

## Espelhos para as questões da Prova Escrita Processo Seletivo 2024.1

### QUESTÃO 01 –

- a) O conceito básico envolvido nos fenômenos contrários hiperpolarização da célula endotelial e consequente vasodilatação ou despolarização e vasoconstrição causado pela abertura do mesmo canal de cloreto (TMEM16A) em diferentes células é relacionado ao POTENCIAL DE EQUILÍBRIO do cloreto e ao POTENCIAL DE MEMBRANA da célula. A depender de qual seja o valor que eles possuam, o movimento resultante pode ser INFLUXO ou EFLUXO de cloreto com efeito de hiperpolarização ou despolarização, respectivamente, da membrana celular. No caso do trabalho citado, o fenômeno resultante registrado foi hiperpolarização pois, provavelmente, o potencial de equilíbrio do cloreto é mais negativo que o potencial de membrana da célula endotelial.
- b) O mecanismo clássico sobre o efeito vasodilatador da ACh é a ativação do receptor muscarínico endotelial, a promoção de influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  por canais de  $\text{Ca}^{2+}$ , a ativação da eNOS, a síntese de NO a partir da L-arginina. O NO ativa a guanilil ciclase solúvel, um heterodímero que contém um domínio heme da protoporfirina-IX. O NO se liga a este domínio em baixas concentrações nanomolares e produz um aumento de 200 a 400 vezes no  $V_{\text{max}}$  da guanilil ciclase, levando a uma elevação do cGMP celular. Os efeitos celulares do cGMP no sistema vascular são mediados por vários mecanismos, mas especialmente pela PKG. No músculo liso vascular, a ativação da PKG leva à vasodilatação.

### QUESTÃO 02 –

- a) Como observado na figura, pacientes com genótipos CYP2D6 \*10/\*10 respondem menos ao tamoxifeno quando comparado a outros genótipos, visto terem menor sobrevida livre de progressão da doença. Considerando que o tamoxifeno é um pró-fármaco e que a ativação deste depende das enzimas citocromo P 450 2D6 (CYP2D6), variações genéticas desta enzima podem interferir na biotransformação do tamoxifeno, levando a uma menor liberação do metabólito ativo no organismo.
- b) A figura mostra o comportamento farmacocinético da bupropiona referência em comparação com a formulação teste. Como evidenciado, alguns parâmetros diferem entre as formulações, como a concentração plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) e tempo de pico ( $T_{\text{máx}}$ ). O  $T_{\text{máx}}$  (quando o fármaco atinge a  $C_{\text{máx}}$ ) constitui o índice geral mais utilizado para a avaliação da absorção; quanto mais lenta a absorção, mais tardio é o tempo de pico. A razão para as diferenças pode envolver fatores como liberação do princípio ativo da formulação, taxa de absorção. Neste estudo, objetivou-se demonstrar se as formulações são bioequivalentes. Bioequivalência: consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental. Considerando que o comportamento farmacocinético entre as duas formulações foi diferente, muito provavelmente as mesmas não são bioequivalentes.

- c) O volume de distribuição aparente ( $V_d$ ) é o volume de líquido teórico em que o total do fármaco administrado teria de ser diluído para produzir a concentração no plasma. Como a quantidade total do fármaco administrado foi 300 mg e a concentração plasmática 100 ng/mL (equivalente a 100 mg/L), o  $V_d = (300 \text{ mg}) / (100 \text{ mg/L}) = 3L$ .

#### QUESTÃO 03 –

- a) A doença envolve a produção de autoanticorpos contra o receptor colinérgico nicotínico, diminuindo portanto a ação da Ach nestes receptores presentes na musculatura estriada esquelética, causando fraqueza muscular e fadiga.
- b) O diagnóstico pode ser feito com o Edrofonio, um agonista indireto ação rápida, inibidor da acetilcolinesterase, que proporciona aumento dos níveis de acetilcolina, fazendo retornar rapidamente a força muscular e contração, diminuindo a fadiga. Em relação ao sistema colinérgico, abordado na questão, tratamento é feito com agonistas colinérgicos indiretos, inibidores de colinesterase de ação moderada, como a piridostigmina que aumenta os níveis de ach, recuperando a força muscular e contração, diminuindo a fadiga.

#### QUESTÃO 4 –

- a) Metformina. Principais efeitos adversos são no trato gastrointestinal como diarreia, náusea, anorexia e gosto metálico; deficiência de vitamina B12 (após alguns anos de uso) e acidose láctica (rara).
- b) Aumenta a sensibilidade periférica à insulina no músculo, tecido adiposo e fígado ao ativar o receptor nuclear PPAR $\gamma$ .
- c) Hipoglicemia
- d) Os incretinomiméticos, também denominados agonistas do receptor do GLP-1, reduzem a glicemia ao aumentarem a secreção de insulina dependente de glicose, reduzir a secreção de glucagon, retardar o esvaziamento gástrico que age no aumento da saciedade e consequentemente reduzindo a ingesta alimentar.

#### QUESTÃO 5 –

- a) AR é uma doença autoimune em que o sistema imunológico do corpo ataca sua própria sinóvia. Isso provoca rigidez nas articulações, edema e, se não controlada, destruição articular e desfiguração. Ibuprofeno e paracetamol são classificados como AINES e tem como mecanismo de ação a inibição da atividade da ciclooxigenase e assim a inibição da produção de prostanóides (importantes reação imune inata). Apesar de inibir a reação inflamatória aguda (ibuprofeno) e a dor (ibuprofeno e paracetamol), não são capazes de interferir com a progressão da doença autoimune que envolve uma ativação da imunidade específica adquirida, produção de anticorpos, citocinas, fatores de crescimento e expansão clonal...
- b) Mecanismo de supressão imunológica por glicocorticoides: Os glicocorticoides são anti-inflamatórios hormonais que tem como mecanismo de ação a inibição da transcrição genica de mediadores inflamatórios (citocinas, prostaglandinas, leucotrienos...), de seus receptores e de enzimas produtoras (COX, NOSi...) e ainda inibem a produção de anticorpos e a expansão

clonal de linfócitos. Tem como propriedade farmacológicas a atividade anti-inflamatória e imunossupressora a depender da dose. Efeitos adversos: A sua utilização de longo prazo é limitada por vários efeitos secundários e toxicidade, incluindo indução de uma síndrome cushingóide, intolerância à glicose e redução na densidade óssea.

- c) O metotrexato é um fármaco quimioterapêutico de câncer que tem também efeitos imunossupressores. É classificado também como “antirreumáticos modificadores da doença” (ARMD). Ao contrário dos AINE, que apenas reduzem os sintomas, os ARMD visam suspender ou reverter a própria doença subjacente. Ele é um análogo do ácido fólico que interfere na síntese de DNA. Mecanismo de ação do metotrexato: Inibição da síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) pela inibição de di-hidrofolato redutase. Inibe a replicação e a função de células T e, possivelmente, células B por inibição da enzima di-hidrofolato redutase. Seu efeito imunossupressor é mediado através da sua inibição da replicação e da função de linfócitos T e, possivelmente, B. Têm outras propriedades que pode explicar sua ação sobre a AR que é a capacidade para bloquear a captura de adenosina, estimulam a hidrólise de ATP e AMP por ectonucleotidasas para produzir adenosina, aumentando, assim, a sua concentração local efetiva.

#### QUESTÃO 6 –

- a) Ácido Fólico: Importante para doação de grupos metil para síntese de nucleotídeos. O Metotrexato é um análogo do Ácido Fólico que inibe a Dihidrofolato Redutase.
- b) 5-Fluorouracil: Antimetabólico – Inibe a Timidilato Sintase e intermediários da síntese de nucleotídeos.
- c) Oxaliplatina: Derivado das Platinas – Se liga de forma covalente ao DNA formando aductos no DNA.
- d) Irinotecano: Produtos Naturais – Inibe a Topoisomerase I. Se ligam ao complexo DNA-topoisomerase I e impedem a religação das fitas únicas.

#### QUESTÃO 7 –

- a) O carvedilol bloqueia os receptores beta1, beta 2 e alfa 1. Já o nebivolol é um antagonista seletivo do receptor beta1. Os dois fármacos são utilizados no tratamento da hipertensão arterial devido principalmente aos seus efeitos vasodilatadores, responsáveis pela redução da resistência vascular periférica total. O nebivolol induz vasodilatação periférica mediada pela liberação do óxido nítrico via estímulo da óxido nítrico síntase endotelial. Seu mecanismo vasodilatador difere do carvedilol, que é mediado pelo bloqueio dos receptores alfa1-adrenérgicos vasculares. Ademais, o efeito inibidor do carvedilol sobre o influxo de cálcio no músculo liso vascular pode contribuir na mediação do seu efeito vasodilatador periférico.

#### QUESTÃO 8 –

- a) No caso clínico não temos evidência na história clínica de resistência à penicilina G, uma vez que o paciente apresenta melhora significativa tanto clínica como física na sua evolução. A morte associada com este caso clínico está relacionada com a falta de penicilina no estoque

para manutenção do tratamento. No caso de resistência a penicilina G e outros beta-lactâmicos, devemos pensar nos seguintes mecanismos: (a) inativação dos beta-lactâmicos por enzimas bacterianas denominadas beta-lactamases; (b) modificação nas proteínas de ligações com os beta-lactâmicos; (c) redução na permeação de entrada na célula bacteriana; (d) e o transporte de efluxo. A produção de beta-lactamase constitui no mecanismo mais comum de resistência bacteriana aos beta-lactâmicos. Mais de cem subtipos de beta-lactamases têm sido identificados. Alguns beta-lactamases produzidos por *S. aureus*, *H. influenzae* e *E. coli*, são de espectro restrito de especificidade, preferindo penicilinas as cefalosporinas. Outras beta-lactamases, como AmpC produzida pela *P. aeruginosa* e *Enterobacter sp.*, e beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs), conseguem hidrolisar penicilinas e cefalosporinas. Os carbapenemas são altamente resistentes à hidrólise por penicilinas e cefalosporinas, mas elas são hidrolisadas pelas metalo-beta lactamases e carbapenemases. As alterações nas proteínas que se ligam às penicilinas são a base da resistência associada com *Staphylococcus spp.* e de resistência à penicilina no *Pneumococcus spp.* e *Enterococcus spp.* A resistência inespecífica aos antimicrobianos é associada também com a redução na penetração para atingir os receptores dentro da célula bacteriana. Este mecanismo está presente somente nas bactérias Gram negativas que possuem uma membrana externa de lipopolissacarídeo (LPS) contendo proteínas porinas responsáveis por esta entrada na célula. As porinas podem sofrer mutações, reduzir sua expressão ou apresentar baixa frequência na membrana externa da célula bacteriana. Este mecanismo é importante por exemplo na *P. aeruginosa*, a qual pode apresentar também a síntese de beta-lactamases, aumentando assim sua potência na resistência aos beta-lactâmicos. Bactérias Gram negativas podem também apresentar bombas de efluxo, as quais transportam antimicrobianos do citoplasma para fora da célula através de proteínas complexas presente na membrana citoplasmática, no espaço periplasmático e na membrana externa de LPS.

#### QUESTÃO 9 –

- a) Bloqueiam as proteínas transportadoras de recaptção de monoaminas, principalmente noradrenalina e serotonina (5-HT), em menor proporção de dopamina (DA) a nível pré-sináptico.

#### QUESTÃO 10 –

- a) Ao contrário da úlcera duodenal que ocorre em indivíduos hipersecretores de HCl, a úlcera gástrica ocorre em indivíduos com taxas normais de secreção ácida gástrica. Assim, a úlcera gástrica decorre de agravos à proteção da mucosa do estômago, seja pela ação colateral das drogas anti-inflamatórias não-esteroidais ou pela corrosão promovida por microrganismos, como no caso do *Helicobacter pylorii*.
- b) Os IBPs praticamente anulam a taxa de secreção ácida pelo estômago humano. Dentre outros efeitos colaterais, o uso crônico de tal medicamento favorece a proliferação de microrganismos no trato gastrointestinal superior, ensejando a ocorrência de graves infecções como é o caso do *Clostridium difcilli*, agente da colite pseudomembranosa.