



Universidade Federal do Ceará  
Faculdade de Medicina  
Departamento de Fisiologia e Farmacologia  
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia

## EDITAL Nº 01-2021

### Seleção para Pós-Graduação em Farmacologia

#### Recursos Contra as Notas da Etapa de Prova Escrita

Em atenção ao item III do Edital 01/2021 no que se refere à apresentação de recursos por parte dos candidatos em função da análise da prova escrita, a Coordenação do Programa de Pós-graduação em Farmacologia publica o seguinte resultado:

#### Recurso apresentado pelo(a) candidato(a) de número 86954 - Mestrado

**Recurso apresentado:** Foi demandada a revisão das notas atribuídas às questões 02, 07, 09 e 10.

#### Resposta ao Recurso:

- Questão 02: Reavaliou-se a questão e o seguinte parecer foi emitido: A NOTA DEVE SER INALTERADA

- Questão 07: Reavaliou-se a questão e o seguinte parecer foi emitido: A NOTA DEVE SER AJUSTADA PARA 1,0

- Questão 09: Reavaliou-se a questão e o seguinte parecer foi emitido: A NOTA DEVE SER AJUSTADA PARA 0,75

- Questão 10: Reavaliou-se a questão e o seguinte parecer foi emitido: A NOTA DEVE SER AJUSTADA PARA 1,0

#### Resultado:

**Nota antes do período recursal: 3,98**

**Nota ajustada após o período recursal: 4,68**

#### Recurso apresentado pelo(a) candidato(a) de número 87473 - Mestrado

**Recurso apresentado:** Foi demandada a revisão das notas atribuídas às questões 02, 08 e 10.

#### Resposta ao Recurso:

- Questão 02: Reavaliou-se a questão e o seguinte parecer foi emitido: A NOTA DEVE SER INALTERADA

- Questão 08: Reavaliou-se a questão e o seguinte parecer foi emitido: A NOTA DEVE SER INALTERADA

- Questão 10: Reavaliou-se a questão e o seguinte parecer foi emitido: A NOTA DEVE SER AJUSTADA PARA 1,0

**Resultado:**

**Nota antes do período recursal: 3,95**

**Nota ajustada após o período recursal: 4,2**

**Recurso apresentado pelo(a) candidato(a) de número 87498 - Doutorado**

**Recurso apresentado:** Foi demandada a revisão das notas atribuídas às questões 02, 05 e 10.

**Resposta ao Recurso:**

- Questão 02: Reavaliou-se a questão e o seguinte parecer foi emitido: A NOTA DEVE SER AJUSTADA PARA 0,9

- Questão 05: Reavaliou-se a questão e o seguinte parecer foi emitido: A NOTA DEVE SER INALTERADA

- Questão 10: Reavaliou-se a questão e o seguinte parecer foi emitido: A NOTA DEVE SER AJUSTADA PARA 1,0

**Resultado:**

**Nota antes do período recursal: 4,35**

**Nota ajustada após o período recursal: 5,1**

***ESPELHO PARA AS QUESTÕES***

**Questão 02:**

**Metabolizador normal:** Os indivíduos que possuem dois alelos normais ou tipo selvagem são denominadas de metabolizadores normais (67% da população), pois não apresentam variantes alélicas que possam alterar drasticamente a biotransformação dos fármacos. Para esses indivíduos são recomendadas as doses-padrão a serem usadas de cada medicamento, indicadas nas bulas dos mesmos. Assim prescritas, essas doses farão o efeito esperado em seu organismo. Nota-se que um indivíduo comumente é portador de alguns genes normais e outros genes com presença de variantes.

**Metabolizador pobre ou metabolizador lento:** Nesse caso, o indivíduo é portador de dois alelos com variantes que, geralmente, reduzem ou abolem a atividade da enzima (17% da população), o que pode levar a um aumento dos níveis plasmáticos do fármaco, aumentando os riscos de efeitos adversos ou reduzindo a ativação de um pré-fármaco. Nesses casos, um ajuste para doses reduzidas pode ser considerado de maneira a aproveitar ao máximo os efeitos terapêuticos, evitando os efeitos adversos, ou tóxicos.

**Metabolizador rápido (ou ultrarrápido):** Os metabolizadores rápidos (8% da população) possuem alelos que produzem enzimas com elevada atividade ou apresentam cópias extras de alelos (ex.: duplicações ou triplicações do gene). Nessas pessoas, o medicamento é metabolizado tão rapidamente que, em doses normais, praticamente o fármaco não tem tempo hábil de exercer o seu efeito farmacológico completo, pois não alcançam níveis séricos terapêuticos adequados. O ajuste da dose tem transformado muitos desses pacientes “resistentes ao tratamento” em bons respondedores, devido aos testes farmacogenéticos que personalizam as terapias.

**Correlação das formulações citadas no gráfico acima com cada fenótipo metabolizador:** Formulação A–Metabolizador lento; Formulação B–Metabolizador Normal; Formulação C–Metabolizador rápido.

#### **Questão 05:**

- a) A bradicinina é um mediador inflamatório e faz parte dos mediadores plasmáticos da reação inata da resposta imune. É sintetizada pela ação da calicreína plasmática sobre o cininogênio de alto peso molecular. A bradicinina é um ligante natural do receptor B2, mas pode ser convertida no agonista do receptor B1. Após a remoção da Arg -C terminal é convertida em des-Arg9 BK. A Bk é inativada pela ECA e a des Arg BK pela ECA2 (porta de entrada do SARS-CoV2 nas células). A ECA2 é inativada pelo SARS-CoV2, o que pode aumentar a concentração de desArgBK nos tecidos. O receptor B1 é induzido pela reação inflamatória e sua expressão é hiper-regulada pela presença de citocinas pró-inflamatórias que, por sua vez ajuda a aumentar a síntese de citocinas, contribuindo com um feedback positivo conhecido na doença como “tempestade de citocinas”. Tanto o sistema das cininas, como a cascata da coagulação e fibrinolítica tem um ponto comum de ativação que é o fator XII que depois de ativado (XIIa) inicia as 3 cascatas. “O fator XII é uma protease comum ao sistema das cininas e da coagulação e é autoativado e ativa a calicreína. É válido salientar que a calicreína ativa ainda mais o fator XII, gerando, deste modo uma retroalimentação positiva nesses sistemas”(Goodman e Gilman pág. 413, capítulo 24 histamina, bradicinina e seus agonistas). A retroalimentação positiva entre o fator XII e a calicreína empurra o sistema na direção da formação de trombos que pode ser impulsionada ainda mais pela estimulação da plasmina, também pela calicreína, gerando um efeito hiperfibrinolítico com prolongamento do tempo de protrombina. “A trombina está adicionalmente ligado a ativação do sistema das cininas, e de maneira indireta, do sistema fibrinolítico” (Rang & Dale pág. 79)

Os glicocorticoides são anti-inflamatórios hormonais que tem como mecanismo de ação a inibição da transcrição genica de mediadores inflamatórios (citocinas, prostglandinas, leucotrienos...), de seus receptores e de enzimas produtoras (COX, NOSi...). Tem como propriedade farmacológicas a atividade anti-inflamatória e imunossupressora a depender da dose. Na COVID-19, mais especificamente na fase inflamatória da doença, o paciente evolui para uma reação inflamatória generalizada com complicações causadas por uma “tempestade de citocinas”. Os glicocorticoides, por suas propriedades imunossupressoras, são usados nessa fase, diminuindo a produção dessas citocinas e de seus receptores. Os AINES não são usados nessa fase da doença pois o seu mecanismo de ação envolve a inibição da COX, inibindo a gênese dos eicosanoides mediadores da fase inata da resposta imune, não tendo efeitos significativos sobre a tempestade de citocinas que aparece já na fase adaptativa dessa resposta. A dexametasona é o glicocorticoide de escolha, por sua potencia imunossupressora e por ser um corticoide de ação prolongada.

**Questão 07:**

A resposta deveria contemplar os seguintes pontos:

- Enalapril (inibidor da enzima conversora de angiotensina, bloqueando a conversão de angiotensina I em angiotensina II). Indicado para hipertensão e insuficiência cardíaca. Contraindicações envolvem alergia, gravidez (risco de má-formações fetais e morte do feto) e amamentação.
- Metil-dopa (entra como um falso-substrato na cadeia de síntese da noradrenalina, gerando a alfa-metil-noradrenalina. Este ativa receptores alfa-2 pré-sinápticos, mas não tem afinidade por outros receptores adrenérgicos). Indicado para hipertensão leve, moderada ou grave. Contraindicações envolvem Hepatopatias ativas, tais como hepatite aguda e cirrose ativa; hipersensibilidade (incluindo distúrbios hepáticos associados a terapia anterior com a metildopa), estado depressivo grave, feocromocitoma e lactação.

O risco ao feto mediado pelo enalapril justificou a substituição pela metil-dopa

**Questão 08:**

- Considerando-se a melhor concatenação das ideias intrínsecas ao comando em questão, esperam-se que os seguintes aspectos, de algum modo, sejam abordados:

Mecanismos de resistência de bactérias susceptíveis aos antibióticos beta-lactâmicos.

A resistência acontece através de dois grandes mecanismos: mutação num loci do cromossoma ou transferência horizontal de genes, isto é, por aquisição de genes de resistência anteriormente presentes noutros micro-organismos. Os

mecanismos de resistência podem ser intrínsecos do micro-organismo, ou adquirido.

a. Resistência Natural

A resistência natural é uma característica intrínseca de um microrganismo, que ocorre sem uma exposição prévia ao antibiótico. O conhecimento da resistência intrínseca das diferentes espécies ajuda a escolher as estratégias de tratamento empírico. A resistência das bactérias a determinados antibióticos deve-se a três possíveis razões:

- i. A ausência de um processo metabólico influenciável pelo antibiótico;
- ii. Existência de enzimas que apresentem a capacidade de inativar o antibiótico;
- iii. Presença de particularidades inerentes à morfologia bacteriana (diferenças estruturais de PBPs).

b. Resistência Adquirida

A resistência adquirida às penicilinas e outros beta-lactâmicos é produzida por um dos quatro mecanismos gerais correspondentemente após exposição ao antibiótico:

- i. Alteração da permeabilidade – penetração reduzida do fármaco às PBP-alvo observadas nas bactérias Gram-negativas somente. A permeabilidade da membrana celular é essencial para que o antibiótico beta-lactâmico tenha o efeito bactericida esperado. Os compostos hidrofílicos como os beta-lactâmicos penetram através das porinas. Neste tipo de resistência, a modificação da permeabilidade do antibiótico deve-se às alterações da estrutura, do número, da seletividade ou do tamanho das porinas. Como os beta-lactâmicos penetram no interior da célula através de porinas presentes na membrana externa, qualquer diminuição na função ou quantidade de porinas levará à resistência da bactéria ao antibiótico, baixando o nível de antibiótico no interior da bactéria.
- ii. Alteração do local de ação – a resistência aos antibióticos beta-lactâmicos provém de mutações (recombinações homólogas) nas diferentes PBPs (que passam a apresentar maior PM) que levam à diminuição da afinidade da ligação do antibiótico ao local de ação. As bactérias *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina, e as *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina são exemplos da resistência aos antibióticos beta-lactâmicos. O *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus sp.* de coagulase-negativa adquiriram o gene cromossômico, *mecA*, codificando a PBP, que os torna resistentes aos beta-lactâmicos. A resistência à metilina e oxacilina por parte do *S. aureus* (MRSA – methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*) ocorre na presença do gene *mecA*, que codifica a PBP2a. Esta é uma nova PBP distinta das restantes presentes nesta bactéria e que diminui a afinidade pela maioria dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos.
- iii. Bomba de Efluxo – os micro-organismos também produzem uma bomba de efluxo, que consiste em componentes proteicos do citoplasma e do periplasma que transportam eficientemente alguns antibióticos beta-lactâmicos

periplasmáticos de volta à membrana externa. A expressão ampliada dessas bombas é causa importante de resistência aos antimicrobianos beta-lactâmicos.

iv. Mecanismo enzimático – Em geral as bactérias Gram-positivas produzem grandes quantidades de enzimas beta-lactamases. As beta-lactamases têm a capacidade de inativar alguns dos antibióticos beta-lactâmicos. Diferentes micro-organismos produzem normalmente uma só forma de beta-lactamase (penicilinases, cefalosporinases, carbapanemases, etc.). A informação para as penicilinases estafilocócica é codificada por um plasmídeo, que pode ser transferido por um bacteriófago para outras bactérias. Quanto às bactérias Gram-negativas, estas produzem menores quantidades de beta-lactamases, cuja informação é codificada por cromossomos ou plasmídeos, os quais podem ser constitutivos ou induzíveis.

**Questão 09:**

- a) inibidores da receptação de serotonina
- b) Síndrome serotoninérgica é caracterizadas por uma tríade de efeitos cognitivos, autonômicos e neuromuscular. Ex. Confusão mental, ansiedade, delirium, agitação, taquicardia, diaforese, hipertermia, hipertensão, vômitos, diarreia, mioclonia, aumento do tônus muscular, tremores, hiperreflexia e convulsão.
- c) Retirada do medicamento, uso de antagonistas serotoninérgicos e benzodiazepínicos para conter a agitação.

**Questão 10:**

A secreção ácida gástrica ocorre em resposta a processo multifatorial, sendo a secreção de H<sup>+</sup> pela célula parietal uma peça chave para esse fenômeno. Fatores neuronais (ACh, receptor M3), parácrinos (histamina, receptor H2) e endócrino (gastrina, receptores CCK2) interferem na secreção gástrica pela estimulação de receptores na membrana basolateral da célula parietal no corpo e fundo do estômago. O receptor H2 é GPCR que ativa a via Gs-adenilato ciclase-AMPC-PKA. Receptores M2 e CCK2 agem pela via Gq-PLC-IP3-Ca<sup>2+</sup>. Na célula parietal, o recrutamento das vias dependentes de AMPC e Ca<sup>2+</sup> estimulam a H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase (bomba de prótons) na célula parietal.

Na mucosa gástrica, as principais prostaglandinas produzidas são a PGE2 e a PGI2 que, em muitas células do corpo agem em receptores EP2 e EP4 para produzir aumento do AMPC. No estômago, ao contrário das demais células, essas PGs ligam-se a receptores EP3 nas células parietais para estimular uma via Gi que diminui a concentração intracelular de AMPC e a secreção ácida gástrica. PGE2 pode também prevenir a injúria gástrica por efeitos citoprotetores que incluem estimulação da secreção de mucina e de bicarbonato além de aumento do fluxo sanguíneo pela mucosa gástrica, etapa essencial da natural barreira

protetora da mucosa gástrica. O grau de inibição da secreção gástrica pelo misoprostol é diretamente relacionado à dose.

Fortaleza, 13 de dezembro de 2020

  
Prof. Dr. Roberto César Pereira Lima Junior

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia