falsas (F) as afirmativas a seguir sobre o ensaio de viabilidade celular por Alamar Blue® *in vitro*. Este ensaio avalia a redução de:

- I- resazurina à resofurina pela atividade metabólica de células mamíferos e de bactérias, podendo ser avaliado por absorbância ou fluorescência.
- II- resofurina à resazurina pela atividade metabólica de células mamíferos e de bactérias, podendo ser avaliado somente por fluorescência.
- III- resazurina à resofurina pela atividade metabólica de bactérias (mas não de células de mamíferos), podendo ser avaliado por absorbância ou fluorescência.

As afirmativas I, II e III são respectivamente:

- (A) V, F e F.
- (B) F, V e F.
- (C) V, V e V.
- (D) F, V e V.
- (E) V, V e F.

36. Em citometria de fluxo, ao se analisar um gráfico físico de uma alíquota mista de células de sangue humano, com o parâmetro “side scatter” (SSC) no eixo de y e “forward scatter” no eixo de x (considerando-se que a calibração do citômetro permita a visualização de todas as populações celulares), está correto afirmar que:

- (A) granulócitos se localizam em região de valor de SSC mais baixo que linfócitos.
- (B) monócitos se localizam em região de valor de SSC mais baixo que granulócitos.
- (C) linfócitos se localizam em região de FSC mais alto que monócitos.
- (D) hemácias se localizam em região de alto FSC.
- (E) eosinófilos se localizam em região de SSC inferiores aos neutrófilos.

37. Durante o processo de ativação, leucócitos sofrem alterações conformacionais, emitindo projeções membranares levando à formação de “lamellipodia” e pseudópodes. Essas alterações podem ser detectadas por citometria de fluxo:

- (A) por meio de FSC.
- (B) somente por meio de marcação com fluorocromos.
- (C) somente por meio de marcação de moléculas de adesão.
- (D) por meio de SSC.
- (E) somente por meio de marcação do citoesqueleto.

38. O histograma obtido por citometria de fluxo (eventos no eixo de y e intensidade de fluorescência no eixo de x) de uma cultura não sincronizada de hemácias infectadas por *Plasmodium sp.* GFP (“green fluorescent protein”), representa diferentes picos correspondentes a fases do ciclo do parasita, obedecendo a seguinte ordem crescente em x :

- (A) esquizonte, trofozoíta, anel, hemácias não infectadas.
- (B) merozoíta, anel, trofozoíta e esquizonte.
- (C) trofozoíta, anel e esquizonte.
- (D) hemácias não infectadas, merozoíta, trofozoíta e esquizonte.
- (E) hemácias não infectadas, anel, trofozoíta e esquizonte.

39. O ensaio de proliferação de linfócitos T com células marcadas com o corante vital fluorescente CFSE pode ser realizado por citometria de fluxo, através da análise do histograma (eventos em y e fluorescência em x). Nesse caso:

- (A) a presença de agente quimioterápico (tal como a mitomicina c) não altera a formação de picos induzida por fitohemaglutinina.
- (B) a estimulação de linfócitos T com fitohemaglutinina não induz a formação de novos picos.
- (C) a proliferação celular é demonstrada pela formação de picos, com valores decrescentes de FL1, representando gerações sucessivas de células.
- (D) a proliferação celular induz a formação de novos picos com valores de fluorescência progressivamente mais altos em FL1.
- (E) o número de picos não se correlaciona com a proliferação celular.

40. Ensaios bioquímicos e celulares miniaturizados têm sido há décadas utilizados para a identificação de “hits” a partir de bibliotecas de substâncias candidatas a fármacos. O desenvolvimento do “High Content Screening” (HCS) trouxe vantagens consideráveis ao processo de triagem biológica. É INCORRETO afirmar que a análise por HCS:

- (A) pode indicar, concomitantemente, inúmeros parâmetros de viabilidade celular, associados à morfologia nuclear, integridade da membrana plasmática e função mitocondrial.
- (B) permite a análise de múltiplos parâmetros celulares e processos biológicos com alta resolução espacial e temporal.
- (C) pode detectar os efeitos do silenciamento de genes por RNA de interferência em diferentes processos celulares.
- (D) não permite a avaliação de parâmetros bioquímicos, tais como interação entre proteínas, atividade enzimática e sinalização intracelular.
- (E) permite a análise fenotípica complexa, com baixa margem de erro subjetivo, baseada em imagem utilizando sistema confocal e análise de dados computadorizada.

41. Ensaios do perfil de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicologia (ADMET) de candidato a fármacos durante a etapa pré-clínica é uma etapa crucial para o desenvolvimento de medicamentos e são atualmente avaliados por HTS e HCS. Nesse caso, é INCORRETO afirmar que:

- (A) mensuração da liberação da enzima lactato desidrogenase (LDH) é utilizada para a avaliação de excreção de substâncias.
- (B) ensaios de permeabilidade em células Caco-2 são comumente utilizados para avaliar a absorção de substâncias.
- (C) ensaios de ligação a proteínas plasmáticas e ligação a microssomas são utilizados para avaliar a distribuição de substâncias.
- (D) o metabolismo de candidatos a fármacos pode ser avaliado por ensaios de modulação de atividade do citocromo P450.
- (E) ensaios de modulação de hERG (gene relacionado com o ether-à-go-go humano) são utilizados para avaliar a toxicidade de substâncias.

42. Receptores acoplados à proteína G (GPCRs) estão envolvidos em diversos processos fisiológicos e patológicos, sendo considerados importantes alvos terapêuticos para o desenvolvimento de fármacos. Sobre a ativação de GPCRs, está INCORRETO afirmar que:

- (A) ativação de GPCRs catalisa a troca da guanidina difosfato (GDP) pela guanidina trifosfato (GTP).
- (B) GPCRs acoplados a subunidades G_{α_s} e $G_{\alpha_{i/o}}$ ativam ou inibem, respectivamente, a adenilato ciclase (AC), enzima responsável por converter a adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato cíclico (cAMP).
- (C) adenosina monofosfato cíclico (cAMP) é um segundo mensageiro que ativa a proteína quinase A (PKA) e adenilato ciclase (AC).
- (D) GPCRs acoplados a subunidades $G_{\alpha_{q/o}}$ alternativamente ativam a fosfolipase C α (PLC α), que catalisa a formação de diacilglicerol (DAG) e inositol trisfosfato (IP $_3$), levando à abertura de canais de cálcio.
- (E) durante estimulação constante, GPCRs são fosforilados e o recrutamento de β -arrestinas resulta no processo de dessensibilização, inativação e internalização do receptor.

43. Receptores acoplados à proteína G (GPCRs) são alvos importantes para o desenvolvimento de novos fármacos, o que levou ao desenvolvimento de diversos ensaios de triagem de ligantes de GPCRs. Sobre o tema, é INCORRETO afirmar que:

- (A) ensaios funcionais de ativação rápida de GPCR incluem a mensuração de segundos mensageiros, tais como AMPc, inositol trisfosfato (IP $_3$) e cálcio.
- (B) ensaios de “binding” com receptores isolados/fragmentos de membrana distinguem se o ligante apresenta atividade agonista ou antagonista.
- (C) é possível avaliar a internalização de GPCRs para o citoplasma através de ensaios de HCS.
- (D) é possível avaliar a redistribuição de β -arrestina do citoplasma para o receptor ocupado pelo agonista através de HCS.
- (E) o ensaio de dimerização de GPCRs é um dos ensaios utilizados em HCS para a identificação de substâncias que tenham como alvo heterodímeros formados por GPCRs na membrana plasmática.

44. Diferentes características distinguem um “hit” de um “lead”. Em relação ao tema, é INCORRETO afirmar que:

- (A) um “hit” é uma substância com atividade biológica determinada por ensaios de “screening”.
- (B) um “hit” pode ser otimizado através de diferentes processos, incluindo bioisosterismo.
- (C) “lead” é uma substância com atividade biológica e “drogabilidade”, confirmada por ensaios farmacocinéticos.
- (D) um “lead” deve apresentar alta lipofilicidade e alta toxicidade em hepatócitos.
- (E) características classicamente esperadas de um “lead” incluem permeabilidade, seletividade e patentabilidade.

45. Avalie se as seguintes características classicamente esperadas de um bom candidato a fármaco são verdadeiras (V) ou falsas (F):

- I- baixo peso molecular, baixo coeficiente de partição (log P), alta biodisponibilidade.
- II- baixo peso molecular, alto coeficiente de partição (log P), alta biodisponibilidade e baixa toxicidade.
- III- alto peso molecular, baixo coeficiente de partição (log P), baixa solubilidade em meio aquoso.

As afirmativas I, II e III são respectivamente:

- (A) F, V e F.
- (B) V, V e F.
- (C) F, V e V.
- (D) V, F e F.
- (E) V, V e V.

46. Avalie se, em relação à “regra dos 5” (do inglês, “rule of 5”) descrita por Christopher A. Lipinski em 1997, bons candidatos a fármacos devem preencher os seguintes critérios.

- I- peso molecular menor que 500 e coeficiente de partição (logP) menor que 5.
- II- peso molecular menor que 500 e número de doadores de hidrogênio menor que 5.
- III- coeficiente de partição (logP) menor que 5 e número de aceptores de hidrogênio menor que 10.

Das afirmativas acima:

- (A) apenas I está correta.
- (B) apenas II está correta.
- (C) apenas I e II estão corretas.
- (D) apenas II e III estão corretas.
- (E) todas estão corretas.

47. A respeito da “regra dos 5”, é correto afirmar que:

- (A) a regra dos 5 não deve ser aplicada a substâncias de origem natural.
- (B) substâncias que apresentam as características previstas pela regra dos 5 se tornam necessariamente bons fármacos.
- (C) a regra dos 5 não se aplica a substâncias administradas por via oral.
- (D) a regra dos 5 não se aplica a substâncias absorvidas por mecanismos passivos.
- (E) grande parte dos medicamentos no mercado atualmente cumprem todos os critérios da regra dos 5.

48. O valor do coeficiente denominado “fator Z”, que reflete a qualidade ideal de um determinado “screening” é:

- (A) entre 1 e 0,5.
- (B) entre 0,5 e 0.
- (C) mais próximo de 0.
- (D) menor que zero.
- (E) mais próximo de 1.

49. O valor do fator Z igual a 1 significa que:

- (A) a média do controle negativo é igual a zero.
- (B) a média do controle positivo é igual a 1.
- (C) o desvio padrão do controle positivo é maior que 1.
- (D) o desvio padrão das amostras e do controle é igual a zero.
- (E) a média das amostras teste e do controle positivo é igual a 3.

50. A capacidade de se identificar “hits” a partir de um ensaio de HTS depende da qualidade do ensaio, que o confere robustez e baixa detecção de compostos falso-negativos ou falso-positivos. A ferramenta estatística utilizada na etapa inicial do processo de desenvolvimento, otimização e validação do ensaio, no qual se contempla somente os valores dos controles é:

- (A) Fator Z.
- (B) Coeficiente de variação.
- (C) Erro padrão da média.
- (D) Fator Z’ (Z linha).
- (E) Razão sinal-ruído.

Questão Discursiva

INSTRUÇÕES:

A questão discursiva deverá ter um máximo de 30 linhas.

Transcreva sua resposta para a parte pautada no verso do seu Cartão de Respostas. Não assine, rubrique ou coloque qualquer marca que o identifique, sob pena de ser anulado. Assim, a detecção de qualquer marca identificadora no espaço destinado à transcrição do texto definitivo acarretará nota ZERO na respectiva prova discursiva.

O tempo total de duração das provas será de 4 (quatro) horas, incluindo o tempo para o preenchimento do Resposta Definitiva da Questão Discursiva. Nenhum rascunho SERÁ LEVADO EM CONTA.

QUESTÃO:

Descreva o método estatístico desenvolvido por Zhang e colaboradores em 1999 que calcula o coeficiente denominado “fator Z” e discuta as suas limitações, comparando-o com outro(s) método(s) estatísticos capazes de contornar as falhas inerentes a esta fórmula.

RASCUNHO

RASCUNHO

