

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E
SINTÉTICOS BIOATIVOS
PROCESSO SELETIVO 2019 PARA O CURSO DE DOUTORADO

GABARITO - PROVA DE FARMACOLOGIA

QUESTÃO 01.

Sobre os processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, responda as questões a seguir.

1.a) Marque V (verdadeiro) ou F (falso) (0,5):

(**F**) A afinidade é determinada como a favorabilidade de uma interação fármaco-receptor, em seu sítio de ligação, a partir de forças relativas de ligação química. Dentre elas, destacam-se as interações iônicas, que ocorrem entre átomos de cargas opostas e são mais fracas que do que as ligações de hidrogênio.

As interações iônicas são mais fortes que as ligações de hidrogênio.

(**V**) Os canais iônicos podem ser regulados por ligantes, voltagem ou segundo mensageiro, que promovem alteração de condutância iônica.

(**F**) Dentre as principais proteínas G, destacam-se a G_i , que ativa a fosfolipase C, e G_s , que ativa canais de cálcio e adenililciclase.

G_i : ativa canais para íons K^+ e inibe a adenililciclase.

(**V**) Os receptores tirosinocinases correspondem ao maior grupo de receptores transmembrana com domínios citosólicos enzimáticos. Sua ativação promove fosforilação subsequente de tirosina de diversas moléculas sinalizadoras citosólicas.

(**V**) A infra-regulação de um receptor decorre da interação fármaco-receptor repetida ou persistente, que provoca remoção do mesmo dos locais onde poderiam ocorrer as interações subsequentes.

1.b) As interações dinâmicas entre a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um fármaco determinam sua concentração plasmática e estão diretamente relacionadas à capacidade do mesmo de atingir seu órgão-alvo em

uma concentração efetiva. Discorra sobre os fatores relacionados à distribuição e depuração que afetam a meia-vida de um fármaco (0,5).

Resposta: Efeitos sobre o volume de distribuição: envelhecimento (promove diminuição de massa muscular e, conseqüentemente, de proteínas plasmáticas); obesidade (provoca aumento na capacidade de captação do fármaco pelo tecido adiposo, elevando a meia-vida do mesmo); líquidos patológicos (podem favorecer a distribuição do fármaco para os espaços patológicos, aumentando a meia-vida).

Em relação aos efeitos sobre depuração, podem ser citados a indução do citocromo P450 por outros fármacos (a exemplo da prednisona e carbamazepina), diminuindo a meia-vida; e aumento da meia-vida por insuficiência renal (redução de filtração e secreção do fármaco), hepática (redução da função de enzimas hepáticas), cardíaca (diminuição da quantidade de sangue que atinge os órgão de depuração) e inibição do citocromo P450 por fármacos como cimetidina e ciprofloxacino).

Outros fatores relacionados ao fármaco, como lipossolubilidade, afinidade às proteínas plasmáticas, tamanho molecular e grau de ionização, podem afetar os processos de distribuição e depuração.

QUESTÃO 02.

A obesidade é um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da síndrome metabólica e outras desordens, tais como, diabetes mellitus tipo II, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer.

Dados da literatura mostram que RK [4-(4-hidroxifenil) butan-2-ona], o principal componente aromático de *Rubus idaeus*, tem efeitos antiobesidade. Marque a alternativa que descreve corretamente o possível mecanismo pelo qual RK induz seu efeito (1,0).

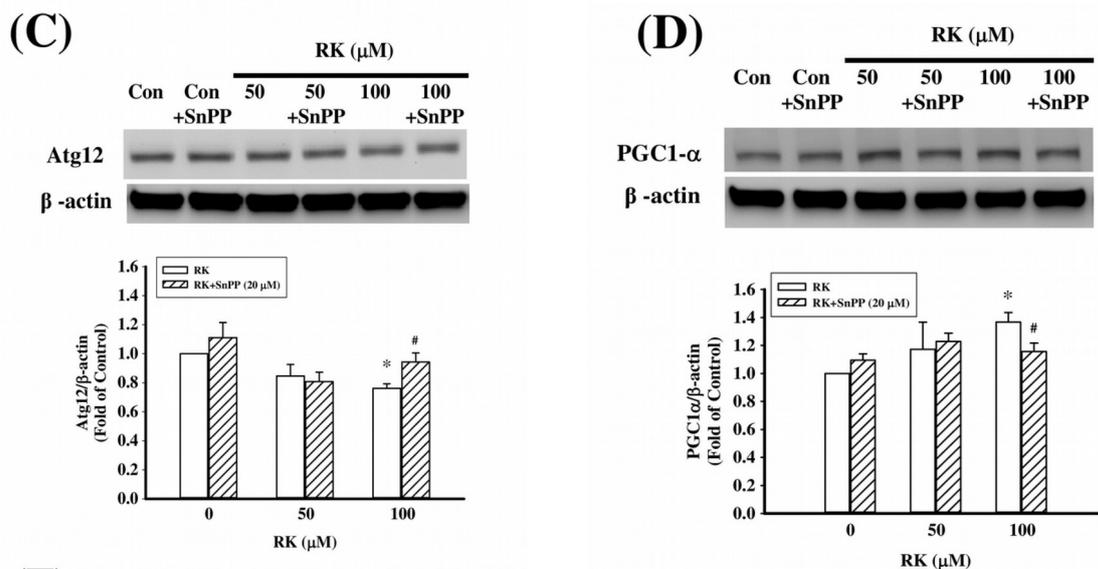


Figura 1: Efeitos de RK [4-(4-hidroxifenil) butan-2-ona] na expressão da proteína relacionada a autofagia (Atg12) (Gráfico C), e do coativador-1 do receptor- γ ativado pelo proliferador de peroxissomo (PGC1- α) (Gráfico D). A expressão das proteínas foi analisada por *western blot* em adipócitos 3T3-L1. * $p < 0.05$ vs. controle (ausência de RK - Con) e # $p < 0.05$ vs. na ausência de SnPP na mesma concentração de RK. **Legenda:** SnPP (inibidor de hemoxigenase 1, HO-1); Atg12 (proteína relacionada a autofagia); PGC1- α (coativador-1 do receptor- γ ativado pelo proliferador de peroxissomo – uma proteína específica de tecido adiposo marrom).

Fonte: LEU et al., Raspberry ketone induces brown-like adipocyte formation through suppression of autophagy in adipocytes and adipose tissue. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2018; 56, 116.

- RK inibe a formação de tecido adiposo marrom em adipócitos 3T3-L1 por induzir autofagia mediada por HO-1.
- Em adipócitos 3T3-L1, RK induz a formação de tecido adiposo branco por suprimir a expressão de HO-1 e conseqüentemente a autofagia.
- RK induz a formação de tecido adiposo marrom em adipócitos 3T3-L1 por induzir supressão da autofagia mediada por HO-1.**

- d) O efeito antiobesidade de RK envolve a ativação de autofagia e aumento da expressão de proteína específica de tecido adiposo marrom em adipócitos 3T3-L1.
- e) O efeito antiobesidade de RK envolve a supressão da autofagia mediada por inibição de HO-1.

QUESTÃO 03.

Paciente de 30 anos de idade, HIV-positivo, procura seu médico com histórico de febre, cefaleia, fraqueza e evidências clínicas de candidíase vaginal e bucal. A cultura hematológica é positiva para *Candida* spp. e os exames de sangue apresentam títulos elevados de anticorpos contra esse patógeno fúngico. O médico estabelece o diagnóstico de candidemia e prescreve fluconazol. Entretanto, no decorrer dos dias, a paciente não apresenta nenhuma melhora. O profissional suspende o uso de fluconazol e inicia o tratamento com anfotericina B. Após uma semana, os sintomas e sinais cedem e há evidência significativa de melhora clínica.

3.a) Quais os mecanismos, relacionados aos microrganismos, envolvidos com a ineficácia do fluconazol? (0,5)

Resposta: A resistência fúngica ao fluconazol decorre da hiperexpressão de proteínas transportadoras de efluxo do fármaco e mutação gênica que promove alteração do sítio de ligação do fármaco, enzima 14 α -esterol desmetilase.

3.b) Quais os mecanismos de ação do fluconazol e anfotericina B? (0,5)

Resposta: O fluconazol, agente azólico, interfere na síntese de ergosterol que compõe a membrana plasmática fúngica a partir de sua ligação a enzima 14 α -esterol desmetilase, promovendo desestabilização da membrana, alterando a função de proteínas transportadoras, promovendo morte celular.

A anfotecina B é um agente poliêno que atua através de ligação direta ao ergosterol, com produção de poros ou canais que permitem o extravasamento de constituintes celulares essenciais.

QUESTÃO 04.

Em uma investigação para avaliar o efeito antinociceptivo de um óleo essencial (OE) em camundongos, os pesquisadores incluíram no ensaio os seguintes grupos experimentais: controle (solução salina); OE (óleo essencial); OE+NLX (óleo essencial + naloxona); MOR (morfina); e MOR+NLX (morfina + naloxona). A partir da análise da Figura 2, responda:

4.a) Qual o papel da naloxona no experimento realizado? (0,5)

Resposta: A naloxona é um antagonista de receptores opióides e impede, portanto, a ativação do receptor acoplado a proteína Gi. Dessa forma, este fármaco foi utilizado, no experimento, como estratégia farmacológica para avaliação do possível mecanismo de ação do óleo essencial em análise.

4.b) O que os resultados sugerem quanto ao provável mecanismo de ação do produto natural avaliado? (0,5)

Resposta: A indução de nocicepção com formalina foi revertida pelo efeito antinociceptivo do óleo essencial e morfina. Entretanto, o uso de antagonista opióide (naloxona) não foi capaz de reverter o efeito do óleo essencial, indicando que seu mecanismo de ação não envolve receptores opióides.

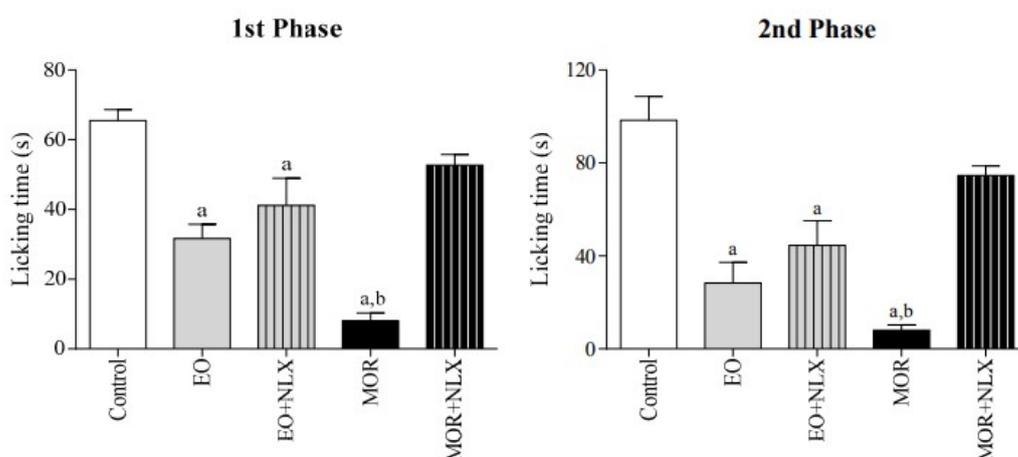


Figura 2. Efeitos antinociceptivos dos grupos experimentais (Controle; OE; OE+NLX; MOR; MOR+NLX). Valores expressos em média e desvio-padrão. Letra a indica $p \leq 0,05$ quando os grupos são comparados com o controle. Letra

b indica diferença significativa quando os grupos são comparados com o grupo MOR+NLX.

Fonte: Oliveira Júnior, R. G. et al. Antinociceptive Effect of the Essential Oil from *Croton conduplicatus* Kunth (Euphorbiaceae). *Molecules* 2017; 22, 900.

QUESTÃO 05.

A farmacoterapia da asma inclui fármacos de diferentes classes terapêuticas, incluindo agentes anti-inflamatórios. Em relação aos fármacos que podem ser usados no tratamento da asma, é INCORRETO afirmar que (1,0):

() Os agonistas dos receptores beta-adrenérgicos estimulam receptores do tipo beta2-adrenérgicos da membrana celular, resultando em aumento do AMPc intracelular, que causa relaxamento da musculatura lisa.

() A teofilina inibe as enzimas fosfodiesterases I e IV, que são as responsáveis por catalizarem a decomposição do AMPc e do GMPc.

() Os fármacos anticolinérgicos, como a atropina, impedem que a acetilcolina provoque a contração do músculo liso e a produção de mucosidade excessiva nos brônquios.

(X) Os glicocorticoides reduzem a resposta inflamatória do organismo, sendo especialmente eficazes na inibição da inflamação das vias respiratórias por induzirem broncodilatação.

() O cromoglicato dissódico inibe a liberação, por parte dos mastócitos, de substâncias inflamatórias, como a histamina.

QUESTÃO 06.

Considerando as alternativas abaixo, analise as proposições como verdadeiras (V) ou falsas (F) (1,0):

(**V**) O captopril consiste em um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) e como outros fármacos dessa classe de medicamentos, reduz a formação de angiotensina II, reduzindo assim a pressão arterial sobretudo em indivíduos com renina elevada (0,2).

(**F**) A espironolactona é um diurético poupador de K⁺ indicado para pacientes com hipertensão resistente. Trata-se de um agonista dos receptores

intracelulares da aldosterona, estimulando a reabsorção de K^+ e Na^+ no néfron distal (0,2).

A espironolactona é antagonista dos receptores de aldosterona, reduzindo assim os efeitos deste hormônio, que são: estímulo à reabsorção de sódio e secreção de potássio.

(**V**) Os bloqueadores de canais de cálcio podem produzir efeito inotrópico negativo, entretanto o maior grau de dilatação periférica induzido pelas diidropiridinas é acompanhado de um aumento na atividade vasomotora simpática devido a ativação do barorreflexo e consequente redução do efeito inotrópico negativo (0,2).

(**F**) O relaxamento do músculo liso vascular é mediado, dentre outros mecanismos, pelo óxido nítrico (NO). O NO produzido no endotélio migra para a célula muscular lisa, onde ativa a enzima ciclase de adenilil solúvel (CAs), que por sua vez eleva os níveis citosólicos de AMPc, ativando a proteína cinase A (PKA) e promovendo o vasorrelaxamento (0,2).

O NO ativa a ciclase de guanilil solúvel, gerando GMPc e ativa a PKG para promover relaxamento.

(**V**) O tratamento da hipertensão pulmonar é feito principalmente com o uso de vasodilatadores como os bloqueadores dos canais para cálcio, sendo mais promissores os vasodilatadores com ação antiproliferativa, visto que o aumento da resistência vascular pulmonar pode resultar da vasoconstrição seguida da proliferação celular e espessamento das paredes vasculares (0,2).

QUESTÃO 07.

A angiogênese tumoral é o processo de formação de novos vasos sanguíneos, a partir de vasos pré-existentes. Essa neovasculatura formada é essencial para o suprimento de nutrientes e oxigênio ao tumor, para a remoção de resíduos celulares metabólicos, bem como para o favorecimento de metástases. Considerando a importância desse processo para o desenvolvimento do tumor, algumas abordagens antiangiogênicas são utilizadas no combate ao câncer.

7.a) Descreva o mecanismo de ação antiangiogênica das duas principais classes de fármacos antiangiogênicos disponíveis, e exemplifique citando pelo menos um fármaco para cada classe. (0,4)

Resposta: As duas principais classes de fármacos antiangiogênicos disponíveis são: os anticorpos Anti-VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular) e os inibidores dos receptores do VEGF (Inibidores do VEGFR). Exemplo de anticorpo Anti-VEGF é o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o VEGF, que atua impedindo estericamente a interação do VEGF com o seu receptor, e assim, inibindo a sinalização desse fator pró-angiogênico. Já os inibidores de VEGFR, a exemplo do sunitinibe ou sorafenibe, inibem competitivamente a ligação do ATP ao domínio de tirosinocinase no receptor do VEGF, inibindo a ativação do receptor e, conseqüentemente, o processo de angiogênese.

7.b) A inibição farmacológica do processo angiogênico “normaliza” a pressão intersticial, melhora o fluxo sanguíneo e aumenta a capacidade dos quimioterápicos citotóxicos de alcançarem o tumor. Por isso, os fármacos antiangiogênicos são, na maioria das vezes, usados em combinação com quimioterapia citotóxica. Como exemplo pode-se citar o uso de antiangiogênicos em combinação com topotecana ou doxorrubicina para o tratamento de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário, recorrentes e resistentes à platina. Diferencie os dois quimioterápicos citotóxicos citados em relação ao seu principal mecanismo de ação. (0,4)

Resposta: Ambos os quimioterápicos citados, topotecana e doxorrubicina, são considerados inibidores de topoisomerasas que atuam formando um complexo fármaco-DNA-topoisomerase, estabilizando a enzima. Embora a ação da clivagem inicial da topoisomerase não seja afetada, a etapa de religação do DNA é inibida, levando ao acúmulo de quebras de filamento no DNA. A diferença entre os fármacos está no fato de que a topotecana inibe a topoisomerase I, enquanto que a doxorrubicina inibe a topoisomerase II. No caso da topotecana, é necessário que outras enzimas de replicação se liguem ao complexo topotecana-DNA-topoisomerase I, convertendo a lesão de DNA de fita simples em quebra de fita dupla, levando finalmente à morte

celular. Já para a doxorrubicina, a formação do complexo ternário inibe a religação dos filamentos duplos rompidos de DNA, levando à apoptose.

7.c) Assim como ocorre com outros agentes citotóxicos, o uso de topotecana ou de doxorrubicina está associado à grave toxicidade. Cite o efeito indesejável mais comum a esses agentes que limita a dose e a frequência do tratamento antineoplásico. (0,2)

Resposta: Mielossupressão.

QUESTÃO 08.

R.V.C.B., 36 anos de idade, professor, apresenta bom estado de saúde, apesar de ser estressado em virtude do trabalho e problemas pessoais. Há um mês usa ácido acetilsalicílico para tratar uma lesão no ombro, e esse tratamento deve durar pelo menos mais um mês. Após episódios de dor epigástrica intensa, foi solicitado pelo médico a realização de uma endoscopia. O resultado mostrou úlcera péptica, e a biópsia da mucosa do antro gástrico detectou infecção por *Helicobacter pylori*. Foi selecionado um dos tratamentos listados abaixo que envolvia o uso de uma quinolona e/ou uma penicilina, além de um inibidor da secreção de ácido gástrico. Responda as questões seguintes:

8.a) Analise as alternativas abaixo e selecione o tratamento adequado para o referido paciente. (0,5)

() Omeprazol, claritromicina, meropeném

() Cimetidina, amoxicilina, tetraciclina

(X) Lansoprazol, levofloxacino e amoxicilina

() Omeprazol, ciprofloxacino e cefalexina

() Ranitidina, tetraciclina, metronidazol e bismuto

8.b) Descreva o papel de cada fármaco da combinação na resolução do problema, tomando como base seus mecanismos de ação. (0,5)

Resposta: Lansoprazol é um inibidor da bomba de prótons (IBP) que reduz a secreção de ácido gástrico pelas células parietais do estômago. Os IBPs são superiores aos antagonistas dos receptores H2 de histamina (cimetidina e ranitidina, citados nas alternativas de resposta) na

cicatrização de úlceras gástricas e duodenais associadas ao uso de Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Levofloxacino é uma quinolona que possui efeito bactericida por atuar inibindo especialmente a DNA-girase em bactérias gram-negativas, como é o caso da *H. pylori*. A amoxicilina é um antibacteriano da classe dos betalactâmicos que possui efeito bactericida contra cepas de *H. pylori* por inibir o processo de transpeptidação e, portanto, a síntese da parede celular bacteriana. Regimes com antibacteriano único são ineficazes na erradicação da infecção pelo *H. pylori* e favorecem o desenvolvimento de resistência.

QUESTÃO 09.

O uso de medicamentos no tratamento da obesidade está indicado quando houver falha do tratamento não farmacológico, em certos pacientes e sob criteriosa avaliação médica. Considerando o arsenal terapêutico disponível, marque a alternativa que associa corretamente o fármaco antiobesidade e seu mecanismo de ação. (1,0)

() Venlafaxina. É um inibidor da captação de serotonina e norepinefrina nos sítios hipofisários que regulam a ingestão alimentar.

() Sumatriptana. É um agonista dos receptores de serotonina 5-HT_{1B/1D} que regulam a absorção de nutrientes.

() Femproporex. Age diretamente no sistema digestivo, impedindo que parte da gordura ingerida com a alimentação seja absorvida, sendo o excesso eliminado com as fezes.

() Orlistate. É um agente simpaticomimético de ação central que controla o apetite.

(**X**) **Sibutramina. É um inibidor da captação de serotonina e norepinefrina nos sítios hipotalâmicos que regulam a ingestão alimentar.**

QUESTÃO 10.

A avaliação da toxicidade é um parâmetro fundamental para determinar a aplicabilidade farmacológica de um candidato a fármaco. Segundo o ***Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos***, publicado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2013, os

estudos não clínicos de segurança, incluem, por exemplo, estudos de toxicidade reprodutiva e estudos de carcinogenicidade.

10.a) Analisando os textos descritos a seguir, cite a que tipo de estudo cada texto se refere.

- São exemplos metodológicos desse tipo estudo o teste de Ames e o teste do micronúcleo. (0,2)

Resposta: Estudo de genotoxicidade.

- Nesse estudo, geralmente três doses são utilizadas, sendo a mais alta escolhida com a expectativa de produzir efeitos tóxicos observáveis, mas não morte nem sofrimento intenso. (0,2)

Resposta: Estudo de toxicidade de doses repetidas.

- Esse estudo é utilizado para avaliar a toxicidade produzida por uma substância teste quando esta é administrada em uma ou mais doses durante um período não superior a 24 horas, seguido de observação dos animais por 14 dias após a administração. (0,2)

Resposta: Estudo de toxicidade de dose única (agudo).

10.b) Considerando dois compostos A e B com valores de DL50 (dose letal 50%) em torno de 50 mg/kg e 250 mg/kg, respectivamente (estudo em camundongos por via oral), explique qual composto possui menor toxicidade no estudo realizado. (0,2)

Resposta: Composto B, pois apresenta a maior DL50, ou seja, a dose necessária para induzir morte de 50% dos animais experimentais é maior, o que caracteriza sua menor toxicidade em relação ao composto A.

10.c) Cite pelo menos três parâmetros a serem avaliados em um estudo de toxicidade de doses repetidas em roedores. (0,2)

Resposta: O candidato deve citar três parâmetros das opções seguintes: Mortalidade, sinais clínicos (incluindo parâmetros comportamentais); variações no peso corporal e no consumo de ração e água, patologia

clínica (hematologia, bioquímica); duração e reversibilidade da toxicidade; investigações anátomo e histopatológicas.