



PROCESSO SELETIVO 2025/1 – Edital 114/2024
CURSO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS PPGFARMA/UNEB
PROVA ESCRITA (2ª ETAPA: Prova Escrita)
Data: 28/01/2025

LINHA 01
PROSPECÇÃO DE FÁRMACOS E RECURSOS NATURAIS

GABARITOS

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 01 (uma) questão composta por 10 (dez) tópicos de **Conhecimentos Gerais** em Ciências Farmacêuticas, que deverão ser respondidas por **TODOS** os candidatos às Linhas 01 e 02.
4. A prova contém 04 (quatro) 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 02 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 114/2024

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. Baseando-se no conteúdo do artigo “SUNA, D., GAOA, W., HUA, H., ZHOU, S. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharmaceutica Sinica B.* v. 7 n. 12 p. 2022” e nos seus conhecimentos sobre a temática “**Fatores moleculares relacionados a estudos clínicos**”, julgue as afirmativas a seguir como Verdadeiras (V) ou Falsas (F): (VALOR 2,0 PONTOS / 0,2 CADA)

1. A maioria das falhas clínicas no desenvolvimento de medicamentos está atribuída a falta de eficácia clínica das substâncias testadas.
2. A validação de alvos farmacológicos é uma das poucas etapas que não geram preocupação no processo de desenvolvimento de novos medicamentos, uma vez que os modelos animais e humanos não apresentam discrepância em relação a importância de receptores e enzimas para a progressão das doenças.
3. O planejamento de fármacos é desafiador uma vez que a atividade farmacológica pretendida pode não ocorrer apenas da inibição ou modulação de uma única estrutura ou alvo farmacológico, mas sim da combinação da modulação de alvos que em conjunto resultam na atividade terapêutica.
4. A preocupação com a toxicidade de novos fármacos vem diminuindo sendo esse aspecto considerado pouco relevante, dando espaço e priorização de outras questões dentro do processo de desenvolvimento de novos fármacos.
5. A falha clínica de candidatos a novos medicamentos tem parte das razões em decorrência a propriedades relacionadas a biodisponibilidade, meia-vida e depuração das substâncias em teste. Tais características interferem na principalmente na farmacocinética do composto.
6. Um aspecto que precisa ser melhor considerado no processo de desenvolvimento de novos medicamentos consiste na seletividade tecido dirigida da substância.
7. Uma molécula que se encontra livre no plasma (sem ligação a proteínas plasmática) sempre será distribuída uniformemente por todos os tecidos, uma vez que a sua permeação por esses será homogênea.

8. O processo atual de desenvolvimento de fármacos tem grande foco na relação entre estrutura e atividade para proporcionar afinidade da substância em teste frente ao alvo farmacológico, resultando em maior potência da sua ação biológica frente a esse alvo.
9. O desenvolvimento de fármacos antitumorais é um exemplo em que a exposição da molécula de forma efetiva sobre o tecido afetado explica o resultado clínico. Ou seja, a relação entre distribuição do fármaco em tecidos saudios e tecidos afetados é um ponto que precisa ser priorizado no planejamento de desses fármacos.
10. Estudos da relação estrutura-atividade do tecido é uma abordagem que estuda as modificações da estrutura química de candidatos a fármacos que alteram a exposição/seletividade do medicamento em tecidos alvo da doença versus tecidos saudáveis.

Resposta: 1. V / 2. F / 3. V / 4. F / 5. V / 6. V / 7. F / 8. V / 9. V / 10. V

Questão 02 . Baseando-se no conteúdo do artigo “ROBERTS, A. G.; GIBBS, M. E. Mechanisms and the clinical relevance of complex drug–drug interactions. **Clinical Pharmacology: Advances and Applications**, v. 10, p. 123-134, 2018” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Interações medicamentosas”, julgue as afirmativas a seguir como Verdadeiras (V) ou Falsas (F): (VALOR 2,0 PONTOS / 0,2 CADA)

1. Existem muitos transportadores de fármacos nas superfícies da membrana dos enterócitos. Dentre os quais se destacam Pgp e BCRP, fazem parte da superfamília de transportadores do ATP-Binding Cassette (ABC) e funcionam por meio do efluxo de fármacos do lúmen intestinal para o citosol.
2. A distribuição pode ocorrer por difusão passiva e transporte mediado por proteínas de membrana. Dentre os principais parâmetros farmacocinéticos alterados, destaca-se o volume aparente de distribuição (Vd), envolvido na distribuição de medicamentos em graus variados para os tecidos do corpo.
3. Dentre diversas barreiras de membrana do organismo, as barreiras hematoencefálica e placentária. A taxa/velocidade na qual um fármaco se difunde passivamente através destas barreiras depende de sua lipofilicidade, características dos doadores/aceptores de hidrogênio e do tamanho do fármaco.
4. A distribuição de medicamentos através da placenta é regulada por enzimas metabolizadoras de medicamentos de fase II (nível mais elevado de expressão de mRNA na placenta) e transportadores dentro do sinciotrofoblasto. Fármacos como a metadona e a betametasona podem inibir estas enzimas e interferir na distribuição de fármacos.

5. Enquanto os Citocromos intestinais P450 (CYPs) intestinais afetam a absorção do fármaco, os CYPs hepáticos afetam a eliminação do fármaco. CYPs dominam as enzimas metabolizadoras de medicamentos de fase I, enquanto as UDP glucuronosil transferases (UGTs) e sulfotransferases (SULTs) dominam as enzimas metabolizadoras de medicamentos de fase II.

6. A excreção renal de fármacos é mediada principalmente por transportadores de fármacos dentro das células tubulares renais (CTR) do túbulo contorcido proximal encontrado no néfron. A digoxina, um fármaco de elevado índice terapêutico e excretado principalmente pelos rins através da Pgp, pode apresentar interações medicamentosas com as estatinas, paclitaxel e, principalmente, com a rifampicina.

7. A família de transportadores aniônicos orgânicos (OATs) é responsável pelo transporte de medicamentos aniônicos, incluindo diuréticos, antivirais e antibióticos por carboxilatos. Por exemplo, quando o transporte de furosemida por OAT1 e OAT3 é inibido pela probenecida, há reduções significativas na área de concentração sob a curva (AUC) da furosemida e aumento em seu clearance.

8. Os fármacos podem induzir uma resposta farmacodinâmica interagindo com receptores de proteínas, no sistema de segundos mensageiros e enzimas. Portanto, interações farmacodinâmicas ocorrem quando um medicamento coadministrado altera o efeito de outro medicamento fora de seus efeitos farmacocinéticos, interagindo de forma antagônica ou sinergicamente.

9. Exemplos de interações sinérgicas podem ser ilustrados com a combinação de “difenidramina e etanol” e “tramadol e paracetamol”, pois seus efeitos finais podem ser superiores à soma das respostas isoladas, de cada fármaco.

10. O antagonismo competitivo ocorre quando um medicamento “perpetrador” aumenta a concentração a 50% (EDEC₅₀) e o efeito máximo (E_{máx}). Um exemplo de antagonismo competitivo é o uso da Naloxona, que neutraliza o efeito dos opióides (que são antagonistas do receptor μ -opioide).

Resposta: 1. F / 2. V / 3. V / 4. F / 5. V / 6. F / 7. F / 8. V / 9. V / 10. F

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!

Baseando-se no conteúdo do artigo “SRIVASTAVA, S., SHARMA, S. DEEP, KHARE, S. K. Screening of Multitarget-Directed Natural Compounds as Drug Candidates for Alzheimer’s Disease Using In

Silico Techniques: Their Extraction and In Vitro Validation. **ACS Omega**. v. 8 p. 38118-38129, 2023” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Planejamento racional de fármacos contra doença de Alzheimer”, responda as duas questões a seguir:

Questão 01. No referido trabalho, uma abordagem de modelagem molecular foi empregada para a identificação de inibidores de alvos farmacológicos enzimáticos relacionados a doença de Alzheimer (DA). Com base nisso, responda:

- a) Como o docking ou acoplamento molecular foi empregado no estudo e com que objetivo?
- b) Uma técnica denominada dinâmica molecular (DM) foi também empregada. Explique quais informações foram obtidas a partir da aplicação da DM no estudo.

Respostas:

- a) O docking foi empregado para avaliar a afinidade de interação dos compostos extraídos de fontes naturais frente aos alvos farmacológicos do estudo de forma a priorizar quais dos compostos deveriam ser ensaiados frente aos alvos em experimentos laboratoriais
- b) A DM forneceu informações complementares a técnica de docking empregada uma vez que essa considera a flexibilidade de movimentação das estruturas químicas dos compostos testados e da própria proteína alvo cuja atividade foi investigada, resultando em informações mais precisas sobre as interações realizadas entre ligante e receptor possibilitando o planejamento de compostos que melhorem a interação com o alvo.

Questão 02. Em relação as estratégias exploradas para o desenvolvimento de fármacos para o tratamento da DA no trabalho, explique:

- a) Qual a importância da inibição das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e da enzima de clivagem da proteína precursora de amiloide do local β 1 (BACE1) para a progressão da doença de Alzheimer?
- b) Explique qual a origem dos compostos avaliados frente aos referidos alvos farmacológicos e como a obtenção e compostos dessa origem pode ser promissora para identificação de substâncias com potencial terapêutico.

- a) Na DA os níveis de acetilcolina estão reduzidos em decorrência da redução de neurônios colinérgicos além da degradação excessiva da acetilcolina pela AChE. A queda dos níveis de acetilcolina está relacionada a queda cognitiva e degeneração do movimento muscular. A BACE1, por sua vez, tem sua atividade relacionada com a clivagem incorreta do peptídeo precursor da amilóide, resultando na formação de e deposição de peptídeos beta

amilóides, nos neurônios, os quais provocam disfunção na função colinérgica além de estresse oxidativo.

- b) Os compostos foram oriundos de fontes naturais, a obtenção de compostos dessas fontes é interessante pois consiste numa fonte rica de compostos com diversidade química e estrutural, aumentando as chances de identificação de compostos com atividade biológica medicinal útil no desenvolvimento de novos fármacos.

Baseando-se no conteúdo do artigo “YESHI, K., CRAYN, D., RITMEJERYTE, E., WANGVHUK, P. Plant Secondary Metabolites Produced in Response to Abiotic Stresses Has Potential Application in Pharmaceutical Product Development. *Molecules*. v. 27 n. 313 p. 2022.” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Produtos Naturais: Respostas ao Estresse Abiótico e Suas Aplicações Farmacêuticas”, responda as duas questões a seguir:

Questão 03. Sabe-se que as plantas interagem constantemente com o ambiente, e mudanças climáticas como altas e baixas temperaturas, redução da camada de ozônio e radiação UV, tem impactado significativamente sua diversidade, crescimento e sobrevivência. Então, para minimizar o impacto de vários estresses relacionados a tais mudanças climáticas, as plantas produzem diversos metabólitos secundários de defesa, dos quais estão inseridos os flavonoides (Figura 1) que pertencem a classe dos compostos fenólicos. Os mesmos têm recebido atenção por possuir uma ampla gama de funções, incluindo proteção contra diferentes estresses abióticos, onde um desses estresses é a exposição a radiação UV-B. Considerando as informações apresentadas no referido artigo, os flavonoides protegem as plantas da radiação UV-B de várias maneiras, cite três delas e explique resumidamente seus mecanismos.

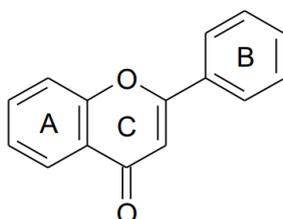


Fig. 1. Estrutura fundamental dos flavonoides

Padrão de Resposta:

1. Absorção de Radiação UV: Os flavonoides atuam como filtros naturais, absorvendo a radiação UV-B e impedindo que ela penetre profundamente nos tecidos vegetais. Isso reduz o dano direto ao DNA, proteínas e membranas celulares.

2. Eliminação de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS): A radiação UV-B pode gerar ROS, que causam estresse oxidativo nas plantas. Os flavonoides possuem propriedades antioxidantes que neutralizam essas ROS, prevenindo danos oxidativos às células.

3. Proteção do Fotossistema II (PSII): Ao reduzir a formação de ROS e absorver a radiação UV-B, os flavonoides ajudam a proteger o PSII, que é crucial para a fotossíntese. Isso mantém a eficiência fotossintética e a saúde geral da planta.

4. Regulação da Expressão Gênica: A exposição à radiação UV-B pode induzir a expressão de genes envolvidos na biossíntese de flavonoides. Esse aumento na produção de flavonoides fortalece a capacidade da planta de se defender contra os danos causados pela radiação UV-B.

5. Reparação de Danos ao DNA: Alguns flavonoides podem ajudar na reparação de danos ao DNA causados pela radiação UV-B, contribuindo para a manutenção da integridade genética da planta.

Questão 04. As plantas produzem metabolitos secundários (PSMs, do inglês Plant Secondary Metabolites) como parte de suas estratégias de defesa, atração e comunicação. Tais compostos possuem funções como antimicrobianos, repelentes de insetos e mediadores de estresses ambientais. Sabe-se que as concentrações de PSMs podem variar de acordo com fatores genéticos e ambientais. Responda as perguntas a seguir:

a) Cite três grandes grupos de PSMs e exemplos de compostos em cada um deles.

b) Analise a importância da variabilidade genética das plantas na produção de PSMs e como isso pode ser vantajoso na adaptação a diferentes ambientes.

c) Por que o estudo de PSMs é considerado promissor, considerando a diversidade de espécies de plantas conhecidas?

Resposta:

a) ✓ **Terpenoides:** Incluem voláteis das plantas, esteróis, carotenoides, saponinas e glicosídeos.

✓ **Compostos fenólicos:** Incluem flavonoides, ácidos fenólicos, lignina, lignanas, cumarinas, estilbenos e taninos.

✓ **Compostos contendo nitrogênio:** Incluem alcaloides, glicosinolatos e glicosídeos cianogênicos.

b) A variabilidade genética das plantas influencia a produção de PSMs, pois diferentes genótipos podem ter biossíntese de compostos específicos ou em concentrações variadas. Essa variabilidade permite a adaptação das plantas a diferentes ambientes, aumentando a resiliência a estresses como herbivoria, patógenos ou condições climáticas adversas e facilita a diversificação de estratégias químicas de defesa e comunicação. Essa diversidade genética é crucial para a sobrevivência das espécies, especialmente em cenários de mudanças climáticas e ambientes heterogêneos.

c) O estudo dos metabólitos secundários de plantas (PSMs= Plant Secondary Metabolites) é promissor porque existem mais de 391.000 espécies de plantas conhecidas, e até agora foram identificados mais de 200.000 PSMs (Neilson et al, 2013; Yesi et al, 2022). Isso indica que há um enorme potencial para novas descobertas. Além disso, PSMs têm aplicações importantes em diversas áreas, como medicina (antimicrobianos, anticancerígenos), agricultura (repelentes de insetos, herbicidas naturais) e indústrias alimentícias e cosméticas. A identificação de novos compostos pode levar ainda ao desenvolvimento de tecnologias sustentáveis para enfrentar desafios globais, como mudanças climáticas, escassez de recursos e segurança alimentar.