

ENTREVISTA INDIVIDUAL COM ARGUIÇÃO (2ª ETAPA) – Edital 104/2021

GABARITO - LINHA 01 - PROSPECÇÃO DE FÁRMACOS E RECURSOS NATURAIS.

QUESTÕES DE CONHECIMENTOS GERAIS EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, QUE DEVERÃO SER RESPONDIDAS POR TODOS OS CANDIDATOS ÀS LINHAS 01 E 02

Questão 01. Sobre o tema “Impacto da pandemia no desenvolvimento de novos medicamentos”, considere o artigo de Won e Lee (2021) – *Can the COVID-19 Pandemic Disrupt the Current Drug Development Practices?* – para responder as questões a seguir:

1.1 Assinale a alternativa incorreta: (Valor 0,5 pontos)

- A) Durante a pandemia, o teleatendimento foi utilizado também para avaliação da eficácia clínica de medicamentos, a exemplo da hidroxicloroquina.
- B) Se constatou que o teleatendimento pode ser utilizado para todas as etapas dos ensaios clínicos para avaliação de novos medicamentos.
- C) A falta de normativas específicas é uma barreira para testes clínicos empregando teleatendimento.
- D) O teleatendimento carece de validação da eficácia da sua utilização mediante publicação de resultados.
- E) Uma abordagem para identificação de fármacos com potencial de reposicionamento consiste na avaliação teórica da interação entre a estrutura química de fármacos já aprovados frente a alvos farmacológicos do SARS-CoV-2 por modelagem molecular.

1.2 Assinale a alternativa incorreta (Valor 0,5 pontos)

- A) O reposicionamento de fármacos auxilia no desenvolvimento de alternativas terapêuticas mediante economia de tempo e recursos, uma vez que já se conhecem dados de segurança das substâncias em teste.
- B) Devido à rápida geração de dados de estudos clínicos relacionados ao Covid-19, foi necessária a criação de ferramentas de rastreamento de dados em tempo real
- C) O acesso de Hubs de dados clínicos de pesquisas contra Covid favorece que cientistas dupliquem esforços e recursos repetindo estudos cujos resultados já foram gerados por outros grupos.
- D) Diante da dimensão do problema causado pela pandemia, instituições públicas e privadas uniram esforços em projetos coletivos focados em seu combate.

1.3 Assinale a alternativa incorreta (Valor 1,0 ponto)

- A) A fabricação de vacinas é um processo custoso devido as exigências de Boas Práticas de Fabricação e essa foi uma das razões para associações entre indústria e setores de desenvolvimento de novos medicamentos.
- B) A pandemia demandou a adoção de procedimentos administrativos mais simplificados e flexíveis nos setores regulatórios relacionados a aprovação de novos medicamentos.
- C) Mesmo diante do problema da pandemia, agências regulatórias não se mostraram flexíveis para desburocratizar e acelerar processos de liberação de medicamentos, a exemplo da Agência Europeia de Medicamentos.
- D) A aceleração do processo administrativo para liberação de medicamentos carece da atenção do rigor científico para evitar a ocorrência de erros como a liberação de hidroxyclorequina pela FDA em março de 2020 para tratamento do Covid-19.

Questão 02. Sobre o tema “Ensaio Clínicos”, considere o artigo de Freeman et al. (2020) – *Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: Phase IIa double-blind placebo-controlled randomised adaptive Bayesian dose-finding trial* – para responder as questões a seguir:

2.1 Em relação ao Ensaio Clínico *Cannabidiol: a novel intervention for cannabis use problems?*, marque a alternativa correta: **(Valor 1,0 ponto)**

- A) O estudo tem por objetivo principal demonstrar a segurança da cannabis para uso medicinal (aumento de dias por semana com abstinência de cannabis).
- B) O estudo tem por objetivo principal estabelecer a relação dose-resposta da cannabis (aumento de dias por semana com abstinência de Cannabis).
- C) O estudo tem por objetivo secundário estabelecer a ocorrência de reações adversas em longo prazo.
- D) As alternativas A e C estão corretas.
- E) As alternativas B e C estão corretas.

2.2 Em relação ao Ensaio Clínico *Cannabidiol: a novel intervention for cannabis use problems?*, marque a alternativa correta: **(Valor 1,0 ponto)**

- A) Dentre os procedimentos adotados no Ensaio Clínico, é informado que, se os participantes não compareceram a uma visita ao local dentro de 2 dias da consulta agendada durante o tratamento, eles não receberam medicação adicional durante o ensaio, mas deram continuidade a todos os outros aspectos do protocolo. Sendo assim, estes participantes foram alocados para o grupo placebo.
- B) Considerando os pressupostos do procedimento Bayesiano, adotado no Ensaio Clínico, é possível inferir que as mudanças comportamentais dos participantes do estudo deram-se unicamente em virtude das diferentes dosagens aplicadas nos subgrupos.
- C) Os participantes eram semelhantes quanto aos dados demográficos e ao uso de drogas no início do estudo.
- D) As alternativas A e C estão corretas.
- E) As alternativas B e C estão corretas.

QUESTÕES DE CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS, CONFORME A LINHA DE PESQUISA INDICADA NO ATO DA INSCRIÇÃO

Questão 03. Com base no artigo Guedes e colaboradores (2021) – *Drug design and repurposing with DockThor-VS web server focusing on SARS-CoV-2 therapeutic targets and their non-synonym variants* – responda as questões abaixo:

3.1 No referido artigo os autores descrevem o princípio do reposicionamento de medicamentos aplicado ao desenvolvimento de novos fármacos. Assinale a alternativa que indica corretamente o conceito e vantagens: **(Valor 1,0 ponto)**

A) O reposicionamento de fármacos é o emprego de um medicamento para o tratamento de uma doença (ou condição médica) diferente daquela para a qual o mesmo foi originalmente desenvolvido e possui como vantagens prescindir dos estudos de fase clínica I a IV.

B) O reposicionamento de fármacos é o emprego de um medicamento para o tratamento de uma doença (ou condição médica) para a qual o mesmo não foi aprovado e possui como vantagens prescindir dos estudos de fase clínica I a IV.

C) O reposicionamento de fármacos é o emprego de um medicamento para o tratamento de uma doença (ou condição médica) similar àquela para a qual o mesmo foi originalmente desenvolvido e possui como vantagens prescindir dos estudos de fase clínica I a IV.

D) O reposicionamento de fármacos é o emprego de um medicamento para o tratamento de uma doença (ou condição médica) genérica àquela para a qual o mesmo foi originalmente desenvolvido e possui como vantagens prescindir dos estudos de fase clínica I a IV.

E) O reposicionamento de fármacos é o emprego de um medicamento de forma livre (sem a necessidade de retenção da receita) para o tratamento de uma doença (ou condição médica) semelhante àquela para a qual o mesmo foi originalmente desenvolvido e possui como vantagens prescindir dos estudos de fase clínica I a IV.

3.2.2. A **Tabela 1**, retirada do referido artigo, apresenta os resultados de Triagem Virtual (Virtual Screening, em inglês). A partir dos dados abaixo assinale qual a ordem dos compostos mais ativos para a Spike e para a Mpro. **(Valor 1,0 ponto)**

Name	# Studies ¹	PLpro	Mpro	RdRp	NendoU	N protein	Spike
Acetylcysteine	5	- 6.13	- 6.28	- 6.48	- 6.32	- 6.28	- 6.74
Amodiaquine	1	- 7.57	- 8.23	- 7.23	- 7.64	- 7.96	- 7.79
Atorvastatin	4	- 7.65	- 8.73	- 7.37	- 6.92	- 7.97	- 8.71
Atovaquone	2	- 7.68	- 8.28	- 7.91	- 8.50	- 8.33	- 8.12
Azithromycin	71	- 7.90	- 7.73	- 7.73	- 7.88	- 7.75	- 8.40
Baricitinib	12	- 7.53	- 7.96	- 6.43	- 8.26	- 7.98	- 7.61
Chloroquine	29	- 7.92	- 8.06	- 7.49	- 7.88	- 8.10	- 7.65
Chlorpromazine	2	- 7.68	- 8.41	- 6.74	- 7.71	- 7.45	- 7.61
Ciclesonide	4	- 8.04	- 8.68	- 7.42	- 8.45	- 8.92	- 8.00
Cobicistat	2	- 8.36	- 9.46	- 8.58	- 8.82	- 9.16	- 9.31

A) Acetylcysteine e Amodiaquine

B) Azithromycin e Atovaquone

C) Acetylcysteine e Atovaquone

D) Amodiaquine e Azithromycin

E) **Azithromycin e Cobicistat**

Questão 04. O artigo de Boozari & Hosseinzadeh (2020) – *Natural products for COVID-19 prevention and treatment regarding to previous coronavirus infections and novel studies* – faz uma revisão sobre a importância da investigação de substâncias ativas isoladas de produtos naturais na prevenção e no tratamento do COVID-19, bem como os seus possíveis alvos moleculares.

4.1 De acordo com os autores: **(Valor 1,5 ponto)**

I. produtos naturais podem inibir diferentes alvos no coronavírus como a glicoproteína S e enzimas cruciais na replicação viral.

II. inibidores do receptor ACE2, o qual se liga à glicoproteína S viral, são candidatos em potencial na terapia contra o COVID-19 e outras infecções causadas por coronavírus.

III. proteases semelhantes a quimotripsina (3CL^{pro}) e a papaína (PL^{pro}) e as helicases estão associadas a replicação viral, portanto, são importantes alvos farmacológicos no coronavírus.

IV. outro alvo importante é a glicoproteína S viral. Essa glicoproteína é responsável pelo reconhecimento e pela fusão com a membrana da célula hospedeira.

A proposição que melhor representa as assertivas corretas é:

A) I, II, III.

B) I, II, IV.

C) II, III, IV.

D) I, II, III, IV.

E) I, III.

4.2 Neste mesmo artigo, Boozari & Hosseinzadeh (2020) demonstram a capacidade de alguns produtos naturais em inibir a enzima viral PL^{pro}. De acordo com os seus conhecimentos sobre a prospecção química e biológica de produtos naturais e após a interpretação dos dados da Tabela 2 abaixo, analise as assertivas: **(Valor 1,5 ponto)**

I. na inibição denominada de competitiva, um inibidor pode se ligar a uma enzima e bloquear a ligação do substrato, por exemplo, ao se ligar ao sítio ativo.

II. a inibição irreversível é caracterizada por uma constante de equilíbrio K_i , a qual é mensurada pela afinidade do inibidor.

III. a bavaquinina, isolada de *Psoralea corylifolia*, apresenta melhor atividade inibidora da PL^{pro} quando comparada às demais moléculas.

IV. substâncias ativas isoladas de *Salvia miltiorriza* apresentam atividade promissora na inibição da PL^{pro}.

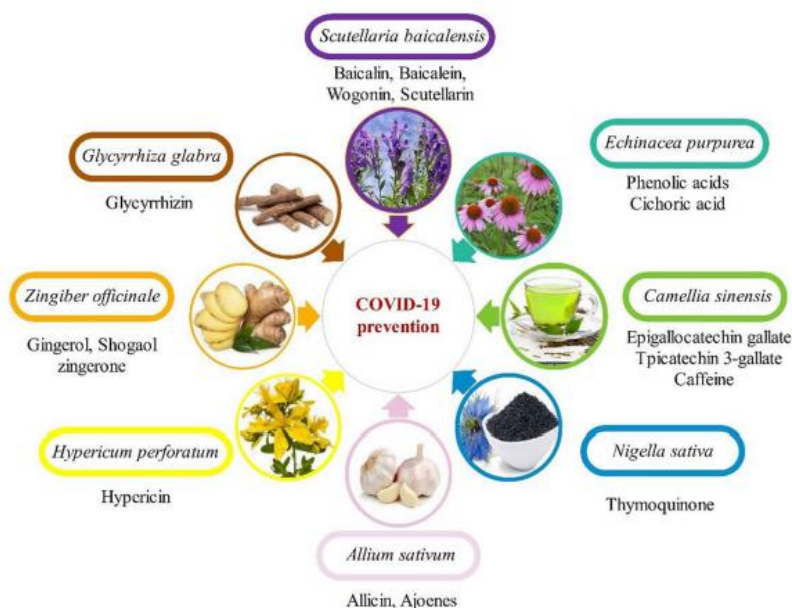
TABLE 2 Natural products with PL^{pro} inhibitory activity

Plant	Active compound	Class of compounds	Additional data	Reference
<i>Salvia miltiorriza</i>	Tanshinone I	Abietane diterpen	IC ₅₀ : 8.8 µM	(Park, Kim, et al., 2012b)
<i>Salvia miltiorriza</i>	Tanshinone IIA	Abietane diterpen	IC ₅₀ : 1.6 µM	(Park, Kim, et al., 2012b)
<i>Salvia miltiorriza</i>	Cryptotanshinone	Abietane diterpen	IC ₅₀ : 0.8 µM	(Park, Kim, et al., 2012b)
<i>Salvia miltiorriza</i>	Dihydrotanshinone I	Abietane diterpen	IC ₅₀ : 4.9 µM	(Park, Kim, et al., 2012b)
<i>Paulownia tomentosa</i>	Tomentin A	Prenylated flavonoids	IC ₅₀ : 6.2 µM competitive inhibitor (K _i : 4.8)	(Cho et al., 2013)
<i>Paulownia tomentosa</i>	Tomentin B	Prenylated flavonoids	IC ₅₀ : 6.1 µM competitive inhibitor (K _i : 3.5)	(Cho et al., 2013)
<i>Paulownia tomentosa</i>	Tomentin C	Prenylated flavonoids	IC ₅₀ : 11.6 µM competitive inhibitor (K _i : 5.0)	(Cho et al., 2013)
<i>Paulownia tomentosa</i>	Tomentin D	Prenylated flavonoids	IC ₅₀ : 12.5 µM competitive inhibitor (K _i : 13.0)	(Cho et al., 2013)
<i>Paulownia tomentosa</i>	Tomentin E	Prenylated flavonoids	IC ₅₀ : 5.0 µM competitive inhibitor (K _i : 3.7)	(Cho et al., 2013)
<i>Paulownia tomentosa</i>	3'-O-methyldiplacol	Prenylated flavonoids	IC ₅₀ : 9.5 µM competitive inhibitor (K _i : 6.6)	(Cho et al., 2013)
<i>Paulownia tomentosa</i>	4'-O-methyldiplacol	Prenylated flavonoids	IC ₅₀ : 9.2 µM competitive inhibitor (K _i : 6.3)	(Cho et al., 2013)
<i>Paulownia tomentosa</i>	3'-O-methyldiplacone	Prenylated flavonoids	IC ₅₀ : 13.2 µM competitive inhibitor (K _i : 7.1)	(Cho et al., 2013)
<i>Paulownia tomentosa</i>	4'-O-methyldiplacone	Prenylated flavonoids	IC ₅₀ : 12.7 µM competitive inhibitor (K _i : 6.9)	(Cho et al., 2013)
<i>Paulownia tomentosa</i>	Mimulone	Prenylated flavonoids	IC ₅₀ : 14.4 µM competitive inhibitor (K _i : 7.8)	(Cho et al., 2013)
<i>Paulownia tomentosa</i>	Diplacone	Prenylated flavonoids	IC ₅₀ : 10.4 µM competitive inhibitor (K _i : 5.1)	(Cho et al., 2013)
<i>Paulownia tomentosa</i>	6-Geranyl-4'-5,7-trihydroxy-3',5'-dimethoxyflavanone	Prenylated flavonoids	IC ₅₀ : 13.9 µM competitive inhibitor (K _i : 8.4)	(Cho et al., 2013)
<i>Ainus japonica</i>	Hirsutenone	Diaryl heptanoid	IC ₅₀ : 4.1 µM	(Park et al., 2012a)
<i>Curcuma longa</i>	Curcumin	Diaryl heptanoid	IC ₅₀ : 5.7 µM	(Park, Jeong, et al., 2012a)
<i>Angelica keiskei</i>	Xanthoangelol E	Alkylated chalcones	IC ₅₀ : 1.2 µM	(Park et al., 2016)
<i>Angelica keiskei</i>	Xanthoangelol F	Alkylated chalcones	IC ₅₀ : 5.6 µM	(Park et al., 2016)
<i>Angelica keiskei</i>	Xanthoangelol	Alkylated chalcones	IC ₅₀ : 11.7 µM	(Park et al., 2016)
<i>Angelica keiskei</i>	Xanthoangelol B	Alkylated chalcones	IC ₅₀ : 11.7 µM	(Park et al., 2016)
<i>Angelica keiskei</i>	Isobavachalcone	Alkylated chalcones	IC ₅₀ : 13.0 µM	(Park et al., 2016)
<i>Psoralea corylifolia</i>	Bavachinin	Prenylated flavonoids	IC ₅₀ : 38.4 µM	(Kim et al., 2014)
<i>Psoralea corylifolia</i>	Corylifol A	Prenylated isoflavonoids	IC ₅₀ : 32.3 µM	(Kim et al., 2014)
<i>Psoralea corylifolia</i>	Isobavachalcone	Alkylated chalcones	IC ₅₀ : 18.3 µM	(Kim et al., 2014)
<i>Psoralea corylifolia</i>	4'-O-methylbavachalcone	Alkylated chalcones	IC ₅₀ : 10.1 µM	(Kim et al., 2014)
<i>Psoralea corylifolia</i>	Neobavaisoflavone	Prenylated isoflavonoids	IC ₅₀ : 18.3 µM	(Kim et al., 2014)
<i>Psoralea corylifolia</i>	Psoralidin	Polyphenols	IC ₅₀ : 4.2 µM	(Kim et al., 2014)

A proposição que melhor representa as assertivas corretas é:

- A) I, II, III.
- B) I, II, IV.
- C) II, IV.
- D) I, IV.**
- E) I, III.

5. Boozari & Hosseinzadeh (2020) revisam ainda sobre as diferentes classes de produtos naturais para o tratamento do COVID-19. Dentre elas: **(Valor 1,0 ponto)**



I. terpenos como a licorina e a emetina apresentam atividades antivirais in vitro.

II. polifenóis como o resveratrol bloqueiam a entrada do vírus na célula hospedeira e previnem a infecção viral nos seus estágios iniciais.

III. a curcumina, além de atividade anti-inflamatória, apresenta atividade antiviral através da inibição da enzima PLpro.

IV. a luteolina, um alcalóide comum em plantas medicinais, interfere na entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira.

A proposição que melhor representa as assertivas corretas é:

A) I, II, III.

B) I, II, IV.

C) II, IV.

D) I, IV.

E) II, III.