

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E
SINTÉTICOS BIOATIVOS
PROCESSO SELETIVO 2020 PARA O CURSO DE DOUTORADO

PROVA DE FARMACOLOGIA

QUESTÃO 01.

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

1.a. Com base na figura abaixo, diferencie em termos conceituais a Farmacocinética da Farmacodinâmica (0,5).

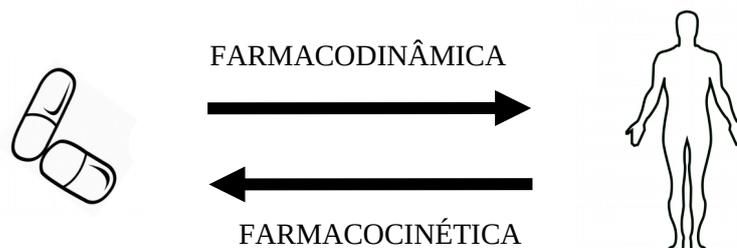


Figura 1. Elaboração própria, utilizando as seguintes fontes:

<https://www.colorirgratis.com/desenho-de-medicamentos-c%C3%A1psulas_12502.html>;

<<http://www.coloringcity.net/desenho-corpo-humano-para-colorir/corpo-humano-desenho-para-colorir/>>

Resposta: A farmacodinâmica estuda “o que o fármaco faz com o organismo”, ou seja, eventos consequentes à interação do fármaco com o seu receptor e outros sítios primários de ação. Já a farmacocinética estuda “o que o organismo faz com o fármaco”, sendo a medida e interpretação formal de alterações temporais nas concentrações de um fármaco em uma ou mais regiões do organismo após sua administração, essa mudança temporal na concentração de um fármaco depende dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

1.b. Marque V para as alternativas verdadeiras e F para as falsas (0,5):

a)	(F)	Em geral, moléculas ionizadas são mais lipossolúveis que as moléculas não ionizadas, possuindo maior capacidade de penetrar na bicamada lipídica e sua transferência depende da permeabilidade da membrana.
b)	(V)	A excreção de fármacos e metabólitos na urina depende dos processos de filtração glomerular, reabsorção e secreção tubular. A quantidade do fármaco que chega ao lúmen tubular por filtração depende das pressões hidrostática e coloidosmótica do capilar glomerular e da cápsula de Bowman.
c)	(V)	A internalização e dessensibilização de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) é um processo comum envolvido na regulação negativa do próprio receptor e envolve proteínas chamadas GRKs e β -arrestinas.
d)	(F)	Dentre as principais proteínas G heterotrímicas, destacam-se a $G_{q/11}$, que estimula a adenilil-ciclase, e a G_s , envolvida na geração de AMPc pela ativação da fosfolipase C.
e)	(V)	A eficácia é um parâmetro utilizado para definir quantitativamente a força do complexo agonista-receptor em desencadear uma resposta tecidual, sendo influenciada pela afinidade ligante-receptor mas não dependente exclusivamente desta.

QUESTÃO 02. ANULADA

2.a. Pertencem a categoria dos fármacos antidepressivos (0,5):

- (a) Inibidores da captura de monoaminas
- (b) Inibidores seletivos da captura de 5-HT
- (c) Inibidores da monoaminoxidase
- (d) As alternativas A e B estão corretas
- (e) Todas as alternativas estão corretas**

2.b. Efeitos adversos em pacientes que usam os antidepressivos tricíclicos (ADT) incluem (0,5):

- (a) Sedação
- (b) Efeitos anticolinérgicos
- (c) Hipotensão Postural

(d) Convulsões

(e) **Todas as alternativas estão corretas**

QUESTÃO 3

A busca de novos fármacos anti-hipertensivos, como também a comparação entre anti-hipertensivos já existentes é uma prática comum na procura de uma farmacoterapia mais eficaz e segura contra a hipertensão. Nesse contexto, a figura abaixo demonstra o efeito de fármacos usados separadamente ou em combinação na pressão arterial média de ratos com hipertensão. Com base na figura abaixo, responda:

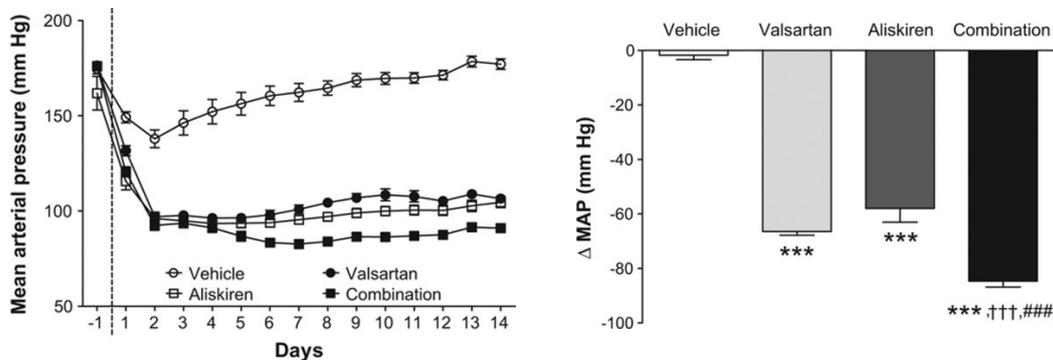


Figura 2. (A) Análise temporal das mudanças na pressão arterial média (PAM) em resposta a administração do vehicle (veículo), valsartan (valsartana), aliskiren (alisquireno) e da combinação dessas drogas. (B) Variação da pressão arterial média (PAM) a partir dos valores basais. Valores são média \pm erro padrão da média. *** $P < 0.001$ vs veículo, ††† $P < 0.001$ vs valsartan, ### $P < 0.001$ vs aliskiren..

Adaptado de Moniwa et al (2012). Hypertension. 2013;61:417-424

3.a. O que os resultados apresentados sugerem para os fármacos avaliados frente a pressão arterial média dos animais? (0,5)

Resposta: Os gráficos A e B demonstram que o tanto o alisquireno como a valsartana são capazes de reduzir a pressão arterial em ratos hipertensos quando comparado ao grupo tratado apenas com o veículo, e a combinação das duas drogas causou um efeito hipotensor maior (diferente estatisticamente) quando comparado aos dois fármacos administrados separadamente.

3.b. Qual o mecanismo de ação do alisquireno e da valsartana para induzirem o efeito observado? (0,5)

Resposta: O alisquireno é um inibidor direto da renina, logo sua ação inibe a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I, reduzindo a produção de angiotensina II (Ang II). Com os níveis de Ang II reduzidos, os efeitos deste decapeptídeo no organismo, os quais culminam na elevação da pressão arterial, são atenuados. Dentre os efeitos da Ang II que contribuem para a elevação da pressão arterial, pode-se citar vasoconstrição, aumento na liberação de vasopressina, aumento na atividade simpática, aumento na reabsorção de sódio e água, todos eles mediados pela ligação da Ang II ao AT1R. A valsartana é um antagonista do receptor AT1R, reduzindo os efeitos da Ang II (citados acima) mediados pela ativação desse receptor.

QUESTÃO 04.

A diarreia é um distúrbio gastrointestinal caracterizado por alterações nos movimentos intestinais, na frequência de evacuação, e na consistência das fezes. A atividade antidiarreica do monoterpeneo α -Terpineol (α -TPN) foi avaliada utilizando o carvão ativado como marcador da distância percorrida no intestino.

Analise os gráficos abaixo e marque a alternativa que melhor descreve o possível mecanismo pelo qual o α -TPN exerce seu efeito (1,0).

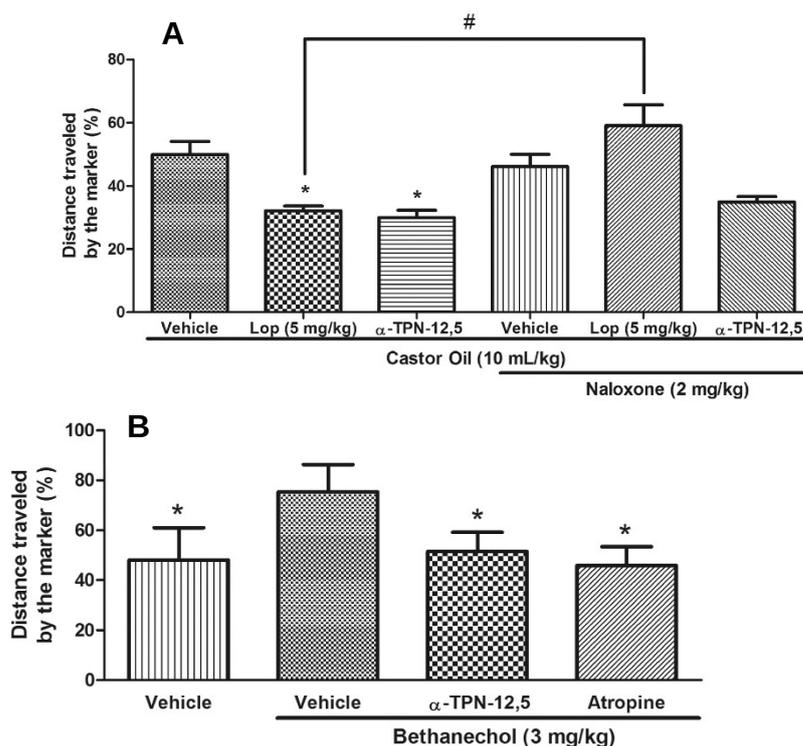


Figura 3. (A) Efeito do α -TPN no trânsito intestinal induzido por óleo de rícino em camundongos (* $p < 0,05$ vs. grupo veículo + óleo de rícino, # $p < 0,05$ vs. grupo Lop + óleo de rícino + naloxona). (B) Efeito do α -TPN no trânsito intestinal induzido por betanecol. (* $p < 0,05$ vs. grupo veículo + betanecol). Resultados são expressos como média \pm erro padrão da média. Os dados foram analisados por ANOVA seguido do teste de Tukey.

Legenda: Lop = loperamida; bethanechol = agonista colinérgico; "castor oil" = óleo de rícino.

Fonte: Negreiros, et al. Antidiarrheal activity of α -terpineol in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 110, 631-640, 2019.

- a) α -TPN aumenta o trânsito gastrointestinal, sugerindo que seu mecanismo de ação antidiarreico está associado a uma redução da motilidade intestinal.
- b) α -TPN tem mecanismo de ação antidiarreico semelhante a loperamida.
- c) **α -TPN reduz o trânsito gastrintestinal por agir como antagonista de receptor muscarínico.**
- d) α -TPN reduz o trânsito gastrointestinal por ativar receptores opioides e então reduzir o tônus do músculo liso intestinal.
- e) O α -TPN está competindo diretamente com receptores muscarínicos M3 do trato gastrointestinal para aumentar o trânsito intestinal.

QUESTÃO 05.

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa que resulta na formação do Cromossomo Philadelphia (CP) por meio da translocação recíproca t (9;22) (q34; q11) envolvendo fusão dos genes BCR/ABL, o que culmina na expansão clonal de células tronco progenitoras hematopoiéticas. Cite o tratamento farmacológico mais utilizado para a terapia dessa doença descrevendo seu **5.a)** mecanismo de ação (0,5), e **5.b)** principal mecanismo de resistência ao tratamento desenvolvido pelas células tumorais (0,5).

Resposta:

5.a) O fármaco em questão é o mesilato de imatinibe. Este fármaco atua como um inibidor da BCR-ABL tirosinocinase, uma proteinocinase constitutivamente ativada, que confere o fenótipo maligno em pacientes com LMC. O fármaco se liga a um segmento do domínio da BCR-ABL que fixa a enzima em um estado fechado ou não funcional, no qual a proteína

é incapaz de se ligar a seu substrato/doador de fosfato, o ATP. Portanto, o imatinibe é um inibidor da configuração fechada ou inativa da cinase.

5.b) A resistência aos inibidores da BCR-ABL cinase é consequência de mutações pontuais em segmentos do domínio da cinase. Os pontos de contato entre o imatinibe e a enzima tomam-se locais de mutações nas células leucêmicas resistentes ao fármaco. Essas mutações impedem a ligação firme do fármaco e bloqueiam a enzima em sua configuração aberta, isto é, a configuração na qual ela tem acesso ao substrato. Então, a maior parte dessas mutações mantém a enzima em sua configuração aberta ou enzimaticamente ativa, o que confere a resistência ao imatinibe.

QUESTÃO 06.

6.a. Assinale a (s) alternativa (s) que representa (m) substância (as) antiasmática (s) broncodilatadora (0,5):

- (a) Codeína
- (b) Ácido acetilsalicílico
- (c) Betametasona
- (d) Montelukaste**
- (e) As alternativas A, C e D estão corretas

6.b. A aminofilina é indicada para o tratamento de broncoespasmos comumente associados a asma brônquica, bronquite e enfisema. A farmacodinâmica da aminofilina, caracterizada pelo relaxamento da musculatura lisa dos brônquios, deve-se, prioritariamente, à (0,5):

- (a) inibição da fosfodiesterase**
- (b) ativação de receptores noradrenérgicos
- (c) antagonismo muscarínico
- (d) estimulação colinérgica
- (e) antagonismo dos receptores de leucotrienos

QUESTÃO 07.

Considerando os resultados obtidos no gráfico abaixo, por qual mecanismo a leptina está atuando para reduzir o peso corporal dos animais? (1,0)

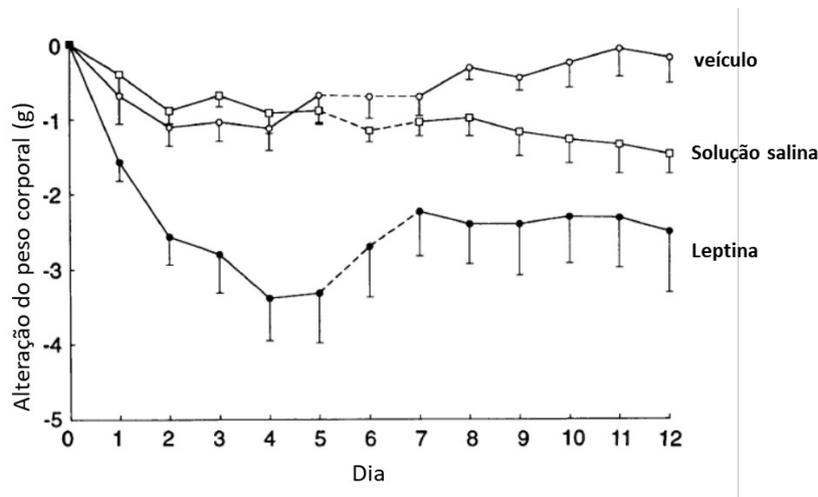


Figura 4. Efeito da injeção intraperitoneal diária de leptina, sobre o peso corporal de camundongos ob/ob (geneticamente obesos, com mutação no gene que codifica a leptina). Adaptado de Campfield et al., 1995, Science 269: 546:549.

Resposta: Quando administrada por via intravenosa ou intraperitoneal em camundongos ob/ob, a leptina diminui acentuadamente a ingestão alimentar e o peso corporal. Exerce efeito semelhante quando microinjetada no ventrículo lateral ou terceiro ventrículo., indicando que a leptina atua em regiões do cérebro que controlam a ingestão alimentar. A leptina é sintetizada e secretada por células adiposas, sua síntese é aumentada pelo glicocorticoides, insulina e estrogênios. Ao alcançar o cérebro, a leptina atua em núcleos hipotalâmicos, os quais controlam a saciedade alimentar e o balanço energético. página 451 do livro Rang, 5ª edição.

QUESTÃO 08.

Sobre os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), considere as afirmativas abaixo e marque a alternativa correta (1,0):

I - Celecoxibe e etoricoxibe são inibidores seletivos da ciclooxigenase 2 (COX-2), apresentando, pois, toxicidade gastrointestinal reduzida.

II - Os AINES, em geral, são inibidores da COX capazes de inibir as reações de ciclooxigenação e peroxidação induzidas por esta enzima bifuncional.

III – O ácido acetilsalicílico (AAS) inibe irreversivelmente a COX e esse efeito é mais notável nas plaquetas cuja síntese proteica é limitada, logo a redução de TXA₂ dependente da COX pelo AAS persiste por toda a vida das plaquetas.

IV – Alguns inibidores seletivos da COX-2, como o rofecoxibe e lumiracoxibe, induzem eventos tromboembólicos via redução dos níveis de PGI₂, aumentando assim a agregação plaquetária.

- a) As afirmativas I e II e IV estão corretas.
- b) As afirmativas I, II e III estão corretas.
- c) As afirmativas I, III e IV estão corretas.**
- d) Todas as afirmativas estão corretas.
- e) Nenhuma das afirmativas estão corretas.

QUESTÃO 09.

As topoisomerasas são enzimas responsáveis por reduzir o estresse de torção do DNA superespiralado e possibilitar a execução de processos celulares fundamentais, tais como transcrição e replicação. Nesse contexto, essas enzimas são alvos farmacológicos importantes em células procarióticas e eucarióticas. Analise as assertivas sobre possíveis fármacos que atuam nessas enzimas para exercerem seus efeitos e marque a alternativa correta (1,0).

- a) Os β -lactâmicos, como penicilinas, cefalosporinas e carbapenéns, inibem a síntese da parede celular bacteriana por meio da inibição da transpeptidase, uma topoisomerase tipo II específica de células procarióticas.
- b) Ciprofloxacino e cefuroxima são antibacterianos da classe das quinolonas que atuam por inibir a DNA girase e a topoisomerase IV levando a quebras no DNA e efeito bactericida.
- c) Mecanismos de resistência aos β -lactâmicos incluem o aumento na expressão e atividade de bombas de efluxo, a ação de β -lactamases e a produção de topoisomerasas modificadas com menor afinidade pelo fármaco.

d) Uma das ações do antineoplásico doxorrubicina envolve a formação de um complexo tripartido com a topoisomerase II e o DNA que inibe a religação dos filamentos rompidos de DNA, levando à apoptose.

e) Topotecano e irinotecano são análogos da camptotecina que se ligam ao complexo de clivagem DNA-topoisomerase II, o estabilizam e, por conseguinte, inibem a etapa de religação levando ao acúmulo de quebras de filamento único no DNA.

QUESTÃO 10.

Considerando o gráfico abaixo, que mostra o resultado do ensaio do micronúcleo em células TK6 para o composto 2,3-pentadione, responda:

10.a) 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, qual o objetivo desse ensaio? (0,5)

10.b) Supondo que a concentração na qual o composto 2,3-pentadione possui atividade antitumoral *in vitro* em células MCF-7 é de 75 µg/mL, o resultado apresentado no gráfico abaixo confere segurança para seu uso farmacológico como droga antitumoral? Explique sua resposta. (0,5)

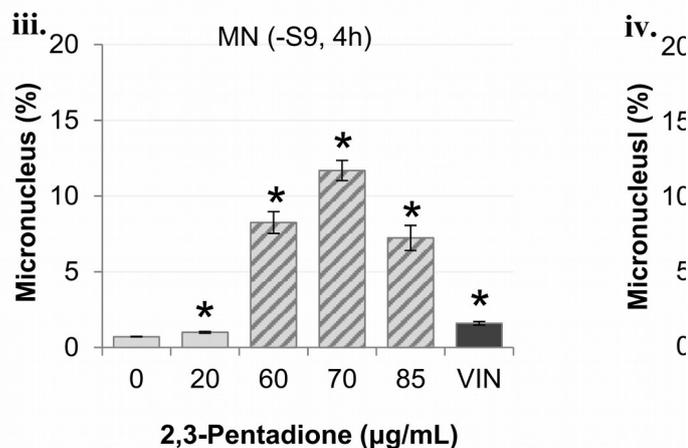


Figura 2 Efeitos de 2,3-pentadione no percentual de micronúcleos em células TK6. Dados expressos como média \pm erro padrão da média. $*p < 0.05$ vs. controle (ausência de 2,3-pentadione).

Legenda: VIN = vimblastina

Fonte: Tran et al. Integrated *in silico* and *in vitro* genotoxicity assessment of thirteen datapoor substances. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 107, 104427, 2019.

RESPOSTA:

10.a. Os estudos de genotoxicidade são testes *in vitro* e *in vivo* desenhados para detectar o potencial das substâncias sob investigação de causar mutações gênicas e alterações cromossômicas.

10.b. O resultado apresentado no gráfico abaixo mostra que a partir da concentração de 20 $\mu\text{g/mL}$ já pode ser observado aumento no percentual de micronúcleos, indicando genotoxicidade. Sendo assim, o resultado apresentado não confere segurança para o uso farmacológico da 2,3-pentadione como droga antitumoral.

OBS: O PONTO (1,0) REFERENTE A QUESTÃO 2 ANULADA FOI ADICIONADO A NOTA FINAL DE CADA CANDIDATO