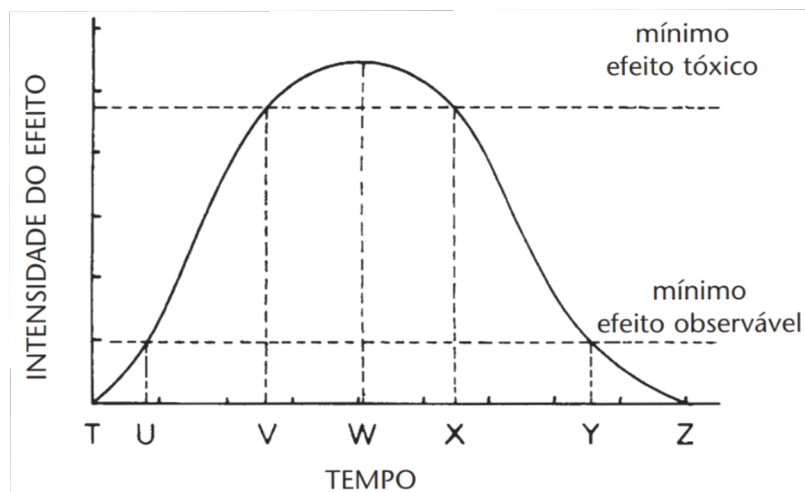


UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROCESSO SELETIVO 2024 – DOUTORADO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO FARMACOLOGIA

PROVA DE FARMACOLOGIA

QUESTÃO 1. Para cada componente listado a seguir, em uma curva tempo-ação, selecione o intervalo indicado por letra (mostrado no diagrama), com o qual existe melhor associação:



a) Qual é o intervalo de tempo para o efeito de pico? Justifique a sua resposta.

Resposta: Intervalo T a W. O tempo para atingir o pico de efeito vai desde a administração (T) até a ocorrência do efeito máximo (W).

b) Qual é o intervalo de tempo para a manifestação do efeito? Justifique a sua resposta.

Resposta: Intervalo T a U. O tempo para a manifestação do efeito vai desde o momento da administração (T) até o momento em que o primeiro efeito da droga é detectado (U).

c) Qual é o intervalo de duração do efeito? Justifique a sua resposta.

Resposta: Intervalo U a Y. A duração do efeito é descrita como o tempo desde o aparecimento do efeito da droga (U) até o seu desaparecimento (Y).

QUESTÃO 2. Alguns fármacos ansiolíticos, hipnóticos e anticonvulsivantes podem exercer seu efeito por mecanismos de ação semelhantes. Sobre isso, analise as assertivas abaixo e em seguida marque a alternativa correta.

I. Os benzodiazepínicos aumentam a frequência de abertura dos receptores GABA-A na presença de baixas concentrações de GABA. Em concentrações de GABA semelhantes às aquelas observadas nas sinapses, a desativação do receptor é prolongada, indicando aumento da ligação do GABA e/ou probabilidade aumentada de abertura do canal.

323ABC

II. Os benzodiazepínicos, como o diazepam e o alprazolam, são utilizados para aliviar a ansiedade grave e crônica, bem como a ansiedade associada a algumas formas de depressão e esquizofrenia. Devido ao potencial de desenvolvimento de tolerância, dependência e adicção, o uso dos benzodiazepínicos deve ser intermitente.

III. Fármacos como o flurazepam, o temazepam, o triazolam e o zolpidem são prescritos para o tratamento da insônia, pois facilitam o início do sono e também aumentam a duração global do sono.

IV. A principal ação dos barbitúricos consiste em intensificar a eficácia do GABA ao aumentar o tempo de abertura dos receptores GABA-A, permitindo, assim, um influxo muito maior de íons Cl^- para cada canal ativado.

V. Os barbitúricos reduzem a atividade epilética ao aumentar a inibição sináptica mediada pelo GABA e ao inibir a transmissão excitatória mediada pelo receptor glutamatérgico AMPA. O barbitúrico fenobarbital é empregado no tratamento das crises parciais e tônico-clônicas, em concentrações que produzem sedação mínima.

- a) Estão corretas apenas as afirmativas I, II e IV.
- b) Estão corretas apenas as afirmativas III, IV e V.
- c) Estão corretas apenas as afirmativas I, II, III e V.
- d) Todas as afirmativas estão corretas.

QUESTÃO 3. A Hipertensão é a doença cardiovascular mais comum. O objetivo do tratamento farmacológico dos pacientes com hipertensão é reduzir a morbidade e mortalidade da doença. A terapia anti-hipertensiva eficiente reduz de forma marcante o risco de acidentes vasculares cerebrais, insuficiência cardíaca e insuficiência renal causada pela hipertensão (Adaptado de Brunton, L.L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012).

Sobre as características de alguns anti-hipertensivos:

Coluna I	Coluna 2
I - Nicardipino	A - Reduz a contratilidade do miocárdio, a frequência cardíaca e o débito cardíaco, atua no complexo justaglomerular e diminui a secreção de renina e a produção de angiotensina II circulante.
II - Metoprolol	B - Estimula os receptores adrenérgicos pré-sinápticos no tronco cerebral e reduz a corrente simpática oriunda do Sistema Nervoso Central.
III - Enalapril	C - Bloqueia canais de Ca^{2+} sensíveis a voltagem, relaxa o músculo liso arterial e diminui a resistência periférica total.
IV - Hidroclorotiazida	D - Retarda o desenvolvimento e a progressão da glomerulopatia diabética, por isso, é considerado tratamento de primeira linha para pacientes hipertensos com diabetes.
V - Clonidina	E - Diminui o volume extracelular e o débito cardíaco, relaxa o músculo liso arterial e diminui a resistência periférica total.

Correlacione as colunas:

323ABC

Coluna 1	Coluna 2
I	C
II	A
III	D
IV	E
V	B

QUESTÃO 4. A diarreia é um distúrbio gastrointestinal 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 gastrointestinal, 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.

QUESTÃO 5. Uma paciente com câncer de mama triplo negativo estágio IV pode ser tratada com quimioterápicos que atuam de diferentes maneiras no combate ao câncer, dentre estas: ligação à subunidade α -tubulina dos microtúbulos inibindo o desmonte dessa proteína citoesquelética essencial; formação de um complexo tripartido com a topoisomerase II e o DNA; e aquele fármaco cuja atividade citotóxica pode resultar de várias ações sobre a síntese de DNA. Marque a alternativa que apresenta sequencialmente a opção correta de fármacos que agem por meio desses mecanismos de ação citados:

- a) Paclitaxel, epirrubicina e cisplatina.
- b) Vincristina, daunorrubicina e 5-fluorouracil.
- c) Docetaxel, topotecana e capecitabina.
- d) Paclitaxel, doxorrubicina e gencitabina.**
- e) Vimblastina, doxorrubicina e ciclofosfamida.

QUESTÃO 6. A farmacoterapia antiasmática envolve o uso de fármacos broncodilatadores e anti-inflamatórios. Dentre esses, formoterol e salmeterol se apresentam como fármacos de primeira escolha, pois apresentam boa eficácia terapêutica e ação broncodilatadora de mais de 12 h. No entanto, o tratamento contínuo com esses agentes frequentemente leva à tolerância, sendo necessário o aumento da dose ou a introdução de um segundo fármaco. Nesse contexto, explique o mecanismo que leva à tolerância na resposta broncodilatadora a essa classe de fármacos.

323ABC

Resposta: Ativação de receptores beta-2 ativa GRKs, que fosforilam os receptores, reduzindo a ligação do ligante ao GPCR, além de recrutar as proteínas beta-arrestinas, que direcionam o receptor à internalização por endocitose.

QUESTÃO 7. De acordo com as diretrizes brasileiras para o tratamento da obesidade (2016), deve-se estabelecer o grau de obesidade para o qual esté indicado o tratamento medicamentoso quando o paciente apresenta IMC igual ou maior que 30 kg/m² ou IMC entre 25 e 27 kg/m² na presença de comorbidade além de falha em perder peso com tratamento não farmacológico. Nessa perspectiva, julgue as afirmações abaixo sobre os fármacos atualmente utilizados no tratamento da obesidade.

I - A sibutramina bloqueia seletivamente a recaptação de noradrenalina, levando à redução da ingestão alimentar. Por elevar a disponibilidade desta catecolamina, pode levar a um aumento da pressão arterial média e da frequência cardíaca. Sua prescrição deve ser feita em notificação de receita B2. **Resposta: A sibutramina bloqueia a recaptação de noradrenalina e serotonina.**

II - O orlistate é um análogo da lipstatina, inibidor de lipases gastrintestinais, que se liga no sítio ativo da enzima através de ligação covalente, fazendo com que cerca de um terço dos triglicerídeos ingeridos permanecem não digeridos e não sejam absorvidos pelo intestino, sendo então eliminados nas fezes. Não possui efeito sistêmico, tendo absorção desprezível, e está associado a efeitos colaterais como esteatorreia, flatulência com descarga de gordura e urgência fecal.

III - A semaglutida é uma análoga do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) de ação prolongada, comparada ao GLP-1 e à liraglutida, e por isso pode ser administrada uma vez por semana. Possui ação hipotalâmica em neurônios ligados à saciedade inibindo os neurônios orexígenos que sintetizam pró-opiomelanocortina e transcrito regulado por cocaína e anfetamina (POMC/CART) e estimulando a neurotransmissão nos neurônios anorexígenos que expressam neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo relacionado ao agouti (AgRP).

IV – Alguns inibidores seletivos da recaptação de serotonina, como fluoxetina e sertralina, usados para tratar ansiedade e depressão, podem proporcionar efeito de perda de peso no curto prazo, embora não tenham indicação formal no tratamento de obesidade.

V – O topiramato, utilizado para o tratamento da epilepsia e da enxaqueca, apresenta efeito redutor de peso a longo prazo. Seu mecanismo de ação envolve diversos alvos, como bloqueio de receptores glutamatérgicos, de canais de cálcio e de sódio dependentes de voltagem (Ca_v e Na_v, respectivamente), além de ativar canais de potássio e receptores GABA-A.

Estão corretas:

- a) Apenas I e III
- b) Apenas IV
- c) Apenas II e IV

- d) Apenas II e V
- e) Apenas I, II e III
- f) Apenas III e IV
- g) Apenas II, IV e V

323ABC

h) Apenas II, III, IV e V

j) Todas

i) Apenas IV e V

QUESTÃO 8. Os fármacos anti-inflamatórios são utilizados para tratar inflamações e seus sintomas, como edema, dor e febre. Esses fármacos são divididos em duas classes, os não esteroidais (AINES) e os esteroidais. A respeito dessa classe de fármacos, julgue as afirmações abaixo como verdadeiras (V) ou falsas (F), justificando as falsas.

a) (F) A classe dos anti-inflamatórios esteroidais é composta por substâncias pertencentes ao grupo dos corticosteroides, como dexametasona, prednisona e hidrocortisona, cujos receptores estão localizados intracelularmente. **Resposta: Os receptores de glicocorticoides clássicos são intracelulares, mas existem receptores de membrana para essa classe de substâncias, que participam das vias não genômicas de ação dos hormônios esteroidais.**

b) (F) Os corticosteroides possuem como um de seus mecanismos de ação anti-inflamatório a ativação de receptores de glicocorticoides (GR), formando um complexo ligante-receptor se transloca para o núcleo onde ativa a atividade da enzima histona acetil-transferase (HAT) e inibe a histona desacetilase (HDAC), que inverte a acetilação da histona, levando à supressão de genes inflamatórios ativados. **Resposta: No núcleo, os corticosteroides ativam receptores de glicocorticoides (GR), formando um complexo ligante-receptor que se transloca para o núcleo onde INIBE a atividade da enzima histona acetil-transferase (HAT) e RECRUTA a histona desacetilase (HDAC), que inverte a acetilação da histona, levando à supressão de genes inflamatórios ativados.**

c) (F) O uso de AINES é contraindicado para pacientes com asma, pois a inibição da ciclo-oxigenase direciona o ácido araquidônico para a via da 5-lipoxigenase, aumentando a formação dos cisteinil-leucotrienos LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄ e LTE₄, que possuem efeitos quimioatratores e broncoconstritores mais potentes que os prostanoídes, agravando o quadro asmático. **Resposta: Os cisteinil-leucotrienos são apenas LTC₄, LTD₄ e LTE₄.**

d) (V) Os AINEs tradicionais agem inibindo as enzimas prostaglandinas (PG) sintases G/H, conhecidas como ciclo-oxigenases, evitando a formação de prostanoídes, como PGE₂, PGI₂, PGD₂, PGF₂ e tromboxano A₂ (TXA₂).

e) (V) Quando utilizado a longo prazo, os corticosteroides devem ser retirados de forma gradual a fim de prevenir os efeitos da supressão adrenal causada pela inibição da liberação de hormônio liberador de corticotrofina (CRH), pelo hipotálamo, e do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), pela adeno-hipófise, que culmina com a atrofia do córtex das suprarrenais e insuficiência da liberação de cortisol.

QUESTÃO 9. Justifique as seguintes combinações de fármacos utilizadas no tratamento de infecções bacterianas:

a) Ceftazidima + avibactam

323ABC

Resposta: Avibactam é um inibidor de betalactamases, enzimas que podem hidrolisar a ceftazidima, que é fármaco betalactâmico da classe das cefalosporinas. Portanto, a combinação almeja a inibição da hidrólise do fármaco.

b) Imipeném + cilastatina

Resposta: O imipeném é comercializado em combinação com a cilastatina, uma droga que inibe a degradação do imipeném por uma dipeptidase tubular renal.

QUESTÃO 10. A farmacologia desempenha um papel crucial na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. Na fase pré-clínica, as substâncias candidatas são submetidas a uma série de testes *in vitro* e *in vivo* para avaliar sua toxicidade, farmacocinética, mecanismos de ação e potencial terapêutico. Na perspectiva de encontrar um novo fármaco com efeito antiasmático, um pesquisador avaliou os efeitos de uma determinada substância sobre o tônus muscular liso do brônquio isolado de rato utilizando algumas ferramentas farmacológicas e obteve os seguintes resultados:

I – A substância foi capaz de relaxar o brônquio pré-contráído por acetilcolina com o epitélio da via aérea íntegro ou removido

II - O efeito relaxante da substância sobre o brônquio contraído por acetilcolina não foi inibido na presença de um inibidor da sintase de óxido nítrico endotelial

III – a curva relaxante da substância foi deslocada para a direita de maneira paralela, com aumento da sua CE_{50} em 3, 10 e 100 vezes, na presença respectiva de três concentrações crescentes de um bloqueador seletivo dos receptores IP

IV – Utilizando um método imunoenzimático, foi observado uma elevação nos níveis intracelulares de cAMP, mas não de cGMP, no músculo liso brônquico

Com base nesses resultados:

a) Descreva o provável mecanismo molecular de ação dessa substância que justificaria um efeito antiasmático.

Resposta: agonista dos receptores IP – Gs – cAMP – PKA – relaxamento do músculo liso brônquico.

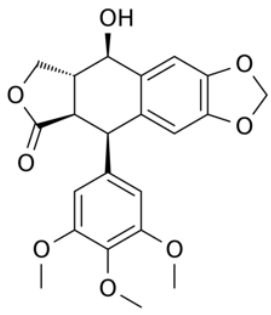
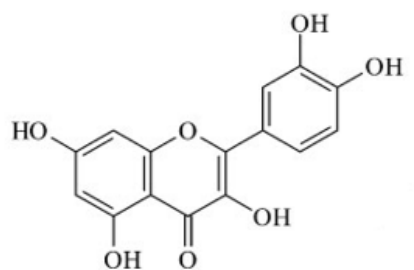
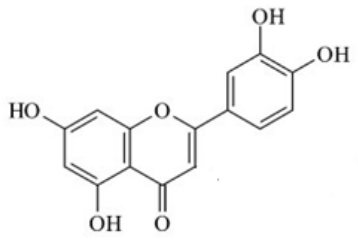
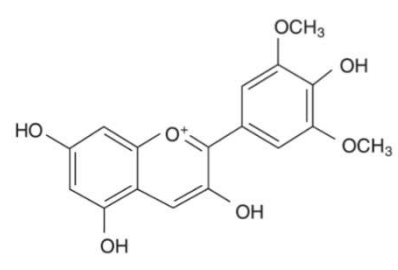
b) Uma via de sinalização que não participa de seu mecanismo de ação.

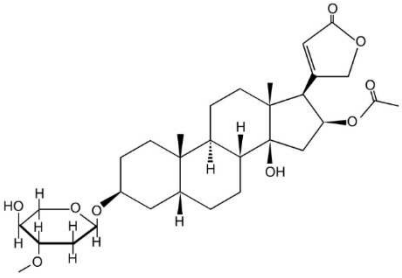
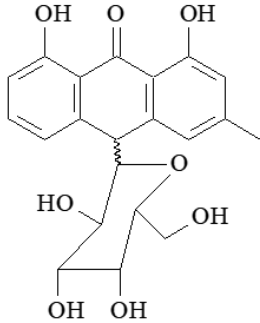
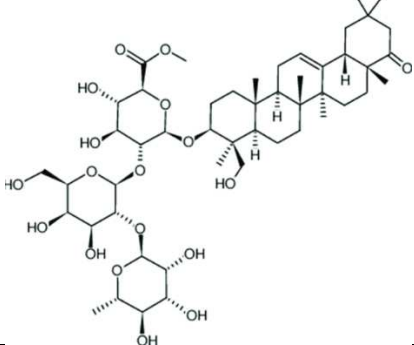
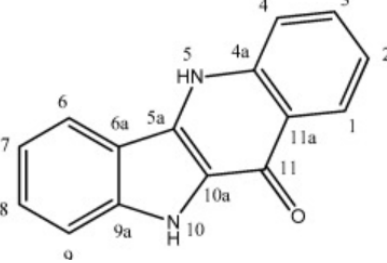
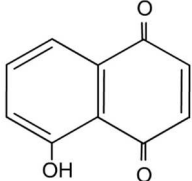
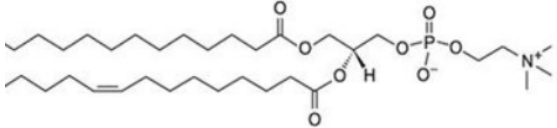
Resposta: não há o envolvimento da via do NO proveniente do epitélio brônquico.

GABARITO DA PROVA ESCRITA DA ÁREA DE FARMACOQUÍMICA

1 - Nomear as substâncias abaixo de acordo com suas estruturas

(1)	Lípido	(6)	Glicosídeo Cardiotônico
(2)	Flavona	(7)	Saponina
(3)	C-heterosídeo	(8)	Lignoide
(4)	Flavonol	(9)	Alcaloide indoquinolinico
(5)	Antocianidina	(10)	Quinona

	
(8)	(4)
	
(2)	(5)

	
(6)	(3)
	
(7)	(9)
	
(10)	(1)



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS

2 - A titulação por oxirredução, também conhecida como volumetria de oxirredução, desempenha um papel crucial na análise de fármacos devido à capacidade de quantificar a quantidade de substâncias redutoras ou oxidantes presentes em uma amostra. Essa técnica é fundamental para várias razões na análise farmacêutica:

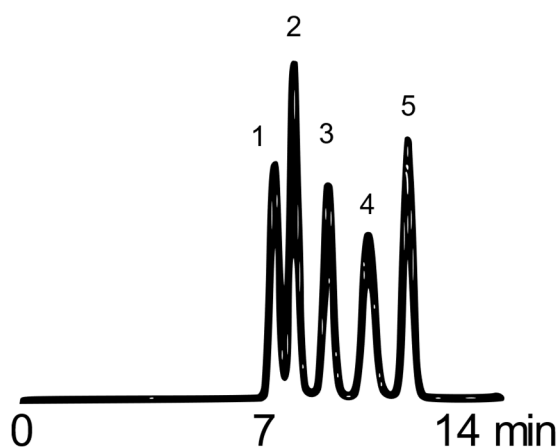
Controle de Qualidade de Matérias-Primas de fitoterápicos Antioxidantes: Na produção farmacêutica, é crucial garantir a qualidade das matérias-primas utilizadas. A titulação por oxirredução pode ser empregada no controle de qualidade dessas matérias-primas para verificar a concentração de substâncias redutoras ou oxidantes presentes.

Na linha de pesquisa de síntese, o Monitoramento de Reações Químicas: Durante a síntese de fármacos ou a formulação de medicamentos, é essencial monitorar as reações químicas para garantir a eficiência do processo. A titulação por oxirredução pode ser aplicada para acompanhar a progressão das reações, determinando a quantidade de reagentes consumidos.

Numa reação de oxirredução sempre há perda e ganho de elétrons, pois os elétrons que são perdidos por um átomo, íon ou molécula são imediatamente recebidos por outros. A respeito da volumetria de oxirredução, é correto afirmar que, na

A)	permanganometria, emprega-se como titulante uma solução-padrão de KMnO_4 , e a detecção do ponto final só é possível mediante o uso de um indicador.
B)	iodometria, emprega-se como titulante uma solução- padrão de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, que é o agente redutor da reação.
C)	dicromatometria, emprega-se como titulante uma solução-padrão de $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, que é o agente redutor da reação de oxidorredução.
D)	dicromatometria, emprega-se como titulante uma solução-padrão de $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, e a detecção do ponto final é feita por inspeção visual, sem uso de indicador.
E)	iodometria, emprega-se como titulante uma solução- padrão de iodo, sob a forma de I_3^- , que é o agente redutor da reação de oxidorredução.

3 - Em uma tranquila cidade do interior, um misterioso caso de homicídio abalou a comunidade. O corpo de uma pessoa respeitada foi encontrado em sua residência, e as circunstâncias apontavam para um crime enigmático. A investigação revelou que a vítima apresentava sinais de envenenamento, e análises toxicológicas mais aprofundadas trouxeram uma descoberta crucial: o veneno foi identificado na urina do cadáver. O cromatograma abaixo mostra o resultado da análise toxicológica que foi feita por cromatografia líquida de alta eficiência. Para atender à faixa de sensibilidade e especificidade do método, a amostra após tratamento adequado, foi diluída duas vezes. Foi empregada cromatografia de troca iônica, empregando-se uma coluna catiônica e fase móvel aquosa.



Substância	Área do pico do analito na amostra	Área do pico do analito no padrão	Concentração do padrão (g/L)
1	70.000	60.000	20
2	98.000	90.000	22
3	65.000	20.000	10
4	98.000	50.000	50
5	77.000	40.000	20



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS

A)	Substância 5 é a mais apolar
B)	Substância 3 é menos polar do que a substância 1
C)	Concentrações das substâncias 1 e 2 na amostra são iguais, sendo seu valor igual a 20 g/L
D)	Substância em maior concentração na amostra original é a 2
E)	Substância em maior concentração na amostra original é a 4

4 - A escopolamina e atropina, ambas isoladas de espécies da família Solanaceae se caracterizam como alcaloides propriamente dito.

A)	São biossintetizadas a partir do aminoácido tirosina que possui como precursor a ornitina
B)	São oriundos da via mista e possui como precursor imediato a unidade isoprenica
C)	São substâncias que se caracterizam por possuir o núcleo tropânico que se forma a partir da fenilalanina
D)	São substâncias que se caracterizam por possuir o núcleo tropânico que se forma a partir dos aminoácidos lisina
E)	São substâncias que se caracterizam por possuir o núcleo tropânico que se forma a partir do aminoácido ornitina

5 - Em um laboratório avançado da indústria farmacêutica, uma equipe de cientistas dedicados enfrentou o desafio de garantir a qualidade e a precisão na produção de medicamentos essenciais. Em particular, a análise do fármaco paracetamol tornou-se uma prioridade, e a espectrometria na região ultravioleta (UV) emergiu como a técnica ideal para tal tarefa. Ao ajustar as condições experimentais, como o comprimento de onda da luz UV e a concentração da amostra, os cientistas conseguem otimizar a sensibilidade da técnica para a análise de paracetamol. Isso é vital para garantir que as formulações farmacêuticas atendam aos padrões de qualidade exigidos,



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS

fornecendo medicamentos seguros e eficazes aos pacientes. A respeito deste método, é correto afirmar que a

A)	aplicabilidade se limita a analitos lipossolúveis.
B)	absorbância é igual ao inverso da transmitância.
C)	transmitância diminui com o aumento da concentração do analito na amostra.
D)	absorbância independe do caminho óptico a ser percorrido pela luz.
E)	relação entre a concentração e a absorbância é uma função logarítmica.

6 - Entre as funções fisiológicas dos flavonoides temos a sua proteção antioxidante que ocorre devido a quatro ações.

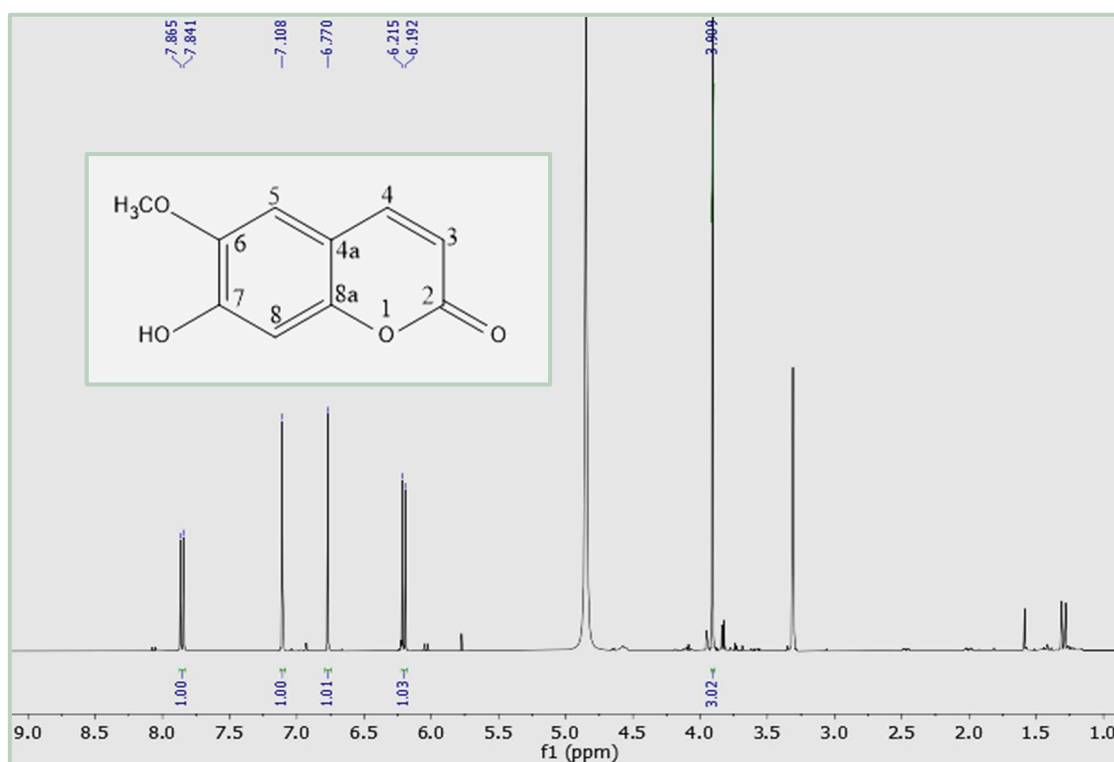
a) Quais são essas ações?

- Captura direta dos radicais livres
- redução da atividade das enzimas oxidativas
- diminuição da concentração de lipídios peroxidados no plasma; e
- quelação com moléculas de cobre e ferro 3

(b) Para que a molécula atua com eficácia quais as condições fundamentais na relação estrutura/atividade antioxidante?

- 2 OH vizinhas no anel B nas posições 2' e 3' ou 4' e 5';
- Grupos hidroxilas nas posições C-3 e C-5;
- dupla ligação C-2/C-3 conjugada com a função 4-oxo; e
- metilação do grupo hidroxila diminui a atividade antioxidante

7 - As Cumarinas são metabólitos secundários encontrados em diversas plantas, como guaco e erva-doce. São amplamente utilizadas como aromatizantes, em cosméticos, por exemplo. Abaixo o espectro da escopolamina obtido em metanol a 400 MHz. Analise o mesmo e atribua os deslocamentos químicos dos hidrogênios H-3 e H-4. Justifique sua resposta.



De acordo com a estrutura os hidrogênios H-3 e H-4 são dois dubletos acoplando entre si com um J de 9,4 (acoplando cis). Ao analisar o espectro observa-se esses dois deslocamentos em 6,21 (H-3) e 7,86 (H-4). O H-4 encontra-se mais desprotegido, pois ocorre desproteção no hidrogênio beta em um sistema carbonílico alfa, beta insaturado.

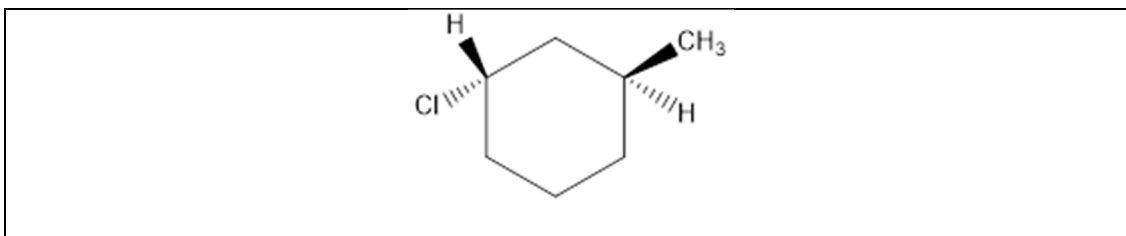
8 - A sacarose desempenha um papel crucial na preservação de vacinas liofilizadas, destacando-se como um componente essencial na produção em larga escala de imunizantes pela indústria farmacêutica. A técnica de liofilização, que envolve a remoção da umidade da vacina para facilitar o armazenamento e prolongar a estabilidade, demanda cuidados especiais para garantir a integridade e eficácia do produto final. Além disso, a sacarose desempenha um papel importante no processo de reconstituição da vacina antes da administração. Sua presença contribui para a rápida dissolução da liofilização, assegurando que a vacina seja prontamente preparada para a administração, seja em ambientes clínicos ou locais de distribuição. Diante da explanação pergunta-se: Qual a massa de sacarose ($C_{12}H_{22}O_{11}$) em 50 mL de uma solução 0,01 M?

$$M = (m/PM) / V$$

$$0.01 = (m/342) / 0,05$$

$$m = 0,171 \text{ g}$$

9 - Escreva o nome da seguinte substância, conforme as normas da IUPAC:



(1S, 3S)-1-cloro-3-metilciclohexano

10 - Desenhe o principal produto da reação mostrada abaixo.

