

UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA

Autorização Decreto nº 9237/86. DOU 18/07/96. Reconhecimento: Portaria 909/95, DOU 01/08-95

**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA - DCV CAMPUS I -
SALVADOR**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *Stricto Sensu* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS (PPGFARMA)**

DCV - CAMPUS I
Departamento
de Ciências da Vida



UNEB
UNIVERSIDADE DO
ESTADO DA BAHIA



**BEM VINDO (A) a 1ª ETAPA (Eliminatória):
Entrevista individual com arguição.**

01/02/2021 – MANHÃ (LINHA 1) - GABARITO

- Conhecimentos Gerais e Específicos em Ciências Farmacêuticas (Anexo 2, Edital 040/2020)
- Duração Máxima: 30 minutos
- Valor (10,0 pontos) distribuídos em 5 questões (02 gerais e 03 específicas por linha):
- Seguimento às “Orientações para a realização da 1ª etapa”, publicadas no site do PPGFARMA.

Sucesso!

CONHECIMENTOS GERAIS

Questão 1. Com base nas informações sobre o tema “Farmacocinética” e contidas na referência “DOOGUE, M. P.; POLASEK, T. M. The ABCD of clinical pharmacokinetics. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 4, n. 1, p. 5–7, 2013”, responda as questões abaixo:

Questão 1A. Assinale Verdadeiro (V) ou Falso (F) para as afirmativas abaixo: (Valor 1,0 ponto/0,25 cada)

I. A terminologia ADME, indica os descritores: cruzando a parede intestinal (A); movimento entre compartimentos (D); mecanismos de metabolismo (M); excreção ou eliminação (E). Às vezes, alguns autores inseriam a letra “T”, nesta terminologia. Essa letra “T” significa “Tempo”, um importante processo farmacocinético. **FALSO – “TRANSPORTE”**

II. Com frequência, um fármaco administrado por via oral sofrerá metabolismo de primeira passagem. Contudo, uma fração intacta dessa dose (denominada biodisponibilidade) irá alcançar a corrente sanguínea sistêmica. **VERDADEIRO**

III. A excreção é frequentemente confundida com a eliminação do medicamento ativo, e esses termos são usados indistintamente na literatura. Excreção é "a perda irreversível da droga do local/sítio de medida", enquanto a eliminação é "a perda irreversível do composto quimicamente inalterado". **FALSO – “AO CONTRÁRIO”!**

IV. O metabolismo é o componente mais importante da depuração de fármacos, mas não o único, pois também é essencial para a biodisponibilidade de medicamentos administrados por via oral, ativação de pró-drogas e produção de metabólitos ativos. **VERDADEIRO**

CONHECIMENTOS GERAIS

Questão 1 – Com base nas informações sobre o tema “Farmacocinética” e contidas na referência “DOOGUE, M. P.; POLASEK, T. M. The ABCD of clinical pharmacokinetics. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 4, n. 1, p. 5–7, 2013”, responda as questões abaixo:

Questão 1B. Para cada afirmativa abaixo, indique o processo farmacocinético predominante: (Valor 1,0 ponto / 0,2 cada)

I. A taxa de ligação do cetoprofeno às proteínas plasmáticas é cerca de 99%, sendo encontrado no líquido sinovial, nos tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e placentário. Quando associado ao metotrexato (taxa de ligação às proteínas plasmáticas de cerca de 50%) pode aumentar a toxicidade hematológica do metotrexato, possivelmente devido ao deslocamento do metotrexato ligado às proteínas.

DISTRIBUIÇÃO

II. O ácido fólico tem que ser hidrolisado a monoglutamato antes que seja absorvido. A difenilidantoína inibe esta hidrólise e, portanto, diminui a absorção do ácido fólico. Assim, durante a terapia em longo prazo da epilepsia com difenilidantoína, algumas vezes se observa deficiência de ácido fólico.

BIOTRANSFORMAÇÃO/METABOLISMO/METABOLIZAÇÃO

III. A secreção tubular é um sistema de transporte, comum para diversos fármacos de caráter ácido, os quais podem competir entre si, perturbando o transporte e provocando acumulação. Como exemplo, tem-se a probenecida, que inibe um dos processos farmacocinéticos da furosemida, sulfimpirazona e do ácido p-aminobenzóico (PAS). **ELIMINAÇÃO/EXCREÇÃO**

IV. Após doses orais de 20 mg a 40 mg, a biodisponibilidade absoluta do omeprazol é de 30-40% (comparada à administração intravenosa). A biodisponibilidade do omeprazol aumenta após administrações repetidas em cerca de 65% do estado de equilíbrio. **ABSORÇÃO**

V. Nas doses terapêuticas, o omeprazol não induziu os componentes da S-mefenitoína hidroxilase, também conhecido como CYP2C19. Muitos pacientes com deficiência neste sistema enzimático podem produzir concentrações plasmáticas 5 ou mais vezes mais altas que os pacientes com a enzima normal.

BIOTRANSFORMAÇÃO/METABOLISMO/METABOLIZAÇÃO

CONHECIMENTOS GERAIS

Questão 2. Com base nas informações sobre o tema “Interações Medicamentosas” e contidas na referência “MINNO, A et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. **Blood Reviews**, v. 31, p. 193–203, 2017”, indique a alternativa **incorreta**, para as questões abaixo:

Questão 2A. Dentre os princípios associados ao emprego clínico e interações medicamentosas que afetam a farmacocinética da varfarina, é **incorreto afirmar**: (Valor 1,0 ponto)

A) A Varfarina é altamente ligada às proteínas plasmáticas, como a albumina e, outras substâncias ou medicamentos que competem para locais de ligação às proteínas (por exemplo, o Losartan) podem deslocar a varfarina.

B) O melhor exame para controle da anticoagulação oral é o índice de normalização internacional (INR) do tempo de protrombina.

C) Anticoagulantes são bastante usados em pacientes com histórico de fibrilação atrial, substituição da válvula cardíaca, acidente vascular cerebral isquêmico ou outro evento trombótico.

D) A varfarina tem como mecanismo de ação a inibição da produção de fatores de coagulação que dependem de vitamina K, sendo que os fenômenos hemorrágicos pouco afetam essa terapia.

CONHECIMENTOS GERAIS

Questão 2. Com base nas informações sobre o tema “Interações Medicamentosas” e contidas na referência “MINNO, A et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. **Blood Reviews**, v. 31, p. 193–203, 2017”, indique a alternativa **incorreta**, para as questões abaixo:

Questão 2B. Sobre interações farmacodinâmicas de alimentos e suplementos de ervas e medicamentos com varfarina, indique a alternativa **incorreta**: (Valor 1,0 ponto)

A) A manga contém altas concentrações de retinol, um conhecido inibidor de CYP2C19. Aumentos no tempo de protrombina resultantes do consumo de manga durante o tratamento com varfarina podem ser observados.

B) Vegetais de folhas verdes e certos óleos vegetais contêm quantidades de vitamina K, e seu consumo em excesso pode resultar em diminuição do tempo de protrombina.

C) Ginkgo biloba, têm propriedades antiinflamatórias e antiplaquetárias. Em pacientes com valores de tempo de protrombina cronicamente estáveis em varfarina, hemorragias seriam possíveis em casos de meses de uso concomitante.

D) O uso de chá verde e erva de São João em concomitância com varfarina são exemplos de situações em que não ocorrem interações, não necessitando monitoramento.

CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS

Questão 3. Com base nas informações sobre o tema “Ensaio pré-clínico no desenvolvimento de fármacos” e contidas na referência “ANDRADE, E. L. et al. Non-clinical studies required for new Drug development. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, n. 11, p. e5644, 2016”, responda as questões abaixo:

Questão 3A – O processo de desenvolvimento de novos fármacos, baseado no mecanismo farmacológico envolvido no processo fisiopatológico, representa importante estratégia para inovação em fármacos. São características desse modelo de desenvolvimento: (Valor 1,0 ponto)

- A) Permite o reconhecimento preciso de alvos farmacológicos envolvidos na fisiopatologia da doença estudada.
- B) Há interação com alvos moleculares conhecidos e únicos, portanto uma maior celeridade nas etapas pré-clínicas.
- C) Parte do conhecimento preciso do mecanismo de ação do fármaco.
- D) A escolha do alvo-terapêutico depende dos conhecimentos bioquímicos e moleculares sobre a fisiopatologia da doença em estudo.

CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS

Questão 3. Com base nas informações sobre o tema “Ensaio pré-clínico no desenvolvimento de fármacos” e contidas na referência “ANDRADE, E. L. et al. Non-clinical studies required for new Drug development. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, n. 11, p. e5644, 2016”, responda as questões abaixo:

Questão 3B – Estudos em modelos animais são necessários para se determinar o efeito de um fármaco sobre sistemas orgânicos e modelos de doença. Podemos afirmar sobre os estudos em animais durante as etapas do desenvolvimento de fármacos: (Valor 1,0 ponto)

A) Precedem os estudos *in vitro*, na maioria das vezes.

B) A escolha do modelo animal depende da semelhança entre o aspecto da doença estudado em humanos e no modelo.

C) O modelo animal precisa apresentar 100% do fenótipo da doença estudada em humanos a fim de que haja uma boa representação.

D) Os modelos animais que utilizam camundongos sempre são os melhores, haja vista a semelhança entre o genótipo entre eles e os humanos.

CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS

Questão 4. Com base nas informações sobre o tema “Ensaio pré-clínicos no desenvolvimento de fármacos” e contidas na referência “ANDRADE, E. L. et al. Non-clinical studies required for new Drug development. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, n. 11, p. e5644, 2016”, responda as questões abaixo:

Questão 4A – Antes da administração de potenciais novos fármacos em humanos, precisamos obter informações sobre os mesmos, obtidas a partir de ensaios pré-clínicos. (Valor 1,0 ponto)

- I. Composição química conhecida e grau de pureza estabelecido.
- II. Testes de toxicidade aguda e crônica determinado por diferentes doses e em diferentes espécies animais.
- III. Análise histopatológica de órgãos de animais tratados previamente, rins e fígado especialmente.
- IV. Mecanismos de absorção e excreção conhecidos.
- V. Conhecimento das possíveis interações com outras substâncias.

Das características acima descritas, aquelas que são essenciais à novos fármacos testados em humanos, são:

- A) Alternativas I e II corretas, apenas.
- B) Alternativas I e IV corretas, apenas.
- C) Alternativas I, II e V corretas, apenas.
- D) Todas estão corretas.**

CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS

Questão 4. Com base nas informações sobre o tema “Ensaio pré-clínicos no desenvolvimento de fármacos” e contidas na referência “ANDRADE, E. L. et al. Non-clinical studies required for new Drug development. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, n. 11, p. e5644, 2016”, responda as questões abaixo:

Questão 4B – A maneira mais rápida e simples de detectar enzimas é através de metodologias de triagem de alto desempenho (HTS) que permitem a identificação rápida da atividade enzimática, como por exemplo, os ensaios utilizando compostos fluorogênicos e cromogênicos. Sobre essa metodologia podemos afirmar: (Valor 1,0 ponto)

A) Apresenta uma alta seletividade para o alvo-molecular desejado, porém apresenta uma baixa velocidade de aquisição de imagens.

B) Apesar de grande capacidade de análise, há a limitação de até 96 ensaios por vez, pelo tamanho da placa.

C) A automatização dá celeridade aos ensaios biológicos, permitindo a análise de um grande volume de moléculas em um curto intervalo de tempo.

D) Várias classes de alvos moleculares podem ser investigados com o uso dessa metodologia, sendo as proteínas os únicos alvos que não conseguimos estudar.

CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS

Questão 5. Com base nas informações sobre o tema “Reposicionamento de Fármacos para COVID-19” e contidas na referência “SENGER, M. R. et al. COVID-19: molecular targets, drug repurposing and new avenues for drug discovery. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 115, p. e200254, 2020”, responda as questões abaixo:

Questão 5A – Nessa revisão, os autores informam que conhecimentos dos alvos são fundamentais para o reposicionamento de fármacos. Assinale a(s) alternativa(s) que correspondem à afirmação dos autores: (Valor 1,0 ponto/0,2 cada)

I. PL^{Pro} é uma cisteíno-protease que reconhece sítios LLLGG e cliva a poliproteína que codifica para as proteínas estruturais do SARS-CoV-2, liberando as proteínas S, E e M.

II. Proteínas virais não homólogos a proteínas humanas são alvos potenciais para o reposicionamento de fármacos contra COVID-19.

III. TMPRSS2, uma serino-protease viral é necessária para a liberação da subunidade S1 da proteína S, o que é fundamental para a introdução dos vírus nas células.

IV. M^{Pro} é uma cisteíno-protease que reconhece sítios L-Q (S-A-G) e possui par catalítico H41/C145.

V. RdRp (Nsp12), a DNA polimerase reversa de SARS-CoV-2, compartilha 96% de identidade a SARS-CoV, sendo portanto um bom alvo para o reposicionamento de fármacos.

CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS

Questão 5. Com base nas informações sobre o tema “Reposicionamento de Fármacos para COVID-19” e contidas na referência “SENGER, M. R. et al. COVID-19: molecular targets, drug repurposing and new avenues for drug discovery. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 115, p. e200254, 2020”, responda as questões abaixo:

Questão 5B – Senger e colaboradores (2020) sintetizaram abordagens virtuais que foram empregadas para o reposicionamento de fármacos e mostraram abordagens e resultados de alguns grupos de pesquisa. Baseado nos trabalhos citados, os autores afirmaram que: (Valor 1,0 ponto)

A) Redes formadas a partir de dados de interação entre similaridade de moléculas e similaridade de sequências de fontes humanas permitiram identificar o inibidor da poli-ADP-ribose polimerase 1 (PARP1) e cloridrato de mefuparibe (CVL218) como potenciais fármacos para a COVID-19.

B) A integração de inteligência artificial com experimentos *in vitro* são necessários para a identificação de drogas potenciais para a pandemia de CoVid-19. Uma droga potencial identificada desta forma deve ser imediatamente avaliada por órgãos de regulação para uso emergencial.

C) Utilizando a interação transformador molecular-droga-alvo (MT-DTI) foi possível identificar que atazanavir, remdesivir e efavirenz são inibidores potenciais da proteína Spike, além de ECA2.

D) Utilizando a premissa de que alvos proteicos associados às infecções virais fazem parte de uma sub-rede da rede de interação proteína-proteína humana, foi possível identificar que o toremifeno e a iberzatana potencializam a infecção viral.

E) Bancos de dados biológicos e de interação bem conhecidos como DrugBank, ChEMBL, BindingDB, e UniProt são bases de dados incompletas e precisam ser incrementadas a fim de permitir resultados mais promissores nas avaliações de reposicionamento de fármacos.

OBRIGADO PELA PARTICIPAÇÃO!!!

**1ª ETAPA (Eliminatória):
Entrevista individual com arguição.**

01/02/2021 – MANHÃ – GABARITO

LINHA 1