



PROCESSO SELETIVO 2023/2 – Edital 53/2023
CURSO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS PPGFARMA/UNEB
PROVA ESCRITA (2ª ETAPA: Prova Escrita)
Data: 21/07/2023

**LINHA 02 - AVALIAÇÃO DE FÁRMACOS, BIOMARCADORES,
PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS**

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 53/2023

LINHA 02 - AVALIAÇÃO DE FÁRMACOS, BIOMARCADORES, PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS

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 “MANGONI, A. A.; JACKSON, S. H. D. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*, v. 57, n. 1, p. 6-14, 2003” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Farmacocinética e Farmacodinâmica”, julgue as afirmativas abaixo como Verdadeiras (V) ou Falsas (F). (Valor 2,0 pontos/0,25 cada)

I. () Segundo os autores, alterações farmacocinéticas importantes ocorrem com o avanço da idade; dentre as quais incluem-se: redução nos níveis renais e depuração hepática de fármacos; e aumento no volume de distribuição de fármacos **hidrossolúveis**, resultando em prolongamento da meia-vida de eliminação de fármacos. **Falso**

II. () A massa renal diminui e, tanto o fluxo plasmático renal quanto a taxa de filtração glomerular, diminuem com a idade. Apesar do declínio na taxa de filtração glomerular, não há aumento concomitante da creatinina plasmática devido à perda de massa muscular relacionada à idade. Portanto, a creatinina **continua sendo** um indicador confiável da taxa de filtração glomerular no indivíduo idoso. **Falso**

III. () No que se refere ao Sistema gastrointestinal, com o aumento da idade, as principais alterações envolvem a secreção de ácido clorídrico e pepsina, que diminuem em condições basais. Logo, pode ocorrer absorção reduzida de várias substâncias e fármacos; enquanto que a digestão e a motilidade permanecem relativamente inalteradas. **Verdadeiro**

IV. () Mudanças significativas na composição corporal ocorrem com o avanço da idade. Há uma redução progressiva da água corporal total e **aumento** da massa corporal magra, resultando em um acúmulo relativo da gordura corporal, impactando, diretamente na distribuição de fármacos lipossolúveis. **Falso**

V. () O envelhecimento está associado a uma redução no metabolismo de primeira passagem. Logo, a “ativação” de várias “pró-drogas” pode ser retardada ou reduzida com o avanço da idade. **Verdadeiro.**

VI. () Compostos apolares tendem a ser lipossolúveis e, portanto, seus volumes de distribuição (Vd) aumentam com a idade. Com isso, o principal efeito do aumento de Vd é o prolongamento da meia-vida e aumento do **clearance**, como por exemplo, do Diazepam. **Falso**

VII. () Alterações farmacodinâmicas envolvem sensibilidade alterada a várias classes de fármacos. Como por exemplo, citam-se as funções reduzidas dos receptores β -adrenérgicos, observadas tanto com o uso de salbutamol (agonista β_2) quanto o propranolol (antagonista β_2), que apresentam respostas reduzidas com a idade. **Verdadeiro.**

VIII. () O avanço da idade está associado a sensibilidade aumentada ao Sistema Nervoso Central e, com isso, os idosos são **mais resistentes** à sedação ao uso de benzodiazepínicos, como por exemplo a doses e concentrações plasmáticas aumentadas de Diazepam. **Falso.**

Questão 2. Baseando-se no conteúdo do artigo “YOUNG, R. J. et al. The Time and Place for Nature in Drug Discovery. JACS, v. 2, n. 11, p. 2400-2416, 2022” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Os produtos naturais na descoberta de novos fármacos”, responda as questões **2A** e **2B**:

Questão 2A. Baseando-se no conteúdo de Young e colaboradores (2022), explique de forma resumida do que trata as estratégias de Síntese Orientada pela Biologia (do inglês, *Biology-Oriented Synthesis* – BIOS) e Pseudo Produtos Naturais (do inglês, *Pseudo-Natural Products* – PNP), descritas no trabalho.

PADRÃO DE RESPOSTA: A estratégia da BIOS, mencionado no artigo, parte do princípio de que compostos de origem natural apresentam alguns padrões de estrutura química conservados evolutivamente para manter a função biológica de interagir com diversas enzimas. Sintetizar compostos partindo de estruturas com esses padrões estruturais aumenta a chance de obter compostos com atividade biológica medicinal.

A estratégia dos PNP se baseia na recombinação de fragmentos de compostos químicos de origem natural, o composto químico resultante da combinação é considerado um PNP, o que permite a obtenção de coleção de compostos com expressiva variedade estrutural para posterior avaliação da atividade biológica.

Questão 2B. Baseando-se no conteúdo de Young e colaboradores (2022), julgue as afirmativas abaixo como Verdadeiras (V) ou Falsas (F). (Valor 2,0 pontos/0,25 cada)

I. () A partir de 1990, a probabilidade de ocorrência de fármacos orais oriundos de fontes naturais veio diminuindo. **Verdadeiro.**

II. () Analisando a estrutura química de fármacos aprovados ao longo a partir de 1990, se observou uma tendência de **diminuição** do peso molecular, lipofilicidade e número de anéis heterocíclicos aromáticos. **Falso.**

III. () A obtenção de compostos químicos biosintéticos esbarra na velocidade lenta de rotas biosintéticas mediadas por enzimas, cuja solução perpassa na engenharia de enzimas com maior eficiência de síntese. **Verdadeiro.**

IV. () O termo *Drug-like* é utilizado para descrever moléculas **que não seguem** determinadas faixas de valores de propriedades como peso e lipofilicidade molecular. **Falso.**

V. () O Termo *Drug-like* enfrenta questionamentos, uma vez que diferentes alvos farmacológicos e rotas de administração podem requerer combinações distintas de propriedades. **Verdadeiro.**

VI. () O artigo menciona que a síntese de compostos orientada por padrões de estruturas químicas presentes em produtos naturais pode ser uma alternativa eficiente para identificação de compostos bioativos. **Verdadeiro.**

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 “HAMID, A.A.A.; RAHIM, R.; TEO, S.P. Pharmacovigilance and Its Importance for Primary Health Care Professionals. *Korean Journal of Family Medicine*, v. 43, n. 5, p. 290-295, 2022.” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Farmacovigilância”, responda as questões **3A** e **3B**:

Questão 3A. De acordo com as ideias discutidas por Hamid e colaboradores (2022), por que o monitoramento de medicamentos foi especialmente importante durante a pandemia da Doença de Coronavírus 2019 (COVID-19)? (Valor 1,0 ponto)

Resposta: Para determinar a segurança de medicamentos, incluindo novos medicamentos, como remdesivir, ou medicamentos “reaproveitados”, como lopinavir/ritonavir, contra o COVID-19.

Questão 3B. Para Hamid e colaboradores (2022), a notificação espontânea de reações adversas a medicamentos (RAM) tornou-se sistemática, organizado e regulamentada. Entretanto, alguns fatores que podem aumentar o risco de RAM. Quais são estes fatores? Selecione 01 (um) destes fatores e discuta sua importância clínica, exemplificando sua resposta (Valor 1,0 ponto)

Resposta: Fatores que podem aumentar o risco de RAM incluem idade, erro de medicação, polifarmácia, e fatores de risco específicos do paciente, como comorbidades.

Questão 4. Ainda sobre a temática “Farmacovigilância” e baseando-se no conteúdo do artigo “HAMID, A.A.A.; RAHIM, R.; TEO, S.P. Pharmacovigilance and Its Importance for Primary Health Care Professionals. *Korean Journal of Family Medicine*, v. 43, n. 5, p. 290-295, 2022.”, responda as questões **4A** e **4B**:

Questão 4A. A Tabela 1 do texto, intitulada “Classificação das reações adversas a medicamentos” caracteriza e exemplifica alguns efeitos adversos classificados como “Withdrawal” e “Idiosyncratic”. O que isto significa? Discuta sobre sua importância e exemplifique sua resposta. (Valor 1,0 ponto)

Resposta: Abstinência/retirada - Associada à abstinência ou interrupção do medicamento ex.) taquicardia de rebote com interrupção de betabloqueadores / Idiossincrático: Não relacionado a propriedades farmacológicas ex.) Síndrome de Stevens Johnsons com alopurinol.

Questão 4B. O texto traz um breve relato de um caso clínico sobre o uso de anticoagulantes e, ainda, destaca suas repercussões para a Farmacovigilância. Resuma (5 a 10 linhas) os principais impactos clínicos achados, destacados nesta seção intitulada “CASE STUDY”. (Valor 1,0 ponto)

Resposta: ESTUDO DE CASO: Em Brunei Darussalam, o Centro de Monitoramento Nacional de Reações Adversas a Medicamentos formado em 1998 é o Centro Nacional de Farmacovigilância (NPC). Ingressou no Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos em 2005. Diante da necessidade de conhecimento técnico na avaliação de laudos e Relatórios Periódicos de Avaliação Risco-Benefício (PBRER), uma Assessoria de Farmacovigilância Comitê foi estabelecido em 2018. Os membros do comitê têm as seguintes especialidades: geriatria, pediatria, medicina

interna, saúde pública, atenção primária e farmácia. Esta comissão faz recomendações à Autoridade de Controle de Medicamentos sobre assuntos relacionados à segurança dos medicamentos por meio de informações sobre relatórios de RAM, causalidade avaliações, problemas de segurança emergentes identificados em outros países, e avaliações dos PBRER. A Tabela 2 ilustra exemplos de segurança potencial questões recebidas de relatórios estrangeiros e autoridades reguladoras entre julho de 2019 e junho de 2020). Entre julho de 2019 e junho de 2020, o NPC recebeu um relatório de RAM de um paciente que sofreu sangramento intracraniano durante o uso de dabigatrana, o que demonstrou a importância da avaliação da causalidade. Anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K para pacientes com fibrilação atrial (para reduzir o risco de acidente vascular cerebral embólico) causa menos sangramento intracraniano em comparação com a varfarina). Uma revisão dos registros clínicos do paciente revelou que o paciente tinha história de angiopatia amiloide cerebral. Isso significava que o paciente não era clinicamente elegível para iniciar terapia antiplaquetária ou terapia anticoagulante, então esta complicação não foi causada pelo medicamento sozinho.

Há uma necessidade de melhorar as habilidades técnicas do pessoal para vacinação E vigilância de segurança. Assim, em colaboração com a OMS como parte do a implementação do Plano de Ação Global para Vacinas, um treinamento Workshop sobre Farmacovigilância de Vacinas e Segurança Imunológica foi realizado no Ministério da Saúde, Brunei Darussalam em 2019. Isso foi oportuno devido à necessidade de monitorar RAM após o uso off-label de medicamentos para o tratamento da COVID-19 e a implementação global de vacinas COVID-19 para conter a pandemia.

Obs: Os anticoagulantes orais (NOACs) não antagonistas da vitamina K incluem dabigatrana, que inibe a trombina, e apixabana, betrixaban, edoxabana e rivaroxabana, que inibem o fator Xa.

Questão 5. Baseando-se no conteúdo do artigo “BLESSY, M. et al. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs—A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, v. 4, n. 3, p. 159-165, 2014.” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Estabilidade e degradação de fármacos”, responda: (Valor 2,0 pontos)

O nifedipino ($C_{17}H_{18}N_2O_6$) é um bloqueador dos canais de cálcio, amplamente empregado no controle da hipertensão arterial. Segundo a Farmacopeia Brasileira (6ª edição, 2019) se caracteriza fisicamente como cristais amarelos e insípidos, possui uma faixa de fusão 171 °C a 175 °C e, é praticamente insolúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico. A exposição ao ambiente pode representar grande problema para a estabilidade deste fármaco. Uma alternativa viável para a proteção do fármaco se refere a precauções no manuseio da matéria-prima e produtos; uso de uma embalagem opaca ou âmbar; revestimentos ou embalagens secundárias; e, ainda, o encapsulamento à base de gelatina, polímeros e ciclodextrinas. Com base nestas informações e no conteúdo do “protocolo geral de condições de degradação usado para substância medicamentosa e produto farmacêutico” proposto pelos autores, quais seriam as condições de estresse usadas para a degradação do nifedipino e de seu produto farmacêutico (cápsulas)? Selecione 01 (um) destes processos e discuta sobre sua importância para o controle de qualidade de fármacos e medicamentos (texto entre 7 a 15 linhas).

Resposta:

Nifedipina – Fotolítico; Térmico; Térmico/Umidade

Cápsulas de Nifedipina – Fotolítico; Térmico; Térmico/Umidade e Oxidativo.

Processo - Livre

Questão 6. Baseando-se no conteúdo do artigo “BLESSY, M. et al. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs—A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, v. 4, n. 3, p. 159-165, 2014.” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Estabilidade e degradação de fármacos”, responda: (Valor 2,0 pontos)

A Hidroquinona, também chamada benzeno-1,4-diol, 1-4 dihidroxibenzeno ou ainda quinol, é um composto orgânico aromático o qual é um tipo de fenol, tendo a fórmula química $C_6H_4(OH)_2$. Sua estrutura química tem dois grupos hidroxila ligados a um anel benzênico na posição para. Geralmente, esta substância é usada na produção de cremes indicado clareamento gradual melasmas ou cloasmas, melanose solar, hiperpigmentação cutânea por produção excessiva de melanina. Recomenda-se a conservação do produto, que pode mudar de coloração com o tempo, em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C a 30°C), bem como proteção da luz (evitar exposição ao sol enquanto estiver fazendo uso de hidroquinona creme) e da umidade. Dentre as “Condições de degradação” destacadas pelos autores no artigo, qual(is) a(s) mais recomendada(s) para um estudo da estabilidade deste tipo de produto?

Resposta: Condições hidrolíticas (dependendo do teor de água do produto); Condições de oxidação (mais importante); Condições fotolíticas; e, Condições térmicas

Questão 7. Baseando-se no conteúdo do artigo “BLESSY, M. et al. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs—A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, v. 4, n. 3, p. 159-165, 2014.” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Estabilidade e degradação de fármacos”, responda as questões **7A** e **7B**, a partir do enunciado a seguir:

Um método indicador de estabilidade (MIE) é um procedimento analítico usado para quantificar a diminuição na quantidade do ingrediente farmacêutico ativo (IFA) em um medicamento devido à degradação. De acordo com um documento de orientação da *Food and Drug Administration* (FDA) [e, também da Resolução da Diretoria Colegiada, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no. 53, de 4 de dezembro de 2015], um método de indicação de estabilidade é um procedimento analítico quantitativo validado que pode ser usado para detectar como a estabilidade das substâncias medicamentosas e dos produtos farmacêuticos muda com o tempo. Com base nesta temática e nas informações contidas no artigo, responda:

Questão 7A. Para Blessy e colaboradores (2022), antes de iniciar o desenvolvimento do método, várias propriedades físico-químicas devem ser estudadas e conhecidas, pois estabelecem as bases para o desenvolvimento do método. Indique e justifique o conhecimento de 03 (três) propriedades físico-químicas importantes para esta etapa. (Valor 1,5 pontos)

Resposta: Valor de pKa, log P, solubilidade e absorção máxima do fármaco devem ser conhecidas, pois estabelecem as bases para o desenvolvimento do método HPLC. Log P e solubilidade ajudam a selecionar a fase móvel e o solvente da amostra, enquanto o valor de pKa ajuda a determinar o pH da fase móvel

Questão 7B. De acordo com as recomendações de Blessy e colaboradores (2022), indique 02 (duas) técnicas analíticas úteis na identificação e caracterização dos produtos de degradação. (Valor 0,5 pontos)

Resposta: Métodos convencionais (por exemplo, cromatografia em coluna) ou técnicas hífenizadas (por exemplo, LC-MS, LC-ressonância magnética nuclear (RMN)).