



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, 09 de fevereiro de 2022

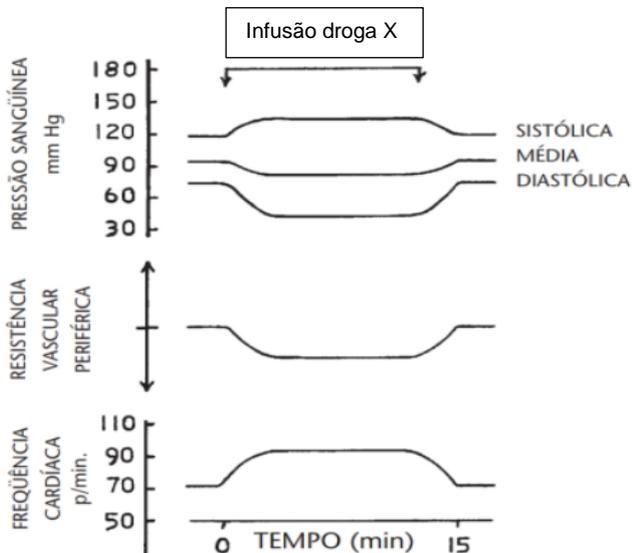
ATENÇÃO! ANTES DE INICIAR A PROVA LEIA ATENTAMENTE:

- 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) As respostas cardiovasculares de um homem normal foram registradas e estão apresentadas na figura abaixo, seguindo-se a infusão de uma droga X por quinze minutos.



- (1) metacolina
- (2) propranolol
- (3) atropina
- (4) isoproterenol
- (5) norepinefrina

Qual(is) a(s) substância(s) acima apresenta(m) ação(ões) similar(es) àquela(s) induzida(s) pela droga X?

Escrever APENAS número(s) 4.

2) Produtos de plantas de ocorrência natural exercem efeitos citotóxicos potentes e, por este motivo, conquistaram seu espaço no amplo arsenal dos fármacos anticâncer. Várias classes desses fármacos possuem uso clínico, dentre estes podemos elencar os alcaloides da vinca, assim como os taxanos, campotecinas, dentre outros. Diante do exposto, cite apenas **2 (dois)** representantes de fármacos antitumorais derivados de plantas em uso clínico atual que possuam efeitos distintos, detalhando o seu mecanismo farmacológico e ação anticancerígena.

Resposta: alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina, etc.): inibem a polimerização da tubulina evitando a formação do fuso e parada das células durante a metáfase.

Taxanos (paclitaxel, docetaxel): estabilização dos microtúbulos no estado polimerizado, impedindo a divisão celular.

Campotecinas (Irinotecano, topotecano, trabectedina: Inibição da topoisomerase I, impedindo a divisão celular.

Etoposídeo: Inibição da função mitocondrial, transporte de nucleosídeo, inibição da topoisomase II.



3) Um paciente com dor no ombro intensa resultante de inflamação não está respondendo ao tratamento com naproxeno. O médico opta por começar um curso de tratamento com dexametasona oral. Responda as questões abaixo:

3a) Explique os mecanismos moleculares pelos quais os glicocorticoides exercem seus efeitos anti-inflamatórios.

Resposta: Os glicocorticoides atravessam a bicamada lipídica e se ligam a seus receptores citoplasmáticos (GR). Em condições de ausência de estímulo esses receptores encontram-se inativos por estarem ligados às proteínas de choque térmico (HSP). Quando o glicocorticoide se liga aos receptores GR eles perdem a afinidade pelas HSP, se dimerizam e o complexo glicocorticoide-GR vai para o núcleo, onde irá se ligar em regiões específicas do DNA e promover a transcrição gênica para síntese de anexinas (lipocortina ou lipomodulina) que irão inibir diretamente a PLA2 que por sua vez não irá atuar sobre fosfolipídios de membrana (fosfatidilcolina ou etanolamina) diminuindo a liberação de AA. Com os níveis baixos de AA nem as COXs e nem as lipoxigenases produzirão os eicosanoides pró-inflamatórios como PGE2 e leucotrienos dentre outros.

Além disso, por mecanismos transcricionais os glicocorticoides podem:

1. Inibir a síntese de COX2
2. Inibir a síntese de citocinas pró-inflamatórias como IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, TNF-alfa. Ainda de outras proteínas como iNOS
3. Aumentar a transcrição de citocinas anti-inflamatórias como IL-19 e IL-12.

3b) Qual é a base que justifica maior eficácia do glicocorticoide como um agente anti-inflamatório?

Resposta: Os glicocorticoides inibem, tanto a produção de prostaglandina como as de células inflamatórias.

4) Considerando o potencial terapêutico das substâncias abaixo relacionadas sobre trato gastrointestinal:

- (A) ranitidina
- (B) metronidazol
- (C) omeprazol
- (D) sucralfato
- (E) misoprostol
- (F) carbonato de Ca
- (G) loperamida

Responda as questões abaixo:

4a) Qual(is) das substâncias acima é a droga de eleição no tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison? Explique o seu mecanismo de ação.

Resposta: O omeprazol. Um inibidor da bomba de H⁺/K⁺/ATPase (bomba de prótons) da célula parietal, é o meio mais eficaz de redução da acidez gástrica e por isso essa droga é o agente ideal para o tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison, que resulta num aumento da secreção gástrica por gastrinomas.



4b) Qual(is) das substâncias acima é útil em casos selecionados de diarreia? Explique o seu mecanismo de ação.

Resposta: A loperamida é um opioide fracamente absorvido pelo trato gastrointestinal. A loperamida se liga ao receptor opiáceo da parede do intestino. Consequentemente, inibe a liberação de acetilcolina e prostaglandinas, reduzindo os movimentos peristálticos propulsivos e aumentando o tempo de trânsito intestinal. A loperamida é utilizada no tratamento das diarreias sintomáticas e não-resultantes de infecção ou patologia orgânica, como doença intestinal inflamatória.

5) 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. Neste contexto explique os mecanismos moleculares e celulares de imunobiológicos anti-IgE que melhoram os sintomas tais como inflamação e a bronco constrição nos indivíduos acometidos de asma.

Resposta: A anti IgE inibe a ação da IgE-alérgeno- específica pois, esta se liga a receptores nas superfícies de células tais como mastócito, basófilos e eosinófilos que quando ativados pela IgE e o alérgeno liberam mediadores como histamina, leucotrienos e citocinas quimiotáticas para células inflamatórias com efeitos benéficos no paciente asmático.

6) Um homem de 57 anos de idade, com um índice de massa corporal-IMC de 45, utilizou Sibutramina 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 Lorcaserina. Responda às questões abaixo:

6a) Qual é o mecanismo de ação da Sibutramina?

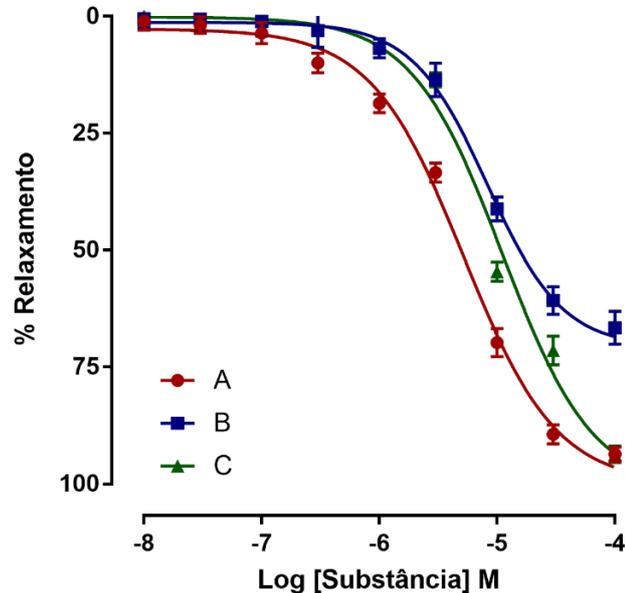
Resposta: A ação farmacológica da Sibutramina se dá por meio do aumento da atividade noradrenérgica no hipotálamo e na periferia, mais especificamente através da inibição da recaptação de noradrenalina, serotonina e dopamina, responsáveis pelos efeitos anorexigênicos do fármaco, o aumento do gasto de energia e saciedade precoce.

6b) Qual é o mecanismo de ação da Lorcaserina?

Resposta: A lorcaserina é um agonista do receptor 2C da serotonina aprovado para o tratamento da obesidade em 2012. Seu mecanismo de ação proposto é a ativação seletiva dos receptores 2C da serotonina nos neurônios anorexigênicos no hipotálamo, inibindo a estimulação do apetite e promovendo a saciedade, embora seu mecanismo exato permaneça indefinido



7) Um farmacologista recebeu em seu laboratório um extrato de diferentes plantas do nordeste brasileiro para avaliar a sua atividade relaxante sem anéis de artéria mesentérica isolada de ratos. Ao finalizar os seus experimentos obteve o gráfico a seguir:



Avalie o gráfico e analise as proposições a seguir:

- I. O extrato A apresenta um maior efeito máximo entre os extratos testados, desta forma apresenta a maior potência.
- II. O extrato B apresenta uma menor eficácia que o extrato C.
- III. Os extratos A e C apresentam o mesmo efeito máximo, entretanto a o extrato A é mais potente que o extrato C.
- IV. O extrato C é mais eficaz e potente que o extrato B.

Com base na análise dos seus resultados o farmacologista pode concluir que:

- a) Apenas I é verdadeira.
- b) Apenas II é verdadeira
- c) Apenas III é verdadeira
- d) Apenas IV é verdadeira
- e) I, II, III são verdadeiras.
- f) I, II, IV são verdadeiras
- g) I e II são verdadeiras
- h) I e III são verdadeiras
- i) I e IV são verdadeiras.
- j) II e III são verdadeiras.
- k) II e IV são verdadeiras
- l) III e IV são verdadeiras
- m) Todas são verdadeiras
- n) Todas são falsas

Resposta: Alternativa j) - II e III são verdadeiras



8) Os antibióticos betalactâmicos representam uma ampla classe de fármacos utilizados na antibioticoterapia, sendo a penicilina o representante mais conhecido dentre vários grupos. Em comum, esses fármacos possuem em sua estrutura química a presença do núcleo β -lactâmico e atuam interferindo na síntese da peptidoglicana da parede celular bacteriana. Apesar de clássicos, os betalactâmicos ainda podem ser considerados os antibióticos mais utilizados na terapêutica. Com base na classe dos betalactâmicos, assinale a alternativa **INCORRETA**.

- a) Os betalactâmicos atuam por inibirem diretamente a transpeptidase responsável pela ligação entre as pontes de pentaglicina durante a síntese da parede celular bacteriana.
- b) Bactérias produtoras de beta-lactamases induzem a clivagem dos núcleos de grupos como penicilinas ou cefalosporinas, conferindo resistência antibiótica.
- c) Aztreonam é o principal representante do grupo dos monobactâmicos, os quais possuem ampla resistência a maioria das beta-lactamases e um curto espectro de ação.
- d) Meticilina foi a primeira penicilina resistente às beta-lactamases, no entanto, sem uso clínico atualmente devido a sua relação com eventos adversos graves tais como nefrite aguda.
- e) Nenhuma das alternativas.

Resposta: alternativa a).

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

- a) A maioria dos fármacos que atuam sobre a neurotransmissão GABAérgica potencializam a atividade GABAérgica e, portanto, excita as funções do SNC. Neste sentido, as convulsões podem resultar de uma estimulação excessiva das vias glutamatérgicas e gabaérgicas, começando com uma ativação dos receptores AMPA, NMDA e cainato. Assim, fármacos anticonvulsivantes atuam, principalmente pela via glutamatérgica.
- b) A transmissão seqüencial e modulação da dor em um indivíduo com queimadura, ocorre quando os receptores TRPV termossensíveis estimulados pelo calor intenso; a lesão tecidual causada pela queimadura estimulou a produção de ativadores químicos, incluindo prótons e cininas; e os canais de sódio regulados por voltagem nas fibras A δ e C foram ativados e transmitiram sinais ao corno dorsal da medula espinal, onde canais de cálcio regulados por voltagem do tipo N controlaram a liberação de neurotransmissores nos neurônios de projeção secundários.
- c) Os barbitúricos de administração oral sofrem metabolismo hepático de primeira passagem, com formação de metabólitos ativos de ação longa e mais potentes.
- d) Os benzodiazepínicos atuam como moduladores alostéricos negativos, potencializando a regulação dos canais na presença de GABA e sendo chamados de agonistas alostéricos fracos.

Resposta para o Gabarito: Letra B



10) A toxicologia farmacológica enfoca os efeitos prejudiciais de fármacos em animais e no corpo humano, assim é útil conceituar os mecanismos de toxicidade de substâncias. Analise as questões assinale a alternativa **CORRETA**:

- a) As reações medicamentosas idiossincrásicas são efeitos adversos raros, cujos mecanismos de ação propostos baseiam-se nas semelhanças genéticas dos indivíduos.
- b) Efeitos colaterais indesejados, que são causados pela ligação do fármaco a um alvo ou receptor não-pretendido, acarretando em efeitos bioquímicos tóxicos. Curiosamente, os efeitos de um fármaco sobre o alvo podem ser explorados com o uso de animais geneticamente modificados, em que o receptor alvo pretendido sofre deleção genética.
- c) Produção de metabólitos tóxicos: algumas vezes, o metabolismo produz um metabólito farmacologicamente inativo, como no caso do antagonista do receptor de angiotensina losartana e do anti-histamínico ebastina, que são convertidos de suas formas de pró-fármacos ativos nos fármacos inativos tóxicos.
- d) Efeitos adversos sobre o alvo, que resultam da ligação do fármaco a seu receptor pretendido, porém em uma concentração inapropriada, com cinética subótima ou no tecido incorreto, acarretando efeitos celulares.

Resposta para o Gabarito: Letra D