

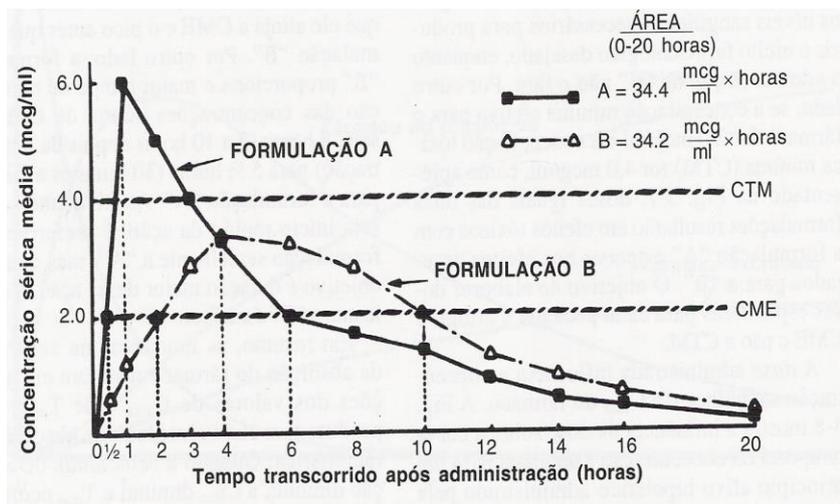
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E
SINTÉTICOS BIOATIVOS
PROCESSO SELETIVO 2018 PARA O CURSO DE DOUTORADO

PROVA DE FARMACOLOGIA

GABARITO

QUESTÃO 01.

a). Sabendo-se que CME é a Concentração Mínima Efetiva do fármaco e que CTM é a Concentração Máxima Tolerada desse fármaco pelo organismo. Analise o gráfico abaixo (concentração sérica do fármaco x tempo transcorrido após administração) de biodisponibilidade de duas formulações **A** e **B** e responda:



Fonte: ANSEL, H. C., ALLEN, L.; POPOVICK, N. G., 2013.

p) Qual das formulações é mais indicada para um tratamento agudo grave? Por quê? **Formulação A. Porque atinge a C_{max} no menor espaço de tempo (1/2 hora)**

q) A partir de qual tempo a Formulação A começa a perder efeito? **Após 6 h**

r) Qual formulação é potencialmente tóxica? Por quê? **Formulação A. Porque a concentração séria do fármaco ultrapassa a CTM.**

s) Durante quanto tempo a Formulação B permanece eficaz? **8 horas (10-2 horas)**

t) No gráfico acima desenhe uma curva de uma formulação C que não tenha eficácia terapêutica. **Traçar uma curva abaixo da CME**

b) A fase farmacocinética é de extrema importância na resposta terapêutica de um medicamento, com base na correlação Farmacocinética-Farmacodinâmica explique duas situações em que um paciente estando tomando um medicamento na dose terapêutica, possa ficar submedicado com o referido medicamento.

Possibilidades:

1. **Por diminuição da frequência de administração do medicamento**
2. **Por diminuição da duração do tratamento**
3. **Por erro na via de administração → Trocar IV por IM**
4. **Se o medicamento for de via oral e o paciente apresentar trânsito intestinal aumentado ou tiver com êmese**
5. **Caso a dose não tenha sido ajustada para pacientes com IMC elevado, no caso de fármacos que se ligam bastante às proteínas plasmáticas ou em tecido adiposo.**
6. **Se o fármaco for de biotransformação hepática e o paciente apresente câncer de fígado → ↑da cinética de metabolismo devido à hipertrofia e hiperplasia do fígado**
7. **Interações medicamentosas em nível farmacodinâmico (Fármaco em questão (A) tem menor afinidade pelo receptor do que o fármaco B) ou em nível farmacocinético (o fármaco B é indutor da enzima que metaboliza o fármaco A.**

QUESTÃO 2.

a) Os fármacos antiepiléticos: gabapentina, vigabatrina, tiagabina e carbamazepina, agem respectivamente como:

p) Bloqueador de canal de sódio, bloqueador da recaptção do ácido gama-aminobutírico (GABA), inibidor da GABA-transaminase e bloqueador de canal de cálcio dependente de voltagem do tipo L.

q) Bloqueador de canal de cálcio dependente de voltagem do tipo L, Bloqueador de canal de sódio, bloqueador da recaptção do GABA e inibidor da GABA-transaminase.

r) Bloqueador de canal de cálcio dependente de voltagem do tipo L, inibidor da GABA-transaminase, bloqueador da recaptção do GABA e bloqueador de canal de sódio dependente de voltagem.

s) Inibidor da GABA-transaminase, bloqueador da recaptção do GABA, bloqueador de canal de cálcio dependente de voltagem do tipo L e bloqueador de canal de sódio.

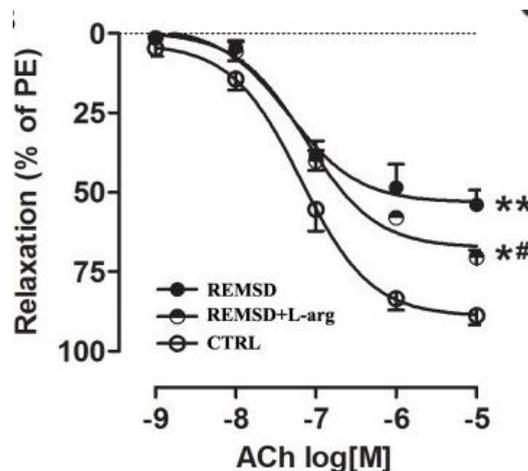
t) Bloqueador de canal de cálcio do Tipo T, bloqueador da recaptção do GABA, inibidor da GABA-transaminase, bloqueador de canal de sódio dependente de voltagem

b) Descreva os mecanismos de ação pré e pós-sináptica da morfina como analgésico de ação central.

PRÉ-SINÁPTICO: a morfina se liga ao receptor opioide μ que está acoplado às proteínas $G_{i/o}$, o complexo morfina-receptor μ leva à ativação das proteínas $G_{i/o}$ que após trocadr GDP por GTP se dissociam em $G_{i/o\alpha}$ -GTP e no complexo ou dímero $G_{i/o-\beta\gamma}$. A subunidade $G_{i/o\alpha}$ -GTP inibe a AC que não vai atuar no ATP para aumentar os níveis de cAMP. A diminuição dos níveis de cAMP leva ao fechamento dos Cav na membrana do neurônio pré-sináptico dessa forma vai haver uma diminuição de $[Ca^{2+}]_c$ o que leva a \downarrow da liberação de neurotransmissores (NTs) da dor como glutamato, substância P, Neurocinina A e Peptídio Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP) na fenda sináptica. Dessa forma esses NTs não irão ativar os seus respectivos receptores no neurônio pós-sináptico.

PÓS-SINÁPTICO: a morfina se liga ao receptor opioide μ que está acoplado às proteínas $G_{i/o}$, o complexo morfina-receptor μ leva à ativação das proteínas $G_{i/o}$ que após trocadr GDP por GTP se dissociam em $G_{i/o\alpha}$ -GTP e no complexo ou dímero $G_{i/o-\beta\gamma}$. Só que preferencialmente o dímero $G_{i/o-\beta\gamma}$ irá abrir diretamente canais de K^+ , levando a difusão do K^+ para fora, causando hiperpolarização da membrana do neurônio pós-sináptico e consequente inibição da propagação do impulso nervoso.

QUESTÃO 03. O gráfico abaixo representa curvas de vasorrelaxamento induzido pela acetilcolina (ACh) em anéis isolados de aortas pré-contraídos com fenilefrina (PE) de três grupos distintos de ratos. Um grupo foi submetido pela privação do sono REM (“Rapid Eye Movement” ou Movimento Rápido dos Olhos) por 5 dias (REMSD). O segundo grupo foi submetido a privação do sono REM e foi suplementado com L-arginina dissolvida em água destilada iniciada 5 dias antes da privação do sono e continuando durante o período de privação (REMSD + L-arg). Por fim, o terceiro grupo de animais saudáveis foi mantido como controle (CTRL).



Fonte: Jiang et al, PLoS One. 2017; 12(8): e0182746.

Analise as assertivas abaixo e marque a correta:

- p) O uso da fenilefrina, nas condições experimentais acima, ativa receptores **adrenérgicos alfa-2** no músculo liso vascular, promovendo contração.

- q) A acetilcolina atua promovendo relaxamento vascular mediante a ativação de **receptores nicotínicos**.
- r) A L-arginina, atuando como um precursor de óxido nítrico, **agrava** o comprometimento da função endotelial promovida pela privação de sono.
- s) **A suplementação com L-arginina por 10 dias promove uma atenuação da disfunção endotelial, sem contudo restaurar o padrão de relaxamento normal da aorta dos ratos submetidos à privação de sono REM.**
- t) A privação do sono REM **melhora** a função endotelial por promover uma menor resposta à acetilcolina.

QUESTÃO 04.

- a) Uma mulher de 45 anos está estressada pelo fim do seu casamento. Ela anda ingerindo muita bebida alcoólica e comendo em demasia. Queixa-se de azia persistente e gosto desagradável de ácido na boca. O clínico suspeita de refluxo gastrintestinal e recomenda elevar a cabeceira da cama uns 15 a 20 cm, não comer por várias horas antes de deitar, evitar bebidas alcoólicas e comer pequenas porções. Duas semanas depois, retorna dizendo que os sintomas diminuíram um pouco, mas continuam sendo a sua preocupação. Qual das alternativas terapêuticas abaixo o clínico deveria escolher como mais eficaz:
 - p) Hidróxido de alumínio
 - q) Dicycloverina
 - r) Alprazolam
 - s) Esomeprazol**
 - t) Cimetidina
- b) Explique o mecanismo molecular de ação da loperamida como antidiarreica.

A loperamida é um agonista opioide, que ao se ligar no receptor opio μ em neurônios pré-sinápticos do plexo mioentérico ocorrerá o que já foi descrito na questão 2.b) até a diminuição de $[Ca^{2+}]_c$, sendo que aqui vai haver a \downarrow da liberação do neurotransmissor ACh, que se ligaria em seu receptor muscarínico M_3 na membrana pós-sináptica do músculo liso intestinal. Esse receptor M_3 acopla a $G_{q/11}$ que via PLCbeta1 leva ao aumento de DAG, IP_3 e Ca^{2+} , que é essencial para motilidade intestinal. Como a ACh não será liberada para ativar o M_3 ocorrerá uma diminuição da motilidade intestinal e conseqüentemente efeito antidiarreico.

QUESTÃO 05.

- a) O trastuzumabe é utilizado clinicamente para tratar o câncer de mama, bem como o câncer gástrico metastático com hiperexpressão da proteína HER2 ('Human Epidermal Growth Factor Receptor – tipo 2), ou seja Receptor tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano. Descreva o mecanismo molecular de ação deste fármaco para produzir seu efeito antineoplásico.

TRASTUZUMABE: é um anticorpo monoclonal inibidor do EGFR (HER-2), que uma vez inibido não se dimeriza e nem se autofosforila, desta forma não ocorrerá a ativação da Ras, que não ativará a Raf, que não ativará (fosforilando) a MEK que não ativará (fosforilando) a MAPK (Proteína Cinase ativada por Mitógeno). A MAPK não estando fosforilada não poderá ser translocada para o núcleo onde ativaria fatores de transcrição como MYC, JUN e FOS. Com essa inibição da transcrição gênica haverá uma diminuição do crescimento celular dos tumores em questão já que os mesmos tem alta expressão de HER-2.

b) Dentre os antineoplásicos classificados como Produtos Naturais destacam-se o alcaloide vincristina e o taxano paclitaxel para o tratamento das leucemias pediátricas e câncer de ovário, respectivamente. Explique as diferenças básicas no mecanismo de ação desses 2 fármacos e cite 2 efeitos colaterais de cada um deles.

VINCRISTINA: liga-se a β -tubulina na porção da molécula que se superpõe ao domínio de ligação do GTP. Essa ligação na extremidade (+) dos microtúbulos inibe a polimerização da tubulina e, portanto impede a extensão dos microtúbulos importantíssimo para formação do fuso mitótico, que por sua vez é essencial ao processo de divisão celular.

Efeitos adversos: neuropatia periférica, miopatia, mielossupressão (anemia), alopecia, diplopia e distúrbios do TGI.

PACLITAXEL: liga-se à subunidade da β -tubulina dos microtúbulos, em local distinto do sítio de ligação dos alcaloides da *Vinca*. O paclitaxel se liga à parte interna dos microtúbulos e promove polimerização dos microtúbulos e impedem sua despolimerização, assim interrompem as células em mitose e, por fim, leva à apoptose.

Efeitos adversos: os mesmos da vincristina acrescidos de toxicidade pulmonar, artralgia e reação de hipersensibilidade grave.

QUESTÃO 06.

a) A posologia do bromidrato de fenoterol, como broncodilatador, para crianças abaixo de 7 anos é de 1 gota/3 kg de peso corporal diluída em 5 mL de soro fisiológico em nebulização por 5 minutos. Um dado pediatra prescreveu 10 gotas para uma criança de 15 kg e o farmacêutico dispensou o referido medicamento sem atentar para este erro. A primeira nebulização realizada nesta criança acarretou uma taquicardia grave levando-a ao óbito. Com base no mecanismo molecular de ação do fenoterol, explique o porquê do aparecimento da taquicardia.

O fenoterol, em doses terapêuticas, é um agonista adrenérgico mais seletivo para os receptores beta 2 (pulmão) do que beta 1 (80% está no

coração). Porém como houve um erro de prescrição que levou ao dobro da dose terapêutica, o fenoterol atingiu os receptores adrenérgicos beta 1 cardíacos e levou à ativação da proteína Gs que ativou a AC que utilizando o ATP como substrato levou à formação do cAMP no interior do miocárdio. 4 moléculas de cAMP se ligam às subunidades regulatórias da PKA, isso leva a uma mudança conformacional de modo que as subunidades catalíticas da PKA são liberadas e vão fosforilar e ativar a proteína alvo, $Cav \rightarrow \uparrow [Ca^{2+}]_c \rightarrow \text{troponina C} \rightarrow \uparrow$ da força e da frequência cardíaca (Taquicardia).

A PKA também fosforila a proteína fosfolambano que uma vez fosforilada deixa de inibir a SERCA o que vai favorecer maior disponibilidade de $[Ca^{2+}]_c$ em intervalos de tempo menores para contratilidade cardíaca.

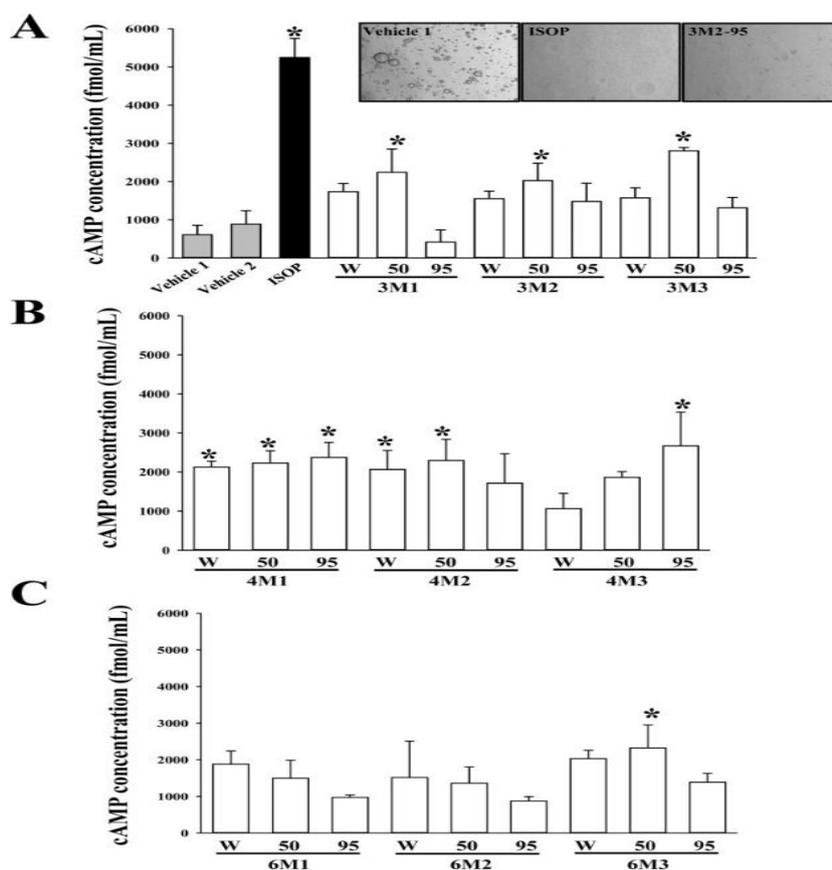
b) Um dos mecanismos pelos quais os alérgenos inalados (pólen, pelo de gato, ácaros da poeira, etc) causam manifestações patológicas e clínicas da asma, consiste em resposta de hipersensibilidade do tipo I mediada por imunoglobulina E (IgE). Explique o mecanismo pelo qual a IgE promove essas manifestações patológicas e como age o omalizumabe para diminuir a frequência das exacerbações da asma?

A resposta alérgica é desencadeada é quando uma célula dendrítica fagocita um alérgeno inalado. A célula dendrítica apresenta o alérgeno processado às células T_H2 e as ativa. Em seguida as células T_H2 ativadas ligam-se a linfócitos B por meio de CD40 em sua superfície, ativando-os. As células T_H2 ativadas também produzem IL-4 e IL-13, que induzem a transformação das células B em plasmócitos produtores de IgE. A IgE circula pelo sangue por um breve período de tempo antes de se ligar ao seus receptores $FC\epsilon RI$ de alta afinidade nos mastócitos. Por ocasião de uma nova exposição ao alérgeno, este se liga à IgE fixada nos mastócitos e estabelece ligações cruzadas entre os receptores de $FC\epsilon RI$, ativando, assim, os mastócitos. O mastócito ativado sofre extrusão de grânulos, liberando seus mediadores inflamatórios pré-formados: histamina, enzimas proteolíticas e Fator de Ativação Plaquetária (PAF). O mastócito ativado também libera ácido araquidônico de sua membrana plasmática e produz leucotrienos e prostaglandina D_2 o que leva às manifestações patológicas de reação asmática aguda, broncoconstrição, edema das vias respiratórias e produção de muco, inflamação, liberação de triptase (hiperpalasia de células do músculo liso respiratório), etc.

OMALIZUMABE: anticorpo monoclonal murino humano anti-IgE, o qual se liga ao domínio de ligação da alta afinidade do receptor de IgE ($FC\epsilon RI$) na IgE humana, dessa forma a IgE não se ligará ao seu receptor o que culminará com a diminuição da frequência da exacerbação das manifestações patológicas citadas acima.

OBS. 1) Quem respondeu com base em artigo científico que trazem os mecanismos moleculares da IgE nos receptores $FC\epsilon RI$ envolvendo a via da PLC-gama-PIP2, PI3-K-AKT, Ras e PLA₂ também foi considerado correto.

QUESTÃO 07. A folha da amoreira (*Morus alba*) é conhecida por possuir efeitos terapêuticos sobre o metabolismo lipídico, incluindo lipólise e hiperlipidemia. O trabalho de Lee e colaboradores (2017) apresenta os efeitos do extrato de *Morus alba* fermentado com o fungo *Cordiceps militaris* (200 µg/mL) por 3, 4 e 6 semanas sobre o conteúdo celular de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), respectivamente, sobre a cultura primária de adipócitos coletados de ratos Sprague Dawley.



Fonte: Lee et al, Lab Anim Res. 2017 Sep; 33(3): 270–279.

O gráfico mostra o conteúdo (fmol/mL) de cAMP no sobrenadante da cultura de adipócitos tratados com extrato de *Morus alba* fermentado com *Cordiceps militaris* (200 µg/mL) por 3 (A), 4 (B) e 6 semanas (C). O controle positivo foi feito com isoproterenol (ISOP). M1 = 0% de *Morus alba* no extrato. M2 = 25% de *Morus alba* no extrato. M3 = 50% de *Morus alba* no extrato. OS extratos foram divididos em aquoso (W) e alcoólico (50 e 95% de etanol (EtOH)). “Vehicle 1” (veículo 1 que é a água) e “vehicle 2” (veículo 2 que é o EtOH)

* indica $p < 0,05$ (todos os grupos tratados comparados com os respectivos veículos 1 ou 2). As barras dos veículos que aparecem no gráfico A são as mesmas para comparação nos gráficos B e C.

Analise os gráficos acima e marque a assertiva correta.

- p) A maior concentração de cAMP no grupo experimental foi obtida quando as células foram incubadas com o extrato alcoólico a 95% de

EtOH, cuja concentração de *Morus alba* no extrato foi de 50% e o tempo de fermentação foi de 4 semanas.

- q) A fermentação do extrato por 4 semanas não alterou o conteúdo de cAMP nos adipócitos.
- r) **O extrato alcoólico com 50% de EtOH foi o mais eficiente quando o processo fermentativo durou apenas 3 semanas.**
- s) A fermentação do extrato por 6 semanas não alterou o conteúdo de cAMP nos adipócitos.
- t) O extrato alcoólico com 50% de EtOH contendo 25% de *Morus alba* aumentou os níveis de cAMP, independente do tempo de fermentação

QUESTÃO 08.

a) Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) não seletivos, a exemplo dos salicilatos e do diclofenaco, estão entre as classes de medicamentos que mais intoxicam no Brasil, mas mesmo sendo usados terapêuticamente apresentam como efeito colateral a úlcera gástrica. Descreva o mecanismo molecular de ação desses fármacos para induzir este efeito colateral.

Os AINES, a exemplo dos salicilatos e do diclofenaco não seletivos, inibem ciclo-oxigenases (COX) 1 e 2. A COX1 é constitutivamente expressa nas células parietais do estômago com a função de citoproteção. Com a inibição da COX-1, esta deixa de atuar no AA e diminui a produção das prostaglandinas gastroprotetoras, PGE₂ e PGI₂. A PGE₂ e PGI₂ são gastroprotetoras por se ligarem no receptor EP₃ na célula parietal do estômago ativarem a proteína G_{ilo} que inibe a AC que deixa de converter o ATP em cAMP que deixa ativar a PKA que iria fosforilar a H⁺/K⁺-ATPase aumentando a sua cinética, bem como iria estimular a síntese de novas bombas de H⁺, diminuindo assim a secreção gástrica. Sob efeito dos AINES não seletivos essa ação gastroprotetora deixa de ocorrer, daí o aparecimento da úlcera gástrica.

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

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 fosfolípidios 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.

Ainda 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, etc... E outras proteínas como iNOS
3. Aumentar a transcrição de citocinas anti-inflamatórias como IL-19 e IL-12.

QUESTÃO 09.

- a) As quinolonas representam uma das mais importantes classes de agentes anti-infecciosos, e, embora seu uso clínico seja relevante, ele tem sido comprometido pelo aumento de emergência de cepas resistentes (CORREIA et al., 2017). Diante do exposto, discorra sobre os principais mecanismos de resistência bacteriana às quinolonas atualmente disponíveis para uso clínico.

Resposta 1: Mutações cromossômicas nos genes que codificam topoisomerases tipo II ou alterações na expressão de porinas e bombas de efluxo das membranas que determinam a concentração de fármaco no interior da bactéria (GOLAN et al., 2014).

Resposta 2: As quinolonas representam um importante grupo de fármacos utilizado no tratamento de infecções ocasionadas por Gram positivos e negativos, agindo em micro-organismos que podem ser resistentes a outros fármacos. Entretanto, atualmente, são evidenciadas cepas resistentes às quinolonas, sendo os mecanismos relacionados a: mutações cromossômicas que alteram o sítio de ligação do alvo molecular (enzimas-alvo – DNA girase e Topoisomerase IV) mutações cromossômicas que levam a redução da acumulação intracelular de drogas por diminuição da absorção ou aumento do efluxo e expressão de genes de resistência adquiridos por plasmídeos (modificação do alvo molecular, produção de enzimas inativadora das drogas e bombas de efluxo).

- b) As infecções fúngicas, especialmente as ocasionadas por *Candida spp.*, correspondem a uma das maiores co-morbidades em pacientes hospitalizados com quadro clínico de imunodepressão. Descreva os mecanismos de ação da anfotericina B e do fluconazol, fármacos utilizados no tratamento dessas infecções.

ANFOTERICINA B: se liga ao ergosterol das membranas dos fungos produzindo canais ou poros que alteram a permeabilidade da membrana e promovem o extravasamento de constituintes celulares essenciais à vida do fungo → levando a morte do fungo.

FLUCONAZOL: quimicamente é um triazólico que inibe a enzima 14 α -esterol desmetilase, enzima do citocromo P450 microsossomal que converte lanosterol em zimosterol, precursor do ergosterol → ↓ergosterol e a um ↑ (acúmulo) de 14 α -metil esteróis que rompem as cadeias acil dos fosfolipídios nas membranas dos fungos →

disfunção das enzimas associadas às membranas, incluindo as da cadeia de transporte de elétrons → MORTE CELULAR

QUESTÃO 10. A condução de estudos não clínicos de segurança durante o desenvolvimento de medicamentos incluem **estudos de toxicidade de doses repetidas**. Descreva sobre: os **objetivos** deste estudo, **modelo animal** a ser estudado, **via de administração**, **doses** e **parâmetros a serem avaliados**.

OBJETIVOS: caracterizar o perfil toxicológico da substância pela administração repetida. A partir deles é possível a obtenção sobre efeitos tóxicos, identificação de órgãos alvo, efeito na fisiologia do animal, hematológicos, bioquímicos, anatômico e histopatológicos, além de informações sobre NOEL (nível de efeito não observado) e NOAL (nível de efeito adverso não observado).

MODELO ANIMAL: no mínimo 2 espécies de mamíferos, sendo uma não roedora. Nº igual de machos e fêmeas, exceto quando justificada pela indicação terapêutica. As espécies devem ser escolhidas com base em sua relevância para extrapolação de dados para os seres humanos (farmacocinética, biodisponibilidade e farmacodinâmica)

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO: deve ser usada a mesma via que seria administrada em humanos. Caso haja limitação de absorção no animal, deve-se fazer uma via parenteral.

DOSES: as doses são estabelecidas a partir das informações obtidas em estudos de toxicidade aguda ou testes piloto para indicação de doses. Geralmente se usa 3 doses, sendo a mais alta para produzir efeitos tóxicos observáveis, mas não morte e sofrimento intenso. Limite máximo: 1.000 mg/kg/dia em roedores e não roedores. As demais doses são estabelecidas em sequência decrescente em intervalos de 2 a 4x.

PARÂMETROS AVALIADOS:

ROEDORES: mortalidade, parâmetros comportamentais e outros sinais clínicos, variação de peso corporal e no consumo de água e ração, patologia clínica (hematologia e bioquímica), duração e reversibilidade da toxicidade, anatômico e histopatológicos.

NÃO ROEDORES: os mesmos dos roedores acrescidos de oftalmologia.

Obs. Os dados de segurança obtidos nesses estudos darão suporte às fases 1, 2 e 3 da Pesquisa Clínica.