

QUESTÃO 01.

Resposta esperada:

agonista

“Fármacos agonistas ligam-se ao receptor e o ativam de alguma maneira que provoca o efeito direta ou indiretamente. A ativação do receptor envolve uma mudança de conformação, nos casos que têm sido estudados no nível da estrutura molecular. Alguns receptores incorporam maquinário do efetor na mesma molécula, de modo que a ligação com o fármaco traz o efeito diretamente, por exemplo, abrindo um canal iônico ou causando atividade enzimática. Outros receptores são ligados por meio de uma ou mais moléculas de acoplamento intervenientes a uma molécula efetora separada”.

antagonista

“Os antagonistas farmacológicos, ao se ligarem a um receptor, competem e previnem a ligação por outras moléculas. Por exemplo, bloqueadores do receptor de acetilcolina, como atropina, são antagonistas porque impedem o acesso da acetilcolina e fármacos agonistas similares ao sítio receptor de acetilcolina e estabilizam o receptor em seu estado inativo (ou algum estado outro que não o estado ativado de acetilcolina). Esses agentes reduzem os efeitos da acetilcolina e moléculas semelhantes no corpo, mas sua ação pode ser superada pelo aumento da dose do agonista. Alguns antagonistas ligam-se muito fortemente ao sítio receptor, de modo irreversível ou pseudoirreversível, e não podem ser deslocados pelo aumento da concentração do agonista”.

modulador alostérico positivo ou negativo

“Diz-se que os fármacos que se ligam à mesma molécula do receptor, mas não impedem a ligação do agonista, atuam alostericamente e podem ampliar (positivo) ou inibir (negativo) a ação da molécula agonista. A inibição alostérica não é superada pelo aumento da dose do agonista.

agonista inverso

“Quando um fármaco tiver uma afinidade muito mais forte pelo estado R_i do que pelo estado R_a e estabilizar uma fração do pool $R_i - F$, o fármaco reduzirá qualquer atividade constitutiva, resultando assim em efeitos opostos aos produzidos por agonistas convencionais àquele receptor”.

Fonte da resposta: Katzung, Farmacologia Básica e Clínica, cap. 1

Resposta com 5 itens, cada qual valendo 0,4 ponto, se descritos corretamente.

QUESTÃO 02.

Resposta ao item a:

Via intravenosa.

Resposta ao item b:

A permeabilidade da barreira hematoencefálica é afetada pelo processo inflamatório, o que permite o acesso do antibiótico hidrofílico ao sistema nervoso central.

Resposta ao item c:

Neste item, esperava-se o detalhamento dos mecanismos renais de filtração glomerular, secreção tubular ativa e reabsorção passiva e como ligação a proteínas plasmáticas, variações na lipossolubilidade, influência do pH e grau de ionização podem afetar o processo de eliminação de um fármaco.

QUESTÃO 03.

Nesta questão espera-se comentar sobre:

Doença de Alzheimer: espera-se abordar o mecanismo de ação dos fármacos (ex: inibição da acetilcolinesterase e como isso acontece) utilizados nesta doença e descrever os principais fármacos utilizados (ex: Rivastigmina, donepezila).

Miastenia gravis: espera-se abordar o mecanismo de ação dos fármacos colinérgicos indiretos ou anticolinérgicos (ex: inibição da acetilcolinesterase e como isso acontece) utilizados nesta doença e descrever os principais fármacos utilizados (ex: neostigmina, piridostigmina)

QUESTÃO 04.

a) A insulina age nos seus receptores tipo tirosina quinase presente nos tecidos-alvo, fígado, tecido muscular e adiposo, regulando a glicemia.

Fígado: aumenta a captação de glicose, a síntese de glicogênio, a glicólise e a síntese proteica, enquanto reduz a gliconeogênese e a glicogenólise.

Músculo: aumenta a captação de glicose, a síntese de glicogênio, a glicólise e a síntese proteica, enquanto reduz o catabolismo proteico.

Tecido adiposo: aumenta a captação de glicose e o armazenamento de triglicérides, enquanto reduz a lipólise.

Serão também consideradas respostas descritivas sobre o mecanismo de ação da insulina.

O mecanismo de ação da insulina decorre da ativação de seu receptor transmembrana de tirosina-quinase, formado por duas subunidades alfa extracelulares e duas subunidades beta que atravessam a membrana. A ligação da insulina ao seu receptor (subunidades alfa) possibilita a autofosforilação das subunidades beta, iniciando assim sua sinalização pela fosforilação de um conjunto de proteínas intracelulares, incluindo IRS e SHC. Essas proteínas interagem com efetores que amplificam e estendem a cascata de sinalização da insulina.

A ação da insulina na regulação da glicemia, isto é, do transporte de glicose nos seus tecidos-alvo, depende da ativação da PI3K. Proteínas IRS, como IRS-1, ativam PI3K, gerando PIP3, que regula a localização e a atividade de várias cinases incluindo PKB (Akt), PKC e mTOR. Akt controla a captação de glicose no músculo esquelético e adiposo e regula a produção hepática de glicose. A captação de glicose regulada por Akt decorre da translocação do transportador de glicose GLUT4 para a membrana plasmática.

b) Metformina aumenta a atividade da AMPK nos tecidos-alvo de ação da insulina, aumentando a sensibilidade desses tecidos à insulina, promovendo a redução da gliconeogênese hepática, o aumento na captação e na utilização da glicose pelo tecido muscular e aumentando o armazenamento de glicogênio muscular.

Os efeitos adversos mais comuns são: desconforto abdominal, náuseas, diarreia, indigestão, cólicas, distensão abdominal, anorexia, deficiência de vitamina B12.

QUESTÃO 05.

- Diclofenaco de sódio e celecoxibe são Drogas anti-inflamatórias não esteroidais (DAINES);
- Mecanismo de ação das DAINES – inibição das ciclo-oxigenases (COX), impedindo a produção de prostanoídes (tromboxanos e prostaglandinas), a partir do ácido araquidônico;
- Isoformas das COX (COX-1 e COX-2) – diferenças de produção (constitutiva x induzida), distribuição corporal e funções fisiológicas (prostaglandinas atuando na proteção estomacal e no processo inflamatório) entre os isotipos;
- Destacar a diferença de mecanismos de ação entre diclofenaco de sódio e o celecoxibe – diclofenaco é um inibidor não-seletivo de COX, enquanto celecoxibe é um inibidor seletivo de COX-2, reduzindo o efeito colateral sobre a mucosa gástrica, conforme descrito para a paciente.

QUESTÃO 06.

Esperava-se que nessa questão fosse detalhado o mecanismo de ação de antineoplásicos selecionados:

Cisplatina: detalhar o mecanismo de ação alquilante de DNA;

Doxorrubicina: explicar como a inibição de topoisomerase II regula a expressão gênica;

Erlotinibe: detalhar o mecanismo regulador da função quinase do Receptor de Fator de Crescimento Epidérmico;

Bevacizumabe: Explicar o efeito neutralizador do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular e sua importância na tumorigênese;

Ipilimumabe: explicar o mecanismo inibidor de CTLA-4 como ativador leucocitário no microambiente tumoral;

Pembrolizumabe: abordar o PD-1 como alvo farmacológico no tratamento do câncer.

QUESTÃO 07.

Nessa questão esperava-se a indicação das classes farmacológicas com ação anti-hipertensiva, citando exemplos, quais sejam: inibidores de renina (enalquireno e alisquirenos), inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril, enalapril, lisinopril, etc); antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II (losartana, candesartana, valsartana, etc), diuréticos e seus mecanismos (furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona, etc), bloqueadores de canais de cálcio (nifedipina, amlodipina, etc); além de citarem-se fármacos para casos especiais, como os de ação central (metildopa, clonidina), antagonistas de receptores alfa-1 (prazosina, terazosina, etc), beta-bloqueadores (atenolol, propranolol, etc), vasodilatadores diretos (minoxidil, nitrovasodilatadores, etc).

QUESTÃO 08.

Resposta ao item

- A penicilina G é um antimicrobiano da classe dos beta-lactâmicos, cujo mecanismo de ação é a inibição da síntese de parede celular.
- O peptidoglicano é o polímero da parede celular bacteriana, que é composto por cadeias poliméricas de ácido N-acetil-glucosamina e de ácido N-acetil murâmico, interligadas por meio de ligações peptídicas entre os resíduos de ácido N-acetil murâmico de cadeias adjacentes. Essas ligações permitem a formação de uma densa malha polimérica que confere rigidez e resistência às células bacterianas.
- A inibição da síntese de parede se dá por meio da ligação da penicilina às transpeptidases (proteínas ligadoras de penicilina – PBPs), que são as enzimas responsáveis

por estabelecer as ligações peptídicas entre os resíduos de ácido N-acetil murâmico de cadeias poliméricas adjacentes, para a produção do peptidoglicano.

QUESTÃO 09.

Espera-se que seja comentado sobre cada hipótese citada. Por exemplo sobre a hipótese neurotrófica comentar sobre o papel do BDNF na neuroplasticidade e qual a influência deste na depressão; sobre a inflamação, comentar sobre as citocinas pro-inflamatórias e seu papel, sobre o triptofano, conseqüentemente serotonina e seu papel no hipocampo, área relacionada a déficits cognitivos encontrados na depressão. Sobre o eixo hipotálamo-Hipófise-Adrenal, comentar sobre a regulação do cortisol e como os efeitos do desequilíbrio em sua produção gera a nível hipocampal, danos como por exemplo déficits cognitivos, característicos da depressão.

QUESTÃO 10.

A acidez do antro gástrico é monitorada continuamente pelas células D antrais secretoras do hormônio somatostatina, capaz de ativar alça de retroalimentação negativa, onde o aumento da acidez promovida pela gastrina, como no caso acima onde a refeição proteica eleva a taxa de secreção ácida da bolsa desnervada de Heidenhain. Havendo a injeção antral de antiácidos, a produção de somatostatina pelas células D antrais é inibida, o que deixa de reprimir a produção de gastrina pelas células G antrais, reativando por sua vez a produção pelas células parietais de HCl, num efeito rebote.