



## ORIENTAÇÃO

- 1- Destacar a 1ª via e levar consigo para identificar seu resultado quando da divulgação.
- 2- Destacar a 2ª via. Esta deverá ser dobrada e colocada em um envelope que estará com a comissão. Antes do início da prova, estes serão colocados em um envelope, que será lacrado após o último candidato entregar o seu código.
- 3- Nenhum outro sinal ou marca identificatória deve existir nesta ou nas demais páginas desta prova, sob pena de anulação da mesma.

-----  
1ª VIA – DO CANDIDATO (destaque e leve consigo para conferir sua nota)

PROVA ESCRITA	<<CÓDIGO>>
---------------	------------

NOME: \_\_\_\_\_ ASSINATURA: \_\_\_\_\_

Área de Concentração	( ) FARMACOLOGIA
	( ) FARMACOQUÍMICA

-----  
2ª VIA – DA COMISSÃO (destaque e coloque no envelope que será lacrado)

PROVA ESCRITA	
---------------	--

NOME: \_\_\_\_\_ ASSINATURA: \_\_\_\_\_

Área de Concentração	( ) FARMACOLOGIA
	( ) FARMACOQUÍMICA

-----



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS**  
**PROCESSO SELETIVO 2022 – DOUTORADO**

**João Pessoa, 02 de fevereiro de 2022**

**ATENÇÃO! ANTES DE INICIAR A PROVA LEIA ATENTAMENTE:**

- 01.** Qualquer sinal ou marca identificadora feito pelo(a) candidato(a) na prova ou nas folhas de resposta será motivo para sua **ANULAÇÃO**. A única forma de identificação admitida é **O CÓDIGO DE BARRAS** impresso em todas as páginas da prova.
- 02.** O(A) candidato(a) deverá apresentar documento de identificação com foto antes do início da prova.
- 03.** Sobre a carteira será permitido apenas a prova com folhas de resposta disponibilizadas pela Comissão de Seleção, caneta azul ou preta, lápis, borracha e calculadora. Qualquer outro material deverá ser colocado debaixo da cadeira ou entregue à Comissão de Seleção. Todo material é pessoal e intransferível.
- 04.** Para as questões discursivas não use outro espaço que não as folhas destinadas a este fim.
- 05.** **NÃO SERÁ PERMITIDA A RETIRADA DOS GRAMPOS DAS PROVAS.**
- 06.** A leitura e a interpretação da prova fazem parte da avaliação.
- 07.** Use letra legível na sua resposta. **A Comissão de Seleção não se responsabilizará por respostas ilegíveis.**
- 08.** **O TEMPO MÁXIMO de duração da prova é de 4 (quatro) horas** a partir do horário de sua distribuição aos candidatos.
- 09. É TERMINANTEMENTE PROIBIDO:** uso de telefone celular, fones de ouvido, e demais aparelhos eletroeletrônicos ou qualquer outro meio de comunicação durante a prova. Qualquer candidato(a) que for surpreendido(a) utilizando um destes aparelhos terá sua prova anulada automaticamente.
- 10.** **APENAS SERÃO CORRIGIDAS AS QUESTÕES QUE ESTIVEREM RESPONDIDAS À CANETA.**

A Comissão de Seleção



**1- Sobre o uso de fármacos com ação no Sistema Nervoso Central, analise as afirmativas abaixo e assinale a alternativa CORRETA:**

- a) Um dos mecanismos propostos para a ação de alguns fármacos anticonvulsivantes parece envolver o aumento da inibição sináptica mediada pelo ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), um efeito mediado por ação pré-sináptica ou pós-sináptica.
- b) A transmissão seqüencial e modulação da dor em um indivíduo com queimadura, ocorre quando os receptores de ATP termossensíveis estimulados pelo calor intenso e a lesão tecidual causada pela queimadura estimularam a ativação dos canais de cálcio regulados por voltagem nas fibras C e transmitiram sinais ao corno dorsal da medula espinal, onde canais de sódio do tipo N controlaram a liberação de morfina.
- c) Os barbitúricos altamente lipofílicos atravessam rapidamente a barreira hematoencefálica, resultando em efeito rápido e sustentado no SNC.
- d) Os benzodiazepínicos agem exclusivamente como agonistas no local de ligação sobre os receptores GABA<sub>A</sub>. Nesse local de ligação, os agonistas diminuem a quantidade de corrente de cloreto gerada pela ativação do receptor GABA<sub>A</sub>.

**Resposta: Letra A**

**2- Qual a relação entre os ensaios pré-clínicos em animais e os ensaios clínicos em seres humanos de novos fármacos? Assinale a alternativa CORRETA:**

- a) Os estudos em animais não podem prever efeitos adversos em seres humanos.
- b) Estudos em animais devem ser efetuados em modelos que reflitam os aspectos da doença humana específica.
- c) Estudos em animais devem ser efetuados durante pelo menos 120 semanas de tratamento antes que estudos clínicos em seres humanos sejam iniciados.
- d) Os estudos de toxicidade em animais são regulamentados para prevenir qualquer morte em estudos clínicos subseqüentes em seres humanos.
- e) Os estudos de toxicidade de doses repetidas em animais fornecem poucos dados sobre os efeitos a longo prazo dos fármacos nos seres humanos.

**Resposta: Letra B**

**3- Sobre o espectro de ação e o mecanismo de ação dos antimicrobianos, avalie as assertivas:**

- I - A penicilina é um antibiótico  $\beta$ -lactâmico, tem ação bactericida que inibe a síntese da parede celular das bactérias em multiplicação.
- II - Somente as cefalosporinas de quarta geração são resistentes as  $\beta$ -lactamases produzidas pelas bactérias Gram negativas.
- III - Os aminoglicosídeos são ativos contra bactérias anaeróbicas estritas e quando utilizados isoladamente contra Estreptococos e Enterococos.
- IV - As fluoroquinolonas possuem espectro de ação ampliado e mecanismo de ação de inibição da síntese de DNA bacteriano.

Assinale a alternativa correspondente abaixo:

- a) Apenas a afirmativa II é verdadeira.
- b) Apenas as afirmativas I e IV são verdadeiras.
- c) Apenas as afirmativas III e IV são verdadeiras.
- d) As afirmativas I, III e IV são verdadeiras.



e) Nenhuma das alternativas.

**Resposta: Letra B**

**4- Baseado nos princípios da farmacocinética, responda:**

( ) Transportadores de cátions orgânicos (OCT) e de ânions orgânicos (OAT) estão presentes em todo o organismo, e corresponde ao principal tipo de transporte envolvidos na absorção de fármacos.

( ) Substâncias que induzam a atividade do sistema enzimático CYP450 podem aumentar o tempo de meia-vida de certos medicamentos.

( ) O fluxo sanguíneo, a permeabilidade vascular, a estrutura química do fármaco, e a ligação a proteínas plasmáticas são fatores determinantes do volume de distribuição de um medicamento.

( ) A alcalinização urinária acelera a excreção de ácidos fracos.

( ) A albumina é a principal proteína plasmática e pode aumentar a biodisponibilidade de certos fármacos.

Assinale a alternativa correspondente abaixo:

a) VFVVF

b) FVVVV

c) VVVFF

d) VVFFF

e) FVFVF

f) VVFVF

g) FFFVF

h) FVFFV

i) FFVVF

j) VVFFV

k) FFVVV

l) VVVVF

m) FFFFV

n) VVVVF

**Resposta: Letra i**

**5- M.Q.O. de 26 anos de idade toma uma grande quantidade de paracetamol inadvertidamente. No setor de emergência do hospital, determinou-se que ele tomou o suficiente para ser potencialmente prejudicial à sua saúde.**

a- Qual o fármaco mais adequado para tratar este caso de *overdose*?

**Resposta: N-acetil-L-cisteína (NAC), se constitui em padrão universal. Mas outros fármacos possíveis poderiam ter sido citados.**

b- Explique detalhadamente o mecanismo de ação deste fármaco mais adequado.

**Resposta: Se a resposta à letra “a” for NAC: A N-acetil-L-cisteína (NAC) evita a formação e acúmulo de n-acetil-p-benzoquinona imina, aumenta os estoques de glutatona que combina diretamente com n-acetil-p-benzoquinona imina, transformando em metabolitos não tóxicos, como o ácido mercaptúrico, facilmente eliminados por via renal.**

**Mas qualquer outro fármaco citado na letra “a” seria aceito, e o seu mecanismo detalhado neste quesito.**



6- Um homem de 50 anos de idade, com um índice de massa corporal-IMC de 45, utilizou orlistate e obteve algum sucesso. Ele está motivado para diminuir sua massa corporal (MC) e entrou em uma academia. O médico escolhe iniciar a farmacoterapia com fentermina.

a- Qual é o mecanismo de ação do orlistate?

**Resposta: O orlistate inibe lipase gástrica e degradação/captação de gordura no intestino.**

b- Qual é o mecanismo de ação da fentermina?

**Resposta: A fentermina atua centralmente inibindo a captação noradrenérgica e suprimindo o apetite. Não afeta a dopamina ou a transmissão de GABA.**

7- As afecções do Trato gastrointestinal (dispepsias, úlceras pépticas e diarreia) se configuram como os transtornos mais prevalentes em todo o mundo. Esses distúrbios, geram impacto econômico para o indivíduo e sobrecarga para os sistemas de saúde. Com base nessas informações responda:

a- As úlceras pépticas estão relacionadas ao desequilíbrio entre os agentes protetores da mucosa gástrica e os agentes agressores. A hipersecreção é resultado desse desequilíbrio. Na prática clínica, qual a principal classe de medicamentos utilizados para conter essa hipersecreção? Descreva o seu mecanismo de ação.

**Resposta: Os Inibidores de Bomba de Prótons. Os IBP's agem bloqueando a etapa final de liberação do ácido gástrico devido à formação de uma ligação dissulfeto covalente (ligação irreversível) entre a forma ativa dos IBP's e um resíduo de cisteína do próton/potássio ATPase, levando a uma supressão prolongada da secreção de íons hidrogênio para o lúmen gástrico, inibindo as secreções ácidas basal e estimulada.**

b- A diarreia é um distúrbio gastrintestinal caracterizado pela redução na consistência das fezes (semisólidas e/ou líquidas) e aumento na frequência das evacuações (três ou mais vezes) em um período de 24 horas. Sua patogênese envolve alterações nos processos secretórios, absortivos e/ou da motilidade gastrintestinal, cuja etiologia é multifatorial. O tratamento não farmacológico (reidratação oral) tem sido um dos mais recomendados. Entretanto, recentemente tem surgido uma nova abordagem terapêutica de controle da diarreia, que é a prescrição dos inibidores de encefalinases. Por qual mecanismo de ação essa classe exerce seu efeito antidiarreico?

**Resposta: A racecadotril é um agente opioide que inibe de forma seletiva e reversível a enzima encefalinase periférica, responsável pela decomposição das encefalinas endógenas. As encefalinas são opioides endógenos que agem em receptores delta-opioides inibindo a secreção no intestino, com pouco ou nenhum efeito sobre a motilidade. Portanto, a racecadotril reforça os efeitos antissecretórios das encefalinas endógenas, exercendo efeito antidiarreico.**

c- Outra forma de conter os efeitos da diarreia, consiste na modulação da motilidade, com o uso de antiespasmódicos, a exemplo da escopolamina ou hioscina. Descreva seu mecanismo de ação.



**Resposta:** A escopolamina inibe a ação da acetilcolina nos receptores muscarínicos, age bloqueando os receptores muscarínicos da acetilcolina (antagonista muscarínico) na musculatura lisa. A acetilcolina age em receptores muscarínico acoplados às proteínas  $G_{q/11}$  (receptores M3), ativando a cascata do inositol. As subunidades  $\alpha$  dessas proteínas ativam a fosfolipase  $C\beta 1$  ( $PLC\beta 1$ ), que hidrolisa os fosfolipídios presentes na membrana plasmática do tipo 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol ( $PIP_2$ ) em 1,4,5-trifosfato de inositol ( $IP_3$ ) e diacilglicerol (DAG). De forma geral, o  $IP_3$  estimula a liberação de  $Ca^{2+}$  do retículo sarcoplasmático (RS) e esse aumento do cálcio citosólico induz a translocação da proteína cinase C (PKC) para a membrana plasmática e sua ativação pelo DAG, permitindo a fosforilação de proteínas alvo específicas, como o CaV presente na membrana plasmática e, assim, ocorre o influxo de  $Ca^{2+}$ , estimulando o processo contrátil. Ao impedir a contração, diminui a dor e o desconforto gástrico.

8- A asma é uma hipersensibilidade imediata a alérgenos e que desencadeia inflamação crônica das vias aéreas inferiores. A farmacoterapia envolve anti-alérgicos, anti-inflamatórios esteroidais e/ou não esteroidais. Devido aos efeitos adversos de tais medicamentos têm sido indicado a utilização de imunobiológicos tais como anti-IL-5 e anti-leucotrieno. Neste contexto explique os mecanismos moleculares e celulares dos dois imunobiológicos acima citados que melhoram os sintomas tais como inflamação e a bronco constrição nos indivíduos acometidos de asma.

**Resposta:** Anti-IL-5: diminui a eosinopoiese e conseqüentemente diminuição da migração de eosinófilos para o pulmão e portanto, diminuição da inflamação.

Anti-leucotrieno: bronco-dilatação pois inibe o mediador de reação lenta bronco constrictor - o leucotrieno.

9- Os anticorpos monoclonais são adições relativamente recentes na farmacoterapia do câncer. Estes fármacos tratam-se de imunoglobulinas produzidas por células de hibridoma em cultura, as quais reagem com proteínas-alvo envolvidas no processo de tumorigênese. O tratamento com anticorpos monoclonais, em linhas gerais, promove uma terapia de alta especificidade além da redução de efeitos adversos da quimioterapia convencional. Considerando que vários anticorpos monoclonais se encontram em uso clínico atualmente, cite apenas dois (2) exemplos com efeitos distintos, detalhando o seu mecanismo farmacológico e ação anticancerígena.

**Resposta:** Dentre os dois exemplos, poderiam ser citados:

Antígeno-alvo	Anticorpo monoclonal	Tipo	Indicação clínica
PD1	Nivolumabe	Humano	Melanoma; pulmão; células renais
CTLA-4	Ipilimumabe	Humano	Melanoma



CD30	Brentuximabe vedotina	Quimérico	Linfoma de Hodgkin CD30+; linfoma anaplásico de grandes células sistêmico
FCEV	Bevacizumabe	Humanizado	Colorretal; pulmão; mama; células renais; ovário, tuba uterina e peritoneal; colo do útero
	Ramucirumabe	Humano	Gástrico
EGFR	Cetuximabe	Quimérico	Colorretal; cabeça e pescoço
	Nimotuzumabe	Humanizado	Gliomas (população pediátrica)
	Panitumumabe	Humano	Colorretal
CD20	Rituximabe	Quimérico	Linfoma não-Hodgkin; leucemia linfocítica crônica; artrite reumatoide e vasculites
	Obinutuzumabe	Humanizado	Leucemia linfocítica crônica
	Ofatumumabe	Humano	Leucemia linfocítica crônica
HER2	Pertuzumabe	Humanizado	Mama
	Trastuzumabe	Humanizado	Mama; gástrico
	Trastuzumabe entansina	Humanizado	Mama

**Com respectivos mecanismos:**

**PD1: potencialização de respostas das células T, incluindo respostas antitumorais, responsáveis por combater o tumor. Os anticorpos anti-PD1 agem, então, restaurando a função imune no microambiente do tumor.**

**CTLA-4 (antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico): regulador-chave das células T. Ao se ligarem a esse antígeno, os anticorpos bloqueiam os sinais inibitórios dessas células, reduzindo, então, o número de células T reguladoras e aumentando o número das células T efetoras reativas ao tumor que, por sua vez, mobilizam-se para promover um ataque direto às células tumorais.**

**CD30: inibição do antígeno CD30, expresso na superfície da célula tumoral, e a liberação do fármaco MMAE (agente antimicrotúbulo monometil auristatina E), que, por sua vez, age inibindo a polimerização de tubulina das células em divisão, fazendo com que haja uma suspensão do ciclo celular que dispara sinais bioquímicos que culminam em apoptose.**



**FCEV (fator de crescimento endotelial vascular): regulador fundamental da angiogênese capaz de, dentre outras coisas, estimular a proliferação celular e inibir a apoptose. Por essa razão, quando se inibe a via de sinalização desse receptor, inibe-se a angiogênese tumoral e, conseqüentemente, o crescimento do tumor é prejudicado.**

**EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico): receptor envolvido na angiogênese celular e no controle de sobrevivência da célula, progressão do ciclo celular, migração celular e metástase. Portanto, ao ser bloqueado, todas essas funções perdem estímulo, e há um comprometimento do desenvolvimento tumoral.**

**CD 20: um antígeno transmembrana encontrado em células, desde o estágio pré-B até a sua diferenciação final em plasmócitos. As funções biológicas desse antígeno não estão bem estabelecidas, mas sabe-se que ele é encontrado em 90% das neoplasias de célula B e que o seu bloqueio tem efeitos variáveis na progressão do ciclo da célula, provocando a morte celular.**

**HER2 (receptor de fator de crescimento epidérmico humano tipo 2): receptores fundamentais para o desenvolvimento de órgãos e sistemas. Contudo, a super expressão desse gene em alguns tipos de tumores representa uma doença mais agressiva e de pior prognóstico. O domínio interno do gene HER2 codifica uma tirosina quinase que ativa sinais distais e intensifica o potencial metastático ao inibir a apoptose. Por essa razão, o bloqueio desse receptor em tumores com super expressão HER2 tem se mostrado uma forma eficaz de tratamento.**

**10- De forma geral, os fármacos bloqueadores dos receptores da angiotensina apresentam efeitos farmacológicos semelhantes aos fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina.**

- (1) Melhor eficácia em reduzir a pressão arterial.
- (2) Melhor prevenção de eventos secundários do miocárdio.
- (3) Menor incidência de angioedema
- (4) Menor incidência de tosse seca.
- (5) Anti-hipertensivo de escolha no tratamento de gestantes hipertensas.
- (6) Ação antiproliferativa no miocárdio hipertrofiado

Qual(is) da(s) alternativa(s) acima corresponde à(s) vantagem(ns) do uso da losartana sobre o do enalapril?

Escrever APENAS número(s) 3 4 6.