



PROCESSO SELETIVO 2023/1 – Edital 117/2022
CURSO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS PPGFARMA/UNEB
PROVA ESCRITA (2ª ETAPA: Prova Escrita)
Data: 20/01/2023

LINHA 01 - PROSPECÇÃO DE FÁRMACOS E RECURSOS NATURAIS.

GABARITO

Leia atentamente as instruções a seguir:

1. A prova escrita que compõe o Processo Seletivo para o Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas do PPGFARMA/UNEB terá duração máxima de 04 (quatro) horas.
2. A prova é composta por questões (objetivas e subjetivas) baseadas nos conteúdos fundamentais dos Conhecimentos Gerais em Ciências Farmacêuticas, indicados pelo PPGFARMA.
3. A prova contém 02 (duas) questões de **Conhecimentos Gerais** em Ciências Farmacêuticas, que deverão ser respondidas por **TODOS** os candidatos às Linhas 01 e 02.
4. A prova contém 05 (cinco) questões de **Conhecimentos Específicos**, conforme a Linha de Pesquisa indicada no ato da inscrição, devendo o candidato **optar** em responder **APENAS** a **03 (três)** das questões específicas propostas.
5. A prova deve ser respondida utilizando caneta preta ou azul. Respostas a lápis ou com grafite não serão contabilizadas.
6. Não serão permitidas consultas.
7. Não será permitido o uso de nenhum aparelho eletrônico durante a prova.
8. Cada candidato receberá a prova, contendo 03 folhas de papel resposta (frente e verso), 02 folhas de papel A4 (para rascunho) e 01 envelope.
9. Não será permitida a solicitação de mais material (papel resposta ou folha A4) durante a prova e todo material recebido deverá ser colocado dentro do envelope, o qual será entregue e grampeado pelo responsável pela aplicação da prova.
10. O candidato deverá colocar o código sorteado no espaço reservado em todas as folhas da prova, além de inserir o mesmo código nas folhas de papel resposta e na folha de papel A4.
11. A localização do nome do candidato em qualquer material recebido será critério suficiente para a desclassificação do candidato.

Sucesso!

PROVA ESCRITA (2ª ETAPA) – Edital 117/2022

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 1. Baseando-se no conteúdo do artigo “Interactions—Principles, Examples and Clinical Consequences. *Dtsch Arztebl Int.*, v. 109, n. 33–34, p. 546–56, 2012.” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Interações Medicamentosas”, responda as questões **1A** e **1B**:

Questão 1A. Segundo o autor, as principais causas de efeitos indesejados de drogas e suas interações são: i) Escolha errada do medicamento; ii) Deixar de levar em conta a função renal; iii) Dosagem errada; iv) Via de administração errada; v) Erros ao tomar o medicamento; e, vi) Erros de transmissão. Selecione uma delas e discuta sobre sua importância clínica, exemplificando sua resposta. (Valor 1,0 ponto)

Questão 1B. Relacione o tipo de interação com o exemplo destacado. (Valor 1,0 ponto/0,25 cada)

(A) Interação Farmacodinâmica

(B) Interação farmacocinética

() A combinação de Enalapril e Amilorida pode aumentar retenção de potássio tão fortemente que ameaça a vida.

() Naproxeno pode reduzir o efeito de redução da pressão arterial do Captopril.

() Alumínio (Al^{3+}) pode formar complexos com tetraciclina ou quinolonas e também reduzir a biodisponibilidade da levotiroxina.

() Um aumento do Ph estomacal produzido pelo Omeprazol interfere na biodisponibilidade do inibidor de protease do HIV, atazanivir.

Questão 2. Baseando-se no conteúdo do artigo “RODRIGUES, D. B. Trust your gut: Bioavailability and bioaccessibility of dietary compounds. *Curr. Res. Nutr. Food Sci.*, v. 5, p. 228–233, 2022.” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Bioacessibilidade de Nutrientes”, responda as questões **2A** e **2B**:

Questão 2A. Julgue as afirmativas abaixo como Verdadeiras (V) ou Falsas (F). (Valor 1,0 ponto/0,25 cada)

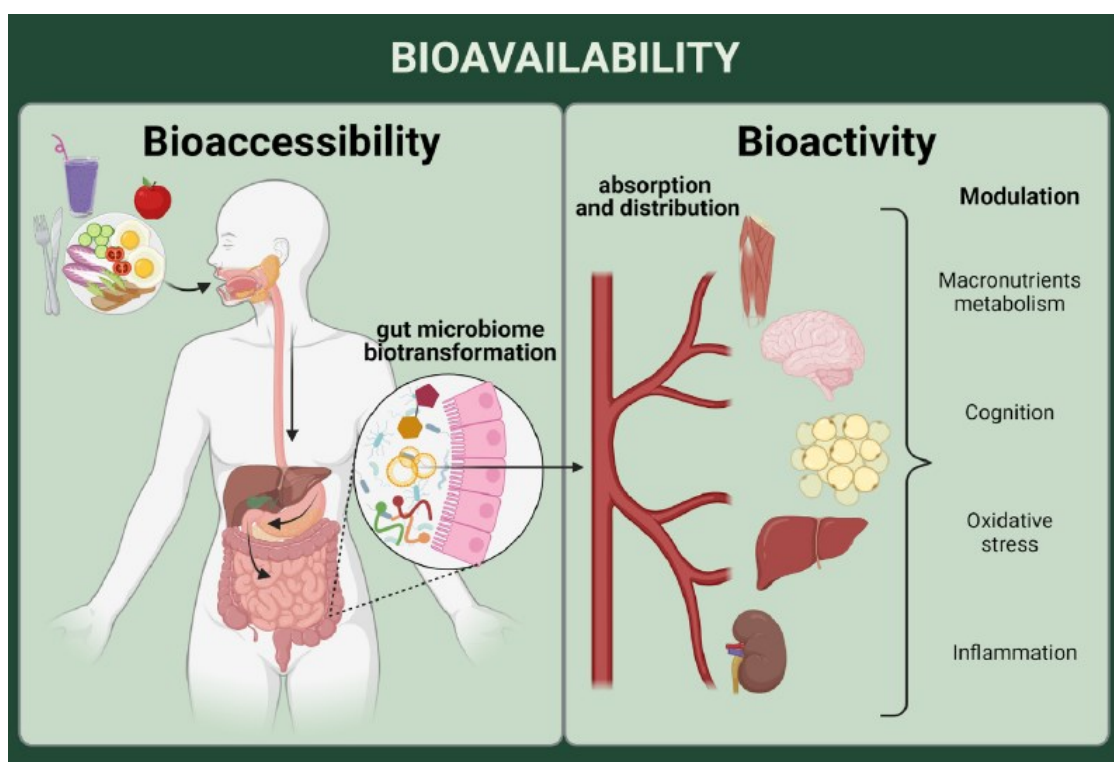
I. () Alterações na função gastrointestinal ao longo do tempo de vida não interferem no desenvolvimento de um modelo in vitro uma vez que estes modelos tendem a comparar a digestão fisiológica humana em relação a um organismo na fase adulta. ()

II. () A microbiota intestinal impactam diretamente na bioacessibilidade de compostos funcionais, uma vez que podem gerar metabólitos específicos através de diferentes rotas de biotransformação. ()

III. () O avanço tecnológico tem proporcionado novas oportunidades para estudar não só a absorção, mas também a distribuição, metabolismo e bioatividade de compostos dietéticos in vitro. Por exemplo, destaca-se o acoplamento de diferentes chips em órgãos e sistemas microfisiológicos, simulando a interface comunicação entre os tecidos de barreira e parenquimatosos e o circulação sistêmica. (V)

IV. () Métodos in vitro simulam a fisiologia condições da digestão, apenas nas fases gástrica e intestinal, pois estas fases são dinâmicas e permitem estudos com variação do pH, gradativamente. (F)

Questão 2B. Os termos bioacessibilidade, bioatividade e biodisponibilidade estão, cada vez mais, sendo discutidos na atualidade, pois estudar a composição de um determinado alimento (ou outra matriz de interesse) não é suficiente para prever seus benefícios à saúde. Com base na Figura abaixo, diferencie estes três termos, exemplificando sua resposta. (Valor 1,0 ponto)



Fonte: BioRender.com; Rodrigues et al. (2022)

PADRÃO DE RESPOSTA: A bioacessibilidade mede a proporção de um composto consumido em uma refeição que é liberado do matriz alimentar durante a digestão no conteúdo luminal e é acessível para absorção no intestino delgado ou biotransformada pela microbiota intestinal. A bioatividade representa a atividade dos compostos absorvidos ou seus metabólitos nas vias metabólicas, resultando em efeitos biológicos no corpo. Por último, a biodisponibilidade refere-se à quantidade de compostos que completa o percurso passando pelo trato digestivo, é absorvida e atinge os tecidos-alvo na forma intacta ou metabolizada para realizar sua bioatividade ou para ser armazenado.

QUESTÕES DE CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS, CONFORME A LINHA DE PESQUISA INDICADA NO ATO DA INSCRIÇÃO, DEVENDO O CANDIDATO OPTAR EM RESPONDER APENAS 03 (TRÊS) DAS QUESTÕES ESPECÍFICAS PROPOSTAS, A SEGUIR!

Questão 3. Baseando-se no conteúdo do artigo “ATANASOV, A. G. et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews*, v. 20, p. 200-216, 2021.” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Emprego de recursos naturais para o desenvolvimento de novas drogas”, responda as questões **3A** e **3B**:

Questão 3A. De acordo com Atanov e colaboradores (2021), as principais limitações associadas à descoberta de novos fármacos baseados em produtos naturais (PN) podem estar relacionadas aos organismos, aos extratos brutos ou aos compostos isolados. Em relação ao extrato bruto, um dos desafios é a presença de produtos naturais já conhecidos nos extratos. Qual a estratégia apontada pelos autores para solucionar esse problema e o que ela representa? (Valor 1,0 ponto)

Resposta: a solução para o problema é o desenvolvimento de métodos de desreplicação que é o processo de reconhecer e excluir de um estudo futuro misturas que contêm compostos bioativos já conhecidos. Estes processos visam maximizar a descoberta de novas moléculas e minimizar a reavaliação de substâncias já reportadas na literatura.

Questão 3B. Segundo os autores, avanços no conhecimento sobre vias biossintéticas para PN e no desenvolvimento de ferramentas para analisar e manipular genomas são mais importantes impulsionadores para a descoberta de novos fármacos baseados em PN. No que se baseiam as abordagens baseadas em mineração de genoma e qual a sua importância na identificação de PN? (Valor 1,0 ponto)

Resposta: São usadas para explorar a capacidade biossintética de microorganismos e dependem da extração de DNA, sequenciamento e análise de bioinformática. São baseadas em pesquisas de genes que provavelmente governam a biossíntese de metabólitos e podem ser usadas para identificar agrupamentos de genes biossintéticos de PN. São ferramentas preditivas para análise de agrupamentos de genes que podem ser aplicadas em combinação com técnicas espectroscópicas para acelerar a identificação de PN e determinar a estereoquímica de metabólitos.

Questão 4. Ainda sobre a temática “Emprego de recursos naturais para o desenvolvimento de novas drogas” e baseando-se no conteúdo do artigo “ATANASOV, A. G. et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews*, v. 20, p. 200-216, 2021.”, responda:

O artigo menciona que PN não modificados geralmente possuem propriedades abaixo do ideal, e análogos com propriedades melhoradas precisam ser obtidos para produzir novos fármacos potenciais. Analise as assertivas sobre as estratégias para obtenção de análogos de PN com propriedades superiores. (Valor 2,0 pontos)

- I. Análogos de PN podem ser obtidos através de semi-síntese usando um PN como ponto de partida para a introdução de modificações químicas.
- II. Devido à sua complexidade estrutural, análogos de PN não podem ser obtidos através da síntese química total seguida de derivatização química.

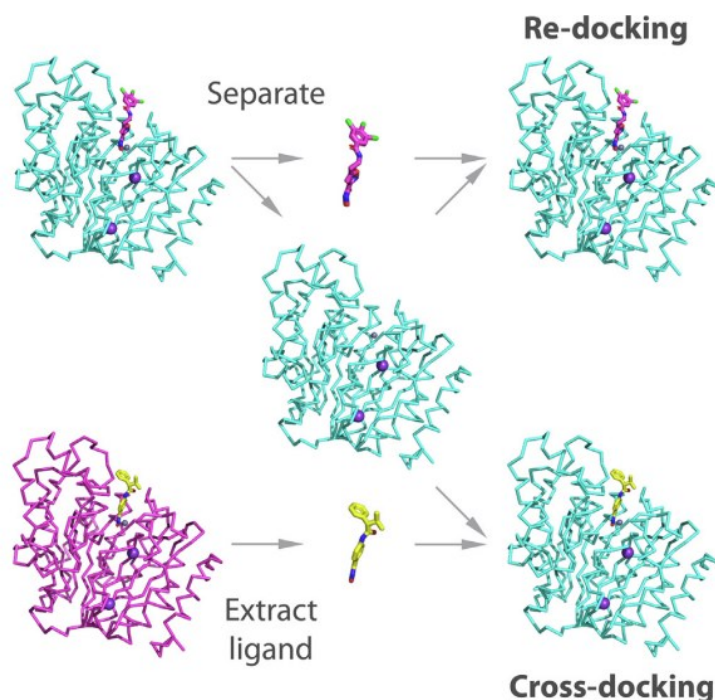
III. A manipulação de vias biossintéticas do organismo produtor pode ser utilizada para obtenção de análogos de PN.

A proposição que melhor representa a(s) assertiva(s) correta(s) é:

- A) Apenas a I é correta
- B) Apenas as I e II são corretas
- C) Apenas as II e III são corretas
- D) Apenas as I e III são corretas**
- E) Todas as assertivas são corretas

Questão 5. Baseando-se no conteúdo do artigo “TEMML, V.; KUTIL, Z. Structure-based molecular modeling in SAR analysis and lead optimization. **Computational and Structural Biotechnology Journal**. v. 19, p. 1431–1444, 2021.” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Métodos in silico aplicados à otimização de candidatos a fármacos”, responda as questões **5A** e **5B**:

Os autores representam o *redocking* e *cross-docking* na Figura abaixo:



Fonte: TEMML; KUTIL (2021)

Questão 5A. A partir do entendimento da Figura acima, qual a definição destes termos? (Valor 1,0 ponto)

Resposta:

Redocking: é o reposicionamento via acoplamento molecular (docking) de um ligante na sua própria estrutura cristalográfica.

Cross-docking: é o posicionamento via acoplamento molecular (docking) de um ligante na estrutura cristalográfica de um mesmo alvo que não seja idêntica àquela na qual o ligante foi cristalizado.

Questão 5B. A partir da Figura acima, como estes podem ser empregados na otimização de protótipos (*hit-to-lead optimization*)? (Valor 1,0 ponto)

Redocking: verifica se os parâmetros de acoplamento (algoritmos de busca e classificação, i.e., tamanho e posição do sítio de interação, número de gerações, mutações, crossover,...) permitem o correto posicionamento do ligante. Este pode ser comparado ao ligante cristalografado via desvio padrão (do inglês, RMSD).

Cross-docking: idem acima. Ademais, um correto posicionamento do ligante em outras estruturas do mesmo alvo permite avaliar seu encaixe induzido (*induced-fit*).

Questão 6. Ainda sobre a temática “Métodos in silico aplicados à otimização de candidatos a fármacos” e baseando-se no conteúdo do artigo “TEMML, V.; KUTIL, Z. Structure-based molecular modeling in SAR analysis and lead optimization. **Computational and Structural Biotechnology Journal**. v. 19, p. 1431–1444, 2021.”, responda:

De acordo com os autores, qual o papel dos métodos computacionais na otimização de protótipos (*hit-to-lead optimization*)? Cite alguns exemplos de classes farmacológicas estudadas com o auxílio dos métodos computacionais. (Valor 2,0 pontos)

Resposta: “esses métodos são uma espada de dois gumes. Por um lado, eles podem economizar muitos recursos e trabalho desnecessário, mas também podem tentar o usuário a simplificar demais os desafios, olhando apenas para o escopo da simulação e não além dela.”... “Os métodos de modelagem molecular estabeleceram um papel de apoio para si mesmos durante a descoberta do hit [4], [5], ainda assim, eles também têm muito a oferecer durante a fase de otimização do hit to lead quando usados pelo usuário instruído”.

Exemplos: Tab. 4 e 6

Questão 7. Ainda sobre a temática “Métodos in silico aplicados à otimização de candidatos a fármacos” e baseando-se no conteúdo do artigo “TEMML, V.; KUTIL, Z. Structure-based molecular modeling in SAR analysis and lead optimization. **Computational and Structural Biotechnology Journal**. v. 19, p. 1431–1444, 2021.”, assinale a alternativa correta quanto as afirmações sobre os métodos computacionais apresentados pelos autores neste artigo: (Valor 2,0 pontos)

- A) O acoplamento (*docking*) é classificado em rígido ou flexível de acordo com a posição do ligante.
- B) A predição das propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e toxicológicas (ADMET) (por exemplo, empregando o SwissADMET) deve ser realizada após as etapas computacionais.
- C) Os modelos farmacofóricos podem ser baseados na estrutura do alvo (*structure-based*) ou do ligante (*ligand-based*) descrevendo suas interações de modo mais específico.
- D) A cristalografia de estruturas apresenta o modelo mais próximo do que encontramos no meio biológico.
- E) Os métodos de Dinâmica Molecular (MD) podem ser empregados para refinar os dados de acoplamento (*docking*) e/ou para determinar o padrão de afinidade de interação entre um alvo e seu(s) ligante(s).