



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

Avaliação Escrita
Processo Seletivo ao PPGF 2025.1
Edital 01/2025

ESPELHO das questões :

Questão 01 (OBRIGATÓRIA. Vale 2,0 pontos):

Mecanismos gerais de ação dos fármacos: mecanismos moleculares/vias de transdução de sinais, conceito de antagonismo e sinergismo

Resposta Esperada:

A figura busca saber se o aluno é capaz de ler registros experimentais de fenômenos celulares básicos, os quais foram realizados com técnicas específicas de patch clamp e eletrodo intracelular. Além disso, ele deve conhecer conceitos físi-farmacológicos elementares de eletrofisiologia. Assim, espera-se que ele comente sobre:

a) O potencial de ação é gerado pela interação de dois processos:

1. Um aumento rápido e transitório na permeabilidade ao Na^+ que ocorre quando a membrana é despolarizada além de cerca de -50 mV .
2. Um aumento mais lento e sustentado na permeabilidade de K^+ .

O potencial de ação é uma rápida mudança no potencial de membrana, essencial para a comunicação neuronal. A desigualdade nas concentrações de Na^+ e K^+ gera correntes iônicas: o aumento da permeabilidade ao Na^+ causa influxo (despolarização), enquanto o aumento da permeabilidade ao K^+ causa efluxo (repolarização). Drogas bloqueadoras de canais de sódio (TTX) e potássio (TEA) ilustram essa separação de correntes.

A iniciação do impulso nervoso envolve uma pequena despolarização, abrindo canais de sódio e gerando um influxo de Na^+ . Esse processo regenerativo leva o potencial de membrana próximo ao potencial de equilíbrio do Na^+ (E_{Na}). A condutância de Na^+ é transitória, pois os canais se inativam rapidamente, retornando a membrana ao repouso.

A repolarização é auxiliada por canais de K^+ voltagem-dependentes, que se abrem mais lentamente que os canais de sódio, contribuindo para o término do potencial de ação e a pós-hiperpolarização.

Os canais iônicos possuem três estados: repouso (fechado), ativado (aberto) e inativado (bloqueado). Após o potencial de ação, os canais de sódio ficam inativados, necessitando de tempo para retornar ao estado de repouso, gerando um período refratário que determina a frequência máxima dos potenciais de ação.

b) Drogas como anestésicos locais e antiepilépticos modulam esses canais, com algumas se ligando preferencialmente ao estado inativado, prolongando o período refratário e reduzindo a frequência dos potenciais de ação (bloqueio dependente do uso). Esse mecanismo é importante para antiepilépticos, pois inibe descargas de alta frequência sem afetar a excitabilidade normal.

Anestésicos locais, por outro lado, bloqueiam canais de sódio em repouso, impedindo a excitação em qualquer frequência. Portanto, os anestésicos locais e os antiepilépticos agirão na figura 1 no mesmo fenômeno inibido pela TTX, e na figura 2 na gNa.

Fonte: Rang & Dale

Questão 02 (OBRIGATÓRIA. Vale 2,0 pontos):

Farmacocinética: absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos fármacos; biodisponibilidade; Fatores que influenciam a ação dos fármacos

a) A administração do medicamento pós-refeição permite que concentrações plasmáticas maiores sejam atingidas. Com isso, um tempo maior de ação do medicamento é verificado. Desta forma, a administração do fármaco deve ocorrer junto ou logo após as refeições.

b) 1000 L

c)

$$pK_a = pH + \log \left(\frac{[\text{Base protonada (ionizada)}]}{[\text{Base não protonada (não ionizada)}]} \right)$$

No estômago (pH = 1,9):

$$3,9 = 1,9 + \log \left(\frac{[\text{Base protonada}]}{[\text{Base não protonada}]} \right)$$

$$3,9 - 1,9 = \log \left(\frac{[\text{Base protonada}]}{[\text{Base não protonada}]} \right)$$

$$2,0 = \log \left(\frac{[\text{Base protonada}]}{[\text{Base não protonada}]} \right)$$

$$\frac{[\text{Base protonada}]}{[\text{Base não protonada}]} = 10^{2,0} = 100$$

Isso significa que, no estômago, a forma protonada (ionizada) do posaconazol é 100 vezes mais concentrada que a forma não protonada (não ionizada).

No intestino (pH = 8,9):

$$3,9 = 8,9 + \log \left(\frac{[\text{Base protonada}]}{[\text{Base não protonada}]} \right)$$

$$3,9 - 8,9 = \log \left(\frac{[\text{Base protonada}]}{[\text{Base não protonada}]} \right)$$

$$-5,0 = \log \left(\frac{[\text{Base protonada}]}{[\text{Base não protonada}]} \right)$$

$$\frac{[\text{Base protonada}]}{[\text{Base não protonada}]} = 10^{-5,0} = 0,00001$$

No intestino, a forma não protonada (não ionizada) do posaconazol é predominante, sendo 100.000 vezes mais concentrada que a forma protonada (ionizada).

Conclusão: A forma não protonada (não ionizada) de uma base fraca é mais lipofílica e, portanto, mais facilmente absorvida através das membranas celulares do trato gastrointestinal. Como o posaconazol está predominantemente na forma não protonada no intestino (devido ao pH mais alto), ele seria mais bem absorvido nesse local.

Questão 03 (OPCIONAL. Vale 1,5 ponto):

Farmacologia da transmissão autonômica

- a) Agonista de receptores beta-2 adrenérgicos

- b) A ação agonista sobre receptores beta-2 adrenérgicos contribui para uma broncodilatação. Tal mecanismo ocorre pela ativação da proteína G estimulatória, a qual ativa a adenilato ciclase e produção de AMPc a partir do ATP. O AMPc ativa a proteína quinase A, a qual fosforila canais de cálcio, bloqueando-os, o que leva à broncodilatação.

- c) Salbutamol, salmeterol, formoterol.

Questão 04 (OPCIONAL. Vale 1,5 ponto):

Insulina e Antidiabéticos orais e injetáveis

Espelho da prova

Diabetes tipo 1- A doença é caracterizada por deficiência absoluta de insulina, causada por ataque autoimune às células beta do pâncreas. No diabetes tipo 1, as ilhotas de Langerhans tornam-se infiltradas com linfócitos T ativados, levando a uma condição denominada insulite. Os sintomas aparecem abruptamente quando 80 a 90% das células beta foram destruídas.

- Geralmente durante a infância ou a puberdade; sintomas desenvolvem-se rapidamente
- Frequentemente subnutridos
- PREVALÊNCIA: < 10% dos diabéticos diagnosticados
- PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA: Moderada
- DEFEITO OU DEFICIÊNCIA: Células beta são destruídas por uma resposta autoimune, eliminando a produção de insulina
- FREQUÊNCIA DE CETOSE: Comum
- INSULINA PLASMÁTICA: Baixa a ausente
- COMPLICAÇÕES AGUDAS Cetoacidose
- RESPOSTA A FÁRMACOS HIPOGLICEMIANTE ORAIS Não é responsivo
- TRATAMENTO Insulina é sempre necessária

Diabetes tipo 2: Pacientes com diabetes tipo 2 têm uma combinação de resistência à insulina e células beta disfuncionais, mas não requerem insulina para manter a vida. As alterações metabólicas observadas no diabetes tipo 2 são mais amenas do que as descritas para o tipo 1, em parte porque a secreção de insulina no diabetes tipo 2, embora inadequada, impede a cetogênese e restringe o desenvolvimento de cetoacidose diabética.

- Frequentemente após os 35 anos; sintomas desenvolvem-se gradualmente
- Obesidade geralmente presente
 - 90% dos diabéticos diagnosticados
- PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA Muito forte
- DEFEITO OU DEFICIÊNCIA: Resistência à insulina, combinada com incapacidade das células beta de produzirem quantidades adequadas de insulina
- FREQUÊNCIA DE CETOSE Rara
- INSULINA PLASMÁTICA Alta no início da doença; baixa a ausente na doença crônica
- COMPLICAÇÕES AGUDAS Estado hiperglicêmico hiperosmolar
- RESPOSTA A FÁRMACOS HIPOGLICEMIANTE ORAIS Responsivo
- TRATAMENTO Dieta, exercício, fármacos hipoglicemiantes orais; a insulina pode ou não ser necessária. Redução de fatores de risco (redução do peso, pausa no tabagismo, controle da pressão sanguínea, tratamento de dislipidemias) é essencial para a terapia-

Tratamento diabetes tipo 1 - Insulina

De ação rápida: lispro, asparte, glulisina regular inalada

De ação curta: regular

De ação intermediária: NPH

De ação longa: detemir, glargina

Mecanismo de ação: Ativam o receptor de insulina

Efeitos: Reduzem a glicose circulante

Aplicações clínicas: Diabetes tipo 1 e tipo 2

Farmacocinética, toxicidades, interações: Parenteral (SC ou IV) a duração da ação varia conforme o tipo de insulina.

Toxicidade: hipoglicemia, ganho de peso, lipodistrofia (rara)

Tratamento diabetes tipo 2 – Metformina

Mecanismo de ação: Ativa a AMP cinase reduz a gliconeogênese hepática e renal

Efeitos: Diminui a glicose circulante

Aplicações clínicas: Diabetes tipo 2

Farmacocinética, toxicidades, interações: Oral • concentração plasmática máxima em 2 a 3 h • Toxicidade: sintomas gastrintestinais, acidose láctica (raramente) • não pode ser usada se houver comprometimento da função renal/hepática • insuficiência cardíaca congestiva (ICC), estados de hipoxia/acidose, alcoolismo

Questão 05 (OPCIONAL. Vale 1,5 ponto):

Farmacologia do processo inflamatório: mediadores inflamatórios; drogas anti-inflamatórias não esteroidais; glicocorticoides

1. Comparação entre os mecanismos de ação, benefícios e riscos do uso de AINEs e glicocorticoides no controle da inflamação (0,8 ponto)

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) exercem seu efeito anti-inflamatório por meio da inibição das enzimas ciclo-oxigenases (COX-1 e COX-2), responsáveis pela síntese de prostaglandinas, que são mediadoras da inflamação, da dor e da febre. Essa inibição reduz o processo inflamatório ao bloquear a vasodilatação e o recrutamento celular associados à inflamação. Os benefícios dos AINEs incluem a redução da dor, da febre e do edema sem comprometer diretamente a resposta imunológica. No entanto, esses fármacos apresentam riscos como irritação gástrica, ulceração gastrointestinal, disfunção renal e aumento do risco cardiovascular. Em pacientes diabéticos, os AINEs podem comprometer a função renal e interferir no controle glicêmico.

Os glicocorticoides, por sua vez, possuem um mecanismo de ação mais amplo e potente na modulação da resposta inflamatória. Diferentemente dos AINEs, que atuam exclusivamente na via da ciclo-oxigenase, os glicocorticoides exercem seus efeitos por meio da modulação da expressão gênica, suprimindo a produção de mediadores pró-inflamatórios. Essas substâncias incluem citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6). Além disso, os glicocorticoides reduzem a permeabilidade vascular e estabilizam membranas celulares, como as dos lisossomos, inibindo a liberação de enzimas que amplificam a inflamação.

Devido a esse mecanismo, os glicocorticoides apresentam um poder anti-inflamatório superior aos AINEs, sendo eficazes na supressão de inflamações intensas e na modulação do sistema imune. No entanto, seu uso está associado a efeitos adversos consideráveis, incluindo supressão da resposta imunológica (o que pode agravar infecções), hiperglicemia (especialmente relevante para diabéticos), osteoporose e risco de insuficiência adrenal com o uso prolongado.

Assim, enquanto os AINEs atuam de forma mais seletiva na via das prostaglandinas, os glicocorticoides exercem um efeito sistêmico mais abrangente e potente, mas com um custo maior em termos de efeitos colaterais, especialmente para o paciente em questão.

2. Escolha da classe de anti-inflamatório mais adequada no tratamento e justificativa (0,7 ponto)

A classe de anti-inflamatórios mais adequada para ser associada ao antibiótico neste caso é a dos AINEs.

Embora os glicocorticoides possuam um efeito anti-inflamatório mais potente, seu uso por um paciente diabético pode ser prejudicial devido ao risco de descontrole glicêmico.

Os AINEs, por outro lado, apresentam ação anti-inflamatória para o controle da dor e do edema, sendo, portanto, uma opção mais segura neste caso. Entretanto, é necessário cautela no uso, pois esses fármacos podem causar toxicidade renal e gástrica, especialmente em pacientes com comorbidades como diabetes. Para minimizar esses riscos, pode-se optar por AINEs seletivos para COX-2 ou associá-los a protetores gástricos.

Assim, levando em conta o equilíbrio entre eficácia terapêutica e segurança, os AINEs são a escolha mais adequada para auxiliar no tratamento da inflamação associada à infecção, garantindo um melhor perfil de segurança para o paciente.

Questão 06 (OPCIONAL. Vale 1,5 ponto):

Antineoplásicos

a) Descreva o mecanismo de ação do Tamoxifeno e da Bicalutamida

R: O tamoxifeno é um importante agente hormonal para a prevenção e o tratamento do câncer de mama. Ele atua bloqueando o estímulo estrogênico endógeno, inibindo a translocação e a ligação nuclear do receptor de estrogênio, e formando um complexo nuclear que inibe a síntese de DNA. Por sua vez, a bicalutamida é um fármaco antiandrogênico não esteroide utilizado no câncer de próstata. Os antiandrogênios são fármacos que se ligam ao receptor de androgênio e inibem competitivamente a ligação da testosterona e da di-hidrotestosterona ao seu receptor, resultando na regressão dos tumores prostáticos.

b) Quais são os principais efeitos colaterais do Tamoxifeno e da Bicalutamida e como eles podem impactar a adesão ao tratamento?

R: O tamoxifeno pode induzir a proliferação endometrial e aumentar a incidência de câncer de endométrio em mulheres pós-menopausa. O tamoxifeno aumenta o risco de eventos tromboembólicos, especialmente em mulheres com idade mais avançada. Outra toxicidade bastante comum são os fogachos, que muitas vezes levam a baixas tolerância e adesão ao tratamento.

Questão 07 (OPCIONAL. Vale 1,5 ponto):

Controle farmacológico da hipertensão arterial

Espelho

O sistema renina-angiotensina-aldosterona desempenha um papel importante na regulação do volume sanguíneo, da função cardíaca e vascular e da pressão arterial. A renina é liberada pela células justaglomerulares no rim em resposta a estimulação simpática, hipotensão na artéria renal e diminuição do sódio nos tubulos distais. A enzima renina age sobre o angiotensinogênio para formar a angiotensina I, que por sua vez é convertido em angiotensina II (Ang II) sob a ação da enzima conversora da angiotensina (ECA). A Ang II estimula os receptores AT1 causando efeitos diversos: vasoconstrição sistêmica, ativa o sistema nervoso simpático, estimula diretamente aumenta a reabsorção do sódio, estimula a liberação de aldosterona que por sua vez aumenta a reabsorção do sódio, estimula a liberação do hormônio antidiurético, e causa hipertrofia do músculo liso vascular e do coração. Ao final, o aumento da Ang II na circulação sistêmica causa aumento do volume sanguíneo, da pressão venosa, da resistência vascular e da pressão arterial. **(1.0 pt)**

Os inibidores da ECA, como enalapril, captopril, benazepril, perindopril, ramipril etc são fármacos usados no tratamento da hipertensão arterial pois a inibição da ECA induz diminuição da Ang II sistêmica causando diminuição da resistência vascular, do volume sanguíneo, da pós-carga ventricular e da pressão arterial assim como inibição ou reversão do remodelamento cardíaco e vascular. **(0.5 pt)**

Questão 08 (OPCIONAL, vale 1,5 pontos):

Antibióticos beta-lactâmicos

Resposta espelho:

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. 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 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.

Questão 09 (OPCIONAL. Vale 1,5 ponto):

Antidepressivos

Espelho da prova

- Os antidepressivos tricíclicos (ATCs) atuam principalmente inibindo a recaptação de serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA), aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica e melhorando a neurotransmissão monoaminérgica, essencial no tratamento da depressão.

Bloqueio de receptores (responsável pelos efeitos colaterais):

- Receptores histaminérgicos (H1) → Sedação e ganho de peso.
- Receptores colinérgicos muscarínicos (M1, M2, M3) → Boca seca, constipação, retenção urinária, visão turva e confusão mental.
- Receptores adrenérgicos (α 1) → Hipotensão postural e tontura.

Questão 10 (OPCIONAL. Vale 1,5 ponto):

Fármacos antissecretórios no trato gastrintestinal

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 pylori*.

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 gastrintestinal superior, ensejando a ocorrência de graves infecções como é o caso do *Clostridium difficile*, agente da colite pseudomembranosa

Fortaleza 19/02/2025

Alexandre Havt Bindá
Coordenador do PPG em Farmacologia