



EDITAL Nº 03-2024

Seleção para Pós-Graduação em Farmacologia

Recursos Contra as Notas da Etapa de Prova Escrita

Em atenção ao item III do Edital 01/2024 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 de análise:

Recurso apresentado pelo(a) candidato(a) de número 119738 - Mestrado

Recurso apresentado: Foi demandada a verificação da correção nas **questões 04** (Insulina e Antidiabéticos orais e injetáveis) **questões 05** (Farmacologia do processo inflamatório: mediadores inflamatórios; drogas anti-inflamatórias não esteroidais; glicocorticoides), e **08** (tema Antibióticos beta-lactâmicos; biodisponibilidade; Fatores que influenciam a ação dos fármacos).

Resposta ao Recurso:

Questão 4 –

A resposta do(a) candidato(a) foi reavaliada levando em consideração a resposta em espelho do que deveria ter sido respondido para esta questão:

a)

i) Sulfoniuréias

As sulfonilureias estimulam a liberação de insulina por meio de sua ligação ao sítio específico no complexo do canal de K_{ATP} (SUR) da célula beta pancreática, inibindo a sua atividade. A inibição dos canais K_{ATP} causa despolarização da membrana celular, levando a abertura dos canais de Ca^{+2} dependentes de voltagem, e consequentemente a secreção de insulina.

Efeito adverso mais comum: hipoglicemia.

ii) Metformina

Age ao ativar a AMPK (proteínocinase dependente de AMP), aumentando a sensibilidade insulínica no fígado, reduzindo a produção hepática de glicose e aumentando a captação muscular de glicose.

Efeitos adversos mais comuns: efeitos gastrintestinais como diarreia, náusea, anorexia e gosto metálico; deficiência de vitamina B12 (após alguns anos de uso).

iii) Inibidores de SGLT-2

Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 nos túbulos renais, aumentando a excreção urinária de glicose.

Efeitos adversos mais comuns: infecções do trato geniturinário e risco (baixo) de cetoacidose euglicêmica.

b) Liraglutida injetável (ozempic®)

A liraglutida liga-se ao receptor do GLP-1 (GLP-1R), na célula beta-pancreática, que é um receptor acoplado à proteína G, ativando a adenilato ciclase e aumentando os níveis intracelulares de AMPc que levam a ativação da proteinocinase A (PKA), a qual estimula a liberação da insulina. Soma-se a essa ação a redução na secreção de glucagon e o retardo do esvaziamento gástrico e consequente aumento da saciedade.

Efeitos adversos mais comuns: efeitos gastrintestinais (náuseas, vômitos e diarreia) e hipoglicemia quando associado a secretagogos ou insulina.

Diante do exposto, consideramos improcedente o recurso e mantemos a nota para a questão 04 atribuída ao candidato, ou seja, nota 0,5.

Questão 5 –

Atendendo à solicitação de revisão de nota apresentada em nome da Inscrição 119738, foi realizada a revisão da resposta apresentada na prova escrita para a questão de número 05.

Acerca dos argumentos apresentados na solicitação, que afirma que “ao inibir a COX-2, os AINE’s impedem a liberação dos mediadores inflamatórios, os quais serão responsáveis pelos sinais da inflamação, tais como dor, edema e perda de função”, é vaga e não responde à pergunta feita. Na verdade, diferentemente dos glicocorticoides, os AINES não impedem a liberação “dos mediadores inflamatórios” e sim uma classe específica de mediador inflamatório, produzidos pela COX, os prostanoídes. Ademais, a informação a respeito da inibição da COX já estava no enunciado da questão, portanto não era a resposta esperada. A argumentação apresentada no presente recurso sinaliza a falta de conhecimento a respeito do papel da COX no processo inflamatório o que possivelmente refletiu na resposta dada na questão e, por consequente, na nota obtida.

Esperava-se que o(a) candidato(a) respondesse qual é o diferencial exercido pelos prostanoídes no processo inflamatório, apesar da participação de vários outros mediadores. A resposta deveria explicar o papel dos prostanoídes na dor (que seria a sensibilização dos nociceptores aos outros mediadores e efeitos centrais), no edema (que seria o potente efeito vasodilatador e de aumento da permeabilidade vascular) e na febre (que seria a alteração do termostato hipotalâmico) e que ao inibir apenas a síntese de prostanoídes os AINES inibem edema, dor e febre, apesar de outros mediadores participarem também do processo. Isso sinaliza um efeito potenciador que os prostanoídes tem sobre os outros mediadores inflamatórios, o que sobrepuja a ação dos mesmos, os quais também participam dos mecanismos de dor, edema e febre. Assim apenas com a inibição da COX, obtém-se o efeito analgésico, antipirético e antiedematogênico. Assim, no subitem A) não foi dada pontuação.

No subitem B) que perguntava sobre os efeitos adversos dos AINES, o(a) candidato(a) não explicou e nem sequer citou os dois tipos principais de efeitos adversos dos AINES que são os gastrointestinais (úlceras, gastrites...), típico dos inibidores não seletivos COX-1/COX-2 e os cardiovasculares (tromboembolismo, alterações da PA), típicos dos inibidores mais seletivos COX-2, ou Coxibs, eventos tão graves que levaram a retirada de alguns desses Coxibs do mercado. Neste subitem, foi considerada uma resposta parcial, obtendo-se a pontuação de 0,25, pois apesar da nefrotoxicidade ser um efeito importante, não foi explicada adequadamente. Hepatotoxicidade é um efeito menos comum, ocorrendo principalmente com dosagens altas de paracetamol.

Finalmente, a Comissão Avaliadora entende não ser justa a mudança da nota anteriormente atribuída com base nos argumentos reclamados e mantemos a nota para a questão 05 atribuída ao candidato, ou seja, nota 0,25.

Questão 8 –

A resposta do(a) candidato(a) foi reavaliada levando em consideração a resposta em espelho do que deveria ter sido respondido para esta questão:

As cefalosporinas de terceira geração apresentam uma ação bactericida, morte celular bacteriana, contra bactérias gram-positiva e gram-negativa. As cefalosporinas como descrito no caso clínico, apresenta o mecanismo de ação semelhante aos outros antibióticos beta-lactâmicos. Assim, os antimicrobianos beta-lactâmicos inibem o crescimento bacteriano ao interferir com a reação de transpeptidação na síntese da parede celular bacteriana. A parede celular bacteriana, principalmente nas bactérias Gram positivas, é constituída por uma rígida camada externa que circunda a membrana citoplasmática. Esta parede é formada por cruzamentos complexos formados por polímeros de polissacarídeos e polipeptídeos, denominados de unidades de peptideoglicanos (mureína ou mucopeptídeo). O polissacarídeo tem moléculas alternadas de aminocarboidratos, N-acetilglucosamina e ácido N-acetilmurâmico. O peptídeo de cinco aminoácidos é ligado ao carboidrato ácido N-acetilmurâmico. Este peptídeo termina com o dipeptídeo d-alanil-alanina. A transpeptidase, uma proteína que se liga com os antimicrobianos beta-lactâmicos, remove a alanina terminal no processo da ligação cruzada das unidades de peptideoglicanos. Esta ligação cruzada entre as unidades de peptideoglicanos resulta na estrutura rígida da parede celular bacteriana. Os betalactâmicos apresentam estrutura química semelhante ao terminal d-alanil-alanina, substrato da enzima transpeptidase. Assim, os beta-lactâmicos competem na ligação covalente com o sítio ativo da enzima transpeptidase. Esta ligação com os beta-lactâmicos inibe a reação de transpeptidação resultando na quebra da formação final da parede celular bacteriana. Um outro mecanismo de ação está também envolvido com a ação dos beta-lactâmicos. Proteínas inibidoras do processo de ativação de auto lisinas também se ligam com os betalactâmicos liberando a ativação de auto lisinas, resultando na lesão da membrana citoplasmática bacteriana. Estes dois mecanismos de ações estão associados com a atividade bactericida dos beta-lactâmicos que ocorre somente quando há síntese da parede celular e crescimento bacteriano. No caso de resistência as cefalosporinas de terceira geração 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. Algumas beta-lactamases produzidas por *S. aureus*, *H. influenzae* e *E. coli*, são de espectro restrito de especificidade, preferindo penicilinas à 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. As 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 / beta-lactâmicos 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 são associadas

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. As cefalosporinas de terceira geração apresentam um amplo espectro de atividade bacteriana, agindo em bactérias gram-positivo (*S. pneumoniae*, *S. aureus*) e gram-negativo (*P. aeruginosa*, *Serratia*, *Enterobacter spp.*, *Enterobacteriaceae* e *H. influenza*).

Diante do exposto, consideramos improcedente o recurso e mantemos a nota para a questão 08 atribuída ao candidato, ou seja, nota 0,2.

Resultado Final do Recurso:

Nota antes do período recursal: 3,15

Nota após o período recursal: 3,15

Recurso apresentado pelo(a) candidato(a) de número 119716 - Mestrado

Questão 03 - Farmacologia da transmissão autonômica

Gostaria de pedir a reavaliação da questão 3 visto que foram trazidos os questionamentos principais no qual a questão solicita. Os fármacos que atuam bloqueando os receptores β_1 e β_2 (como o propanolol) podem causar broncoconstrição grave em indivíduos asmáticos. O livro Katzung e demais livros de farmacologia trazem a despeito dessa questão. Também foi levantado a questão da indicação para meningites e sua boa penetração no sistema nervoso central pela sua lipofilicidade e capacidade atravessar a barreira hematoencefálica.

Resposta ao Recurso:

A questão 03 apresenta 4 subitens, cada um pontuando 0,375. A pontuação atribuída a cada item de acordo com a resposta que consta no espelho da referida questão. Em relação a referida referência do livro Katzung, citada pelo(a) candidato(a), isso é apenas uma referência ao mecanismo geral, e não ao detalhamento como se pede no item "a". Além de ter ocorrido confusão entre os termos vasodilatação e brondilatação no item "a" e "d". Sobre a indicação para meningites, em nenhum momento consta essa resposta em algum dos subitens, de toda forma não seria pontuado, pois não se foi perguntado características farmacocinéticas.

Após reavaliação da Questão 03 foi identificado que o subitem c) não havia sido pontuado de forma completa. **Diante disso, a candidata obteve 0,2 a mais em sua pontuação geral, perfazendo o total de 0,8 para a pontuação obtida na referida questão. Os demais subitens a); b) e d) permanecem inalterados.**

- a) 0,1
- b) 0,3
- c) 0,3 (alterado)
- d) 0,1

Nota final: 0,8

Questão 8 – Beta lactâmicos

Acredito que na questão sobre beta lactâmicos foram abordados os principais fundamentos farmacológicos solicitados pela questão. Como o seu mecanismo de ação de forma completa e detalhada. Solicito reavaliação da nota por terem sido abordados as temáticas principais de forma clara e detalhada e a nota ser inferior aos objetivos depositados na prova. Sobre os mecanismos de resistência que vi no espelho não me lembro de terem sido solicitados para descrever-los na questão. Rang & Dale 8 ed “Penicilinas, cefalosporinas e outros β -lactâmicos inibem a transpeptidação final pela formação de ligações covalentes com as proteínas ligadoras da penicilina que apresentam atividades de transpeptidase e carboxipeptidase, evitando assim a formação das ligações cruzadas.”

Resposta ao recurso:

A pergunta da referida questão pede para candidato(a) que descreva as bases da farmacodinâmica das cefalosporinas de terceira geração. Para que o termo “farmacodinâmica” fosse contemplado na sua essência, o candidato(a) teria que descrever a ação das drogas, os mecanismos de ação, os mecanismos de resistência bacteriana relativo as mesmas e seus espectros de atividade. Por esta forma que o espelho fornecido abrangia todos estes aspectos. O(A) candidato(a) infelizmente não compreendeu todos os aspectos referente ao termo “farmacodinâmica”. **Diante do exposto, consideramos improcedente o recurso e mantemos a nota para a questão 08 atribuída ao candidato, ou seja, nota 0,5.**

Resultado Final do Recurso:

Nota antes do período recursal: 6,70

Nota após o período recursal: 6,90

Fortaleza, 09 de julho de 2024



Prof. Dr. Alexandre Havt Binda
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia