DCV - CAMPUS I
Departamento de Ciências da Vida

UNEB
UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA

PPGFARMA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PROCESSO SELETIVO 2024/1 – Edital 127/2023
CURSO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS PPGFARMA/UNEB
PROVA ESCRITA (2ª ETAPA: Prova Escrita)
Data: 26/02/2024

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 127/2023

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 "DORNAS, W. C.; OLIVEIRA, T. T.; RODRIGUES-DAS-DORES, R. G.; SANTOS, A. F.; NAGEM, T. J. Flavonóides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 28, n.3, p. 241- 249, 2007" e nos seus conhecimentos sobre a temática "Potencial terapêutico dos produtos naturais", responda:

Os flavonóides são polifenóis produzidos através da via dos fenilpropanóides e do acetato, que são precursores de diversas outras substâncias, como aminoácidos alifáticos, terpenóides, ácidos graxos dentre outros compostos. Desempenham papéis importantes no crescimento, desenvolvimento e defesa das plantas contra patógenos. Podem ser encontrados na maioria das partes das plantas, como sementes, frutas, cascas, raízes, folhas e flores. Os flavonóides são subdivididos em diferentes classes: Flavonas, flavonóis, chalconas, auronas, flavanonas, flavanas, antocianidinas, leucoantocianidinas, proantocianidinas, isoflavonas e neoflavonóides. Nos últimos anos, estudos vêm demonstrando o potencial antioxidante de muitos destes flavonóides, dentre outros efeitos farmacológicos (Dornas *et al*., 2007).

Explique sucintamente (**até 25 linhas**) quais características da estrutura química são determinantes para a capacidade antioxidante de compostos fenólicos como flavonóides, quais os seus efeitos antioxidantes em doenças crônico-degenerativa e como deve ser o direcionamento dos estudos quanto a utilização destes como fármaco disponível no mercado? (Valor: 2,0 pontos)

PADRÃO DE RESPOSTA: O potencial antioxidante dos compostos fenólicos, como os flavonoides, é determinado pela sua estrutura química. Especificamente, as hidroxilas presentes nesses compostos podem doar elétrons e contribuir para a deslocalização no sistema aromático. Outro determinante estrutural importante é a capacidade antioxidante de flavonóides atribuídas às hidroxilas em C4 e C3, que atuariam no aumento do potencial antioxidante.

Os flavonóides têm sido extensivamente estudados por seus potenciais efeitos benéficos na prevenção e tratamento de doenças crônico-degenerativas, como doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e doenças neurodegenerativas. Essas doenças são caracterizadas por inflamação crônica e acúmulo de danos oxidativos nas células. Ou seja, os radicais livres, que são moléculas instáveis e reativas, podem contribuir para o desenvolvimento de tais doenças, danificando as células e promovendo processos inflamatórios. Logo, os flavonoides, por terem propriedades antioxidantes, são capazes de neutralizar os radicais livres que causam danos oxidativos às células, reduzindo assim, o estresse oxidativo e a inflamação, que estão envolvidos no desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas.

A utilização de flavonóides como novo fármaco disponível no mercado requer estudos que comprovem sua eficiência e segurança, com foco em possíveis efeitos adversos, biodisponibilidade, caracterizações das propriedades individuais e dosagens necessárias. É importante também realizar estudos que englobem o isolamento, identificação e caracterização dos flavonóides e fitofármacos, visando contribuir para a saúde.

Questão 2. Baseando-se no conteúdo do artigo "GIZEM, K.; ZINNET S. A.; LESZEK W.; MARTIN. C. M. A year in pharmacology: new drugs approved by the US Food and Drug Administration in 2022. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 396, p. 1619–1632, 2023" e nos seus conhecimentos sobre a temática "Farmacologia e novos fármacos", responda:

Questão 2A. As inovações na indústria farmacêutica "durante" e no "pós-pandemia" do Novo Coronavírus e da Doença do Coronavírus (COVID-19), fez (e ainda faz) com que o setor passe por uma verdadeira revolução após os esforços pelo desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 e a maior demanda por medicamentos voltados para tratamentos, qualidade de vida e bem-estar. Neste contexto, os autores do artigo atribuem a esses novos medicamentos, três níveis de inovação. Quais são estes níveis? Selecione um deles e discuta sua importância para a saúde, exemplificando (com um fármaco) sua resposta. (Valor: 0,5 pontos)

PADRÃO DE RESPOSTA: primeiro medicamento contra uma doença ("primeiro em indicação") / primeiro medicamento usando um novo mecanismo molecular ("primeiro da classe") / "próximo da classe", ou seja, um medicamento que usa um mecanismo já explorado mecanismo molecular.

Questão 2B. Os autores, durante todo o texto do artigo, indicam a expressão "orphan drug". Qual sua concepção sobre este termo, nas áreas das Ciências Farmacêuticas e da Saúde? (Valor: 0,5 pontos)

PADRÃO DE RESPOSTA: Conforme definido por lei, os medicamentos órfãos são, em geral, medicamentos (incluindo produtos biológicos) destinados a pessoas com doenças raras, ou seja, doenças que afetam menos de 200.000 pessoas nos Estados Unidos. Se, no entanto, o medicamento for uma vacina, um medicamento para diagnóstico ou um medicamento preventivo, então a designação de órfão é possível se o medicamento for administrado nos Estados Unidos a menos de 200.000 por ano. Além disso, se for para tratar uma doença que afeta um maior número de pessoas, então um medicamento pode ainda ser designado como órfão em certas situações em que não há expectativa razoável de que os custos de investigação e desenvolvimento do medicamento para um medicamento específico indicação pode ser recuperada pelas vendas nos Estados Unidos.

Questão 2C. O texto do artigo está subdividido em subseções clínicas, por exemplo: Oncologia, hematologia, Neurologia, dentre outras. Selecione uma dessas subseções e discorra (entre 10 e 15 linhas) sobre a temática do artigo e sua importância para a Farmacologia, Ciências Farmacêuticas e Saúde, a partir dos novos medicamentos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2022. (Valor: 1,0 ponto)

PADRÃO DE RESPOSTA: LIVRE

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

Questão 3. Baseando-se no conteúdo do artigo "YEU-CHAI, J.; CHI YAN, L.; HSI-LAN, H. Comparison of Severity of Genitourinary Syndrome of Menopause Symptoms After Carbon Dioxide Laser vs Vaginal Estrogen Therapy A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 9, 2022." e nos seus conhecimentos sobre a temática "Biomarcadores laboratoriais", responda:

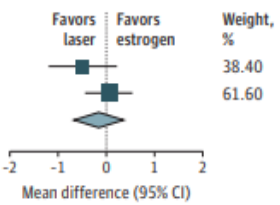
A partir da análise dos dados apresentados no estudo de Jang e colaboradores (2022) e na figura abaixo proposta pelos autores, qual seria a melhor estratégia terapêutica para a Síndrome Genitourinária da Menopausa? (Valor: 2,0 pontos)

Figure 3. Mean Difference in Genitourinary Syndrome of Menopause Scores Between Laser-Treated and Estrogen-Treated Groups

A VAS

Study	Laser No.	Laser Mean (SD)	Estrogen No.	Estrogen Mean (SD)	Mean difference (95% CI)	Weight, %
Cruz et al,[17] 2018	15	-4.7 (4.0)	15	-3.0 (2.9)	-0.49 (-1.20 to 0.22)	38.40
Paraiso et al,[9] 2020	30	-3.0 (3.1)	32	-3.2 (2.8)	0.05 (-0.44 to 0.54)	61.60
Overall					-0.16 (-0.67 to 0.36)	

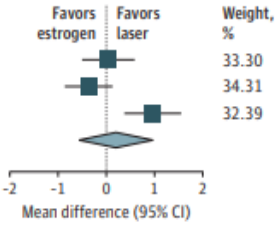
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.05$; $I^2 = 33.31\%$; $H^2 = 1.50$
Test of $\theta_i = \theta_j$: $Q(1) = 1.50$; $P = .22$
Test of $\theta = 0$: $z = -0.60$; $P = .55$



B VHI

Study	Laser No.	Laser Mean (SD)	Estrogen No.	Estrogen Mean (SD)	Mean difference (95% CI)	Weight, %
Eftekhar et al,[13] 2020	25	3.2 (3.5)	25	3.0 (5.5)	0.04 (-0.50 to 0.59)	33.30
Paraiso et al,[9] 2020	30	0.9 (0.7)	32	1.2 (0.9)	-0.37 (-0.86 to 0.13)	34.31
Politano et al,[27] 2018	24	9.4 (3.4)	24	5.9 (3.7)	0.96 (0.37 to 1.55)	32.39
Overall					0.20 (-0.56 to 0.97)	

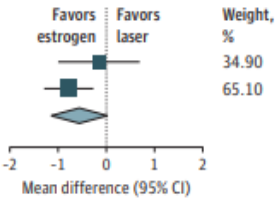
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.38$; $I^2 = 83.25\%$; $H^2 = 5.97$
Test of $\theta_i = \theta_j$: $Q(2) = 11.63$; $P = .00$
Test of $\theta = 0$: $z = 0.51$; $P = .61$



C VMI

Study	Laser No.	Laser Mean (SD)	Estrogen No.	Estrogen Mean (SD)	Mean difference (95% CI)	Weight, %
Cruz et al,[17] 2018	11	16.1 (33.7)	9	21.3 (30.9)	-0.15 (-1.00 to 0.69)	34.90
Paraiso et al,[9] 2020	30	3.9 (30.6)	32	25.0 (22.6)	-0.78 (-1.29 to -0.27)	65.10
Overall					-0.56 (-1.14 to 0.02)	

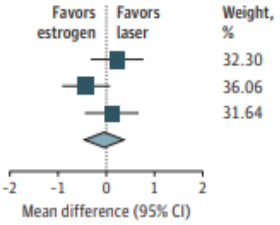
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.07$; $I^2 = 35.07\%$; $H^2 = 1.54$
Test of $\theta_i = \theta_j$: $Q(1) = 1.54$; $P = .21$
Test of $\theta = 0$: $z = -1.88$; $P = .06$



D FSFI

Study	Laser No.	Laser Mean (SD)	Estrogen No.	Estrogen Mean (SD)	Mean difference (95% CI)	Weight, %
Eftekhar et al,[13] 2020	25	6.0 (8.1)	25	4.2 (7.6)	0.22 (-0.32 to 0.77)	32.30
Paraiso et al,[9] 2020	30	1.7 (6.7)	32	4.9 (8.3)	-0.42 (-0.91 to 0.08)	36.06
Politano et al,[27] 2018	24	3.0 (8.9)	24	2.0 (7.7)	0.11 (-0.44 to 0.67)	31.64
Overall					-0.04 (-0.45 to 0.36)	

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.05$; $I^2 = 41.60\%$; $H^2 = 1.71$
Test of $\theta_i = \theta_j$: $Q(2) = 3.39$; $P = .18$
Test of $\theta = 0$: $z = -0.21$; $P = .84$



Mean difference in Vaginal Analog Scale (VAS) (A), Vaginal Health Index (VHI) (B), Vaginal Maturation Index (VMI), and Female Sexual Function Index (FSFI) scores between laser-treated and estrogen-treated groups.

JAMA Network Open. 2022;5(9):e2232563. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.32563 September 21, 2022 7/11

Fonte: YEU-CHAI; CHI YAN; HSI-LAN, 2022

PADRÃO DE RESPOSTA: Essa revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados evidenciou que o tratamento vaginal com laser está associado a um desfecho favorável para os sintomas geniturinários tão quanto o tratamento hormonal estrogênico.

Questão 4. Baseando-se no conteúdo do artigo "YEU-CHAI, J.; CHI YAN, L.; HSI-LAN, H. Comparison of Severity of Genitourinary Syndrome of Menopause Symptoms After Carbon Dioxide Laser vs Vaginal Estrogen Therapy A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 9, 2022." e nos seus conhecimentos sobre a temática "Biomarcadores laboratoriais", responda:

As limitações de um estudo normalmente estão incluídas nos artigos científicos em consonância com as possíveis razões. Esse entendimento se torna fundamental para os desenhos e perspectivas de outros estudos dentro de determinada linha de pesquisa. Apresente duas limitações inerentes ao estudo de Jang e colaboradores (2022) e seus potenciais impactos sobre os resultados da pesquisa. (Valor: 2,0 pontos)

PADRÃO DE RESPOSTA:
Primeira, os estudos incluídos acompanharam os pacientes por até 6 meses o que dificulta a interpretação dos resultados em longo prazo e com segurança.
Segunda, embora outros resultados no presente estudo tenham mostrado heterogeneidade moderada, a elevada heterogeneidade no resultado do VHI limita a interpretação das nossas estimativas.
Terceira, é possível que os cuidados pós-tratamento recebidos pelos pacientes em cada grupo tenham variado, a maioria dos estudos incluídos não eram cegos.
Quarta, os escores do VMI no estudo de Paraiso e colaboradores estavam disponíveis apenas para 55% dos participantes.
Quinta, o relato dos dados dos resultados foi inconsistente nos ensaios incluídos; portanto, os resultados podem estar sujeitos a viés seletivo de relato.
Sexta, os resultados precisam ser interpretados com cautela porque a não inferioridade e a equivalência não foram testadas na análise atual.
Sétima, dada a ausência de dados a nível individual, não é possível avaliar as características iniciais e análises padronizadas entre os estudos.

Questão 5. Baseando-se no conteúdo do artigo "LOFTUS Jr, E. V.; PANÉS, J.; LACERDA, A. P.; PEYRIN-BIROULET, L.; D'HAENS, G.; PANACCIONE, R.; REINISCH, W.; LOUIS, E.; CHEN, M.; NAKASE, H.; BEGUN J, BOLAND BS, PHILLIPS C, MOHAMED MF, LIU J, GENG Z, FENG T, DUBCENCO E, COLOMBEL, J.F. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. **N Engl J Med**., v. 388, n. 21, p. 1966-1980, 2023." e nos seus conhecimentos sobre a temática "Pesquisa Clínica", responda:

Como você definiria os estudos U-EXCEL e U-EXCEED do ponto de vista metodológico? Qual a diferença nos critérios de inclusão entre U-EXCEL e U-EXCEED? E, qual(is) o possível(is) impacto(s) nos resultados? Justifique sua resposta. (Valor: 2,0 pontos)

PADRÃO DE RESPOSTA: "ensaio clínico randomizado controlado duplo cego". No cegamento, os envolvidos não conhecem em que grupo, controle e experimental foi realizada a intervenção. Detalhes da pesquisa ficam no anonimato de maneira a evitar tendências. Pode-se classificar o cegamento nos estudos em mono-cego, duplo-cego e triplo-cego. O U-excel incluiu pacientes falhados de terapia convencional e de terapia biologica e o U-exceed apenas falhados de terapia

biológica. Desta forma, os pacientes do U-exceed são caracteristicamente mais refratários e podem ter um percentual de resposta menor que o U- excel.

Questão 6. Baseando-se no conteúdo do artigo "LOFTUS Jr, E. V.; PANÉS, J.; LACERDA, A. P.; PEYRIN-BIROULET, L.; D'HAENS, G.; PANACCIONE, R.; REINISCH, W.; LOUIS, E.; CHEN, M.; NAKASE, H.; BEGUN J, BOLAND BS, PHILLIPS C, MOHAMED MF, LIU J, GENG Z, FENG T, DUBCENCO E, COLOMBEL, J.F. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. **N Engl J Med**., v. 388, n. 21, p. 1966-1980, 2023." e nos seus conhecimentos sobre a temática "Pesquisa Clínica", responda:

Questão 6A. Com relação aos estudos U - EXCEED, U- EXCEL e U-ENDURE, assinale a alternativa **incorreta**: (Valor: 1,0 ponto)

A) A dose de indução utilizada foi 45 mg/dia e de manutenção 15 ou 30 mg/dia
B) Trata-se de ensaio clínico randomizado e controlado.
C) Avalia resposta ao upadacitinibe comparado com placebo em pacientes com doença de Crohn moderada a grave.
D) U-EXCEED e U-EXCEL são estudos de indução e U-ENDURE de manutenção da remissão em pacientes com doença de Crohn moderada a grave.
E) O objetivo secundário foi remissão clínica e resposta endoscópica.

Questão 6B. Assinale a diferença entre os critérios de inclusão dos estudos U-EXCEL e U-EXCEED: (Valor: 1,0 ponto)

A) Uso de corticoide na seleção.
B) Faixa etária.
C) Histórico de refratariedade à terapia biológica.
D) Histórico de refratariedade à terapia convencional.
E) Não houve diferenças nos critérios de inclusão.

Questão 7. Baseando-se no conteúdo do artigo "LOFTUS Jr, E. V.; PANÉS, J.; LACERDA, A. P.; PEYRIN-BIROULET, L.; D'HAENS, G.; PANACCIONE, R.; REINISCH, W.; LOUIS, E.; CHEN, M.; NAKASE, H.; BEGUN J, BOLAND BS, PHILLIPS C, MOHAMED MF, LIU J, GENG Z, FENG T, DUBCENCO E, COLOMBEL, J.F. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. **N Engl J Med**., v. 388, n. 21, p. 1966-1980, 2023." e nos seus conhecimentos sobre a temática "Pesquisa Clínica", responda:

Questão 7A. Em relação aos resultados observados nos estudos U-EXCEL, U-EXCEED e U-EXTEND assinale a alternativa **incorreta**: (Valor: 1,0 ponto)

A) Não foi observada diferença quanto à taxa de hospitalização entre os grupos.
B) O upadacitinibe atingiu o objetivo primário nos 3 estudos.
C) Ocorreu a mesma frequência de herpes zoster nos participantes que usaram upadacitinibe ou placebo.
D) Não houve casos de tuberculose na população do estudo.
E) Os resultados no estudo U-EXCEL foram ligeiramente superiores, o que poderia ser esperado pela diferença nos critérios de inclusão.

Questão 7B. Ainda baseada nos estudos U-EXCEL, U-EXCEED e U-EXTEND, em relação à segurança podemos afirmar: (Valor: 1,0 ponto)

A) O período do estudo é curto para melhor definição de aspectos de segurança de um novo fármaco.
B) Os dados de segurança sugerem risco cardiovascular.
C) No grupo que usou 30 mg de upadacitinibe na manutenção foram mais frequentes alterações hepáticas, neutropenia e elevação de CK.
D) Os casos de herpes zoster contraindicam o tratamento.
E) O acompanhamento pelo período de mais 5 anos do estudo não irá acrescentar dados no aspecto de segurança do fármaco.