



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 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 01 (uma) questão com 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 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 114/2024

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 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 e 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 saudáveis 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!

Questão 01. Baseando-se no conteúdo do artigo “ABEBE, K.; BERESSA, T. B.; YIMER, B. T. In-vitro Evaluations of Quality Control Parameters of Paracetamol Tablets Marketed in Gondar City, Northwest Ethiopia. **Drug, Healthcare and Patient Safety**, v.12, p. 273-279, 2020” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Controle de qualidade de medicamentos”, responda:

De acordo com a definição da Organização Internacional para Padronização (ISO), “qualidade é uma totalidade de características e recursos de um produto ou serviço que carrega sua capacidade de satisfazer necessidades declaradas ou desejadas”. A qualidade do comprimido é a coleção de recursos e características que contribuem para sua capacidade de atender aos requisitos farmacopéicos. O estudo foi conduzido realizando vários procedimentos de teste associados à qualidade, como variações de peso, dureza, tempo de desintegração, friabilidade, dissolução e ensaio de conteúdo. Selecione um deles, destaque sua metodologia e importância para o controle de qualidade. (OBS: Elabore seu texto em até 15 linhas). (VALOR 2,0 PONTOS)

PADRÃO DE RESPOSTA: LIVRE

Questão 02. Baseando-se no conteúdo do artigo “ABEBE, K.; BERESSA, T. B.; YIMER, B. T. In-vitro Evaluations of Quality Control Parameters of Paracetamol Tablets Marketed in Gondar City, Northwest Ethiopia. **Drug, Healthcare and Patient Safety**, v.12, p. 273-279, 2020” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Controle de qualidade de medicamentos”, responda:

Os autores discutem/concluem que; “...A dissolução foi outro parâmetro diretamente relacionado à absorção e biodisponibilidade do fármaco. Medicamentos com perfis de dissolução pobres não estarão suficientemente disponíveis no corpo para produzir o resultado terapêutico desejado”....”A avaliação pós-comercialização é essencial para monitorar o medicamento aprovado para avaliar adequadamente a qualidade, a terapêutica eficácia clínica e segurança dos medicamentos para o usuário final”. O que se entende por “perfil de dissolução? Qual sua relação com a biodisponibilidade, eficácia clínica e segurança para o usuário? (OBS: Elabore seu texto em até 15 linhas). (VALOR 2,0 PONTOS)

PADRÃO DE RESPOSTA: O teste de dissolução pode ser realizado em ponto único...porém para melhor detalhamento do processo, pode ser traçado o perfil de dissolução... O perfil de dissolução é um teste físico-químico que visa a demonstrar se a formulação farmacêutica consegue disponibilizar, in vitro, o princípio ativo, dentro das condições por ela preconizadas, simulando em laboratório as condições in vivo – ou seja, do organismo. Pode ser definido como um ensaio in vitro que permite a construção da curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo, empregando-se, geralmente, as condições estabelecidas no teste de dissolução. A comparação de perfis de dissolução é útil nos casos em que se deseja conhecer o comportamento

de dois produtos antes de submetê-los a ensaios de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, para isentar as menores dosagens desses estudos e nos casos de alterações pós-registro.

Questão 03. Baseando-se no conteúdo do artigo “ANDI, V.; VADAKEDATH, S. Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review. *Cureus*. v. 2, n. 15, p. 35077, 2023” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Pesquisa Clínica”, responda:

Um ensaio clínico é um processo sistemático que visa descobrir a segurança e a eficácia de um medicamento/dispositivo no tratamento/prevenção/diagnóstico de uma doença ou condição médica. Com relação às fases da pesquisa clínica, assinale a alternativa incorreta e justifique sua resposta (OBS: Elabore seu texto em até 10 linhas). (VALOR 2,0 PONTOS/1,0 CADA ATEPA DA QUESTÃO) **A**

A) A fase 0, também chamada de fase de microdosagem, era feita anteriormente em animais, mas agora é realizada em voluntários humanos para entender a tolerabilidade da dose (**farmacodinâmica**) antes de ser administrada como parte do ensaio de fase 1 entre indivíduos **doentes**.

B) A fase 1 é denominada fase não terapêutica, com cerca de <50 indivíduos saudáveis recrutados. Nesta fase, se estabelece uma faixa de dose segura e a dose máxima tolerada e, geralmente, envolvem estudos de centro único.

C) A fase 2 é denominada de ensaio exploratório, recrutando cerca de 5-100 pacientes de ambos os sexos, onde se examina a dosagem efetiva, efeitos terapêuticos nos pacientes, regime terapêutico e as interações medicamentosas. Geralmente, envolvem estudos multicêntricos.

D) A fase 3 é conhecida como fase terapêutica confirmatória, recrutando mais de 300 pacientes (até 3000) de ambos os sexos ensaios multicêntricos. Examina a eficácia e a segurança do medicamento, compara o medicamento de teste com o placebo/medicamento padrão, anotam-se reações adversas ao medicamento/eventos adversos. Geralmente, envolvem estudos multicêntricos.

E) A fase 4 é chamada de fase de pós-aprovação ou vigilância pós-comercialização. Ocorre após aprovação/pós-licenciamento e estudos pós-marketing/estudos de vigilância. Acompanhamento dos pacientes por um tempo, excepcionalmente longo, para potenciais reações adversas e interações medicamentosas.

Questão 04. Baseando-se no conteúdo do artigo “ANDI, V.; VADAKEDATH, S. Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review. *Cureus*. v. 2, n. 15, p. 35077, 2023” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Pesquisa Clínica”, julgue as afirmativas a seguir como Verdadeiras (V) ou Falsas (F): (VALOR 2,0 PONTOS / 0,2 CADA)

1. O desenho da pesquisa clínica incluem estudos não intervencionistas/observacionais e intervencionistas/experimentais. Os estudos não intervencionistas **sempre necessitam** de um grupo comparador (estudos analíticos como estudos de caso-controle e de coorte). **F**

2. Os ensaios clínicos englobam vários tipos e desenhos. Em um estudo “Crossover Randomizado”, o paciente recebe cada medicamento e os próprios pacientes servem como controle. Isto evita viés de participante no tratamento e requer um tamanho de amostra pequeno. Este design não é adequado para pesquisa sobre doenças aguda. **V**

3. Em um estudo “Fatorial não randomizado”, duas ou mais intervenções nos participantes e no estudo podem fornecer informações sobre as interações entre os medicamentos. **V**

4. Os desenhos dos ensaios clínicos podem ser improvisados para garantir que a validade do estudo seja mantida/retida. Designs adaptativos facilitam os pesquisadores a improvisar durante o ensaio clínico sem interferir na integridade e validade dos resultados, permitindo flexibilidade durante a condução dos ensaios e a coleta de dados. Um exemplo, foi o desenho de ensaio adaptativo bayesiano, especialmente durante a pandemia da Doença do Coronavírus-19 (COVID-19), em que múltiplos tratamentos foram testados em diferentes grupos de pacientes que sofreram da doença. **V**

5. Dentre os diferentes tipos de randomizações em ensaios clínicos, tem-se: na randomização simples, os participantes são designados para um caso ou um grupo de controle com base nos resultados do cara ou coroa/atribuição de computador; enquanto que na **randomização agrupada, a intervenção é administrada com base na idade do participante e outras covariáveis**. **F**

6. Em estudos simples-cegos, o sujeito **e o pesquisador** não têm ideia sobre o grupo (teste/controle) no qual está inserido, enquanto que no estudo de rótulo aberto, tanto os sujeitos do estudo quanto os pesquisadores estão cientes do medicamento que está sendo testado. **F**

7. Para que a investigação clínica possa proporcionar resultados de alta qualidade, o desenho do estudo, a implementação do estudo, a garantia de qualidade na recolha de dados, a redução de vieses, fatores de confusão e a gestão de vários elementos da pesquisa (por exemplo, recursos humanos e financeiros) devem ser robustos e controlados. **V**

8. Os elementos essenciais dos sistemas de gerenciamento de ensaios clínicos (CDMS) incluem o gerenciamento do estudo, o local, a equipe, o sujeito, os contratos, os dados e o gerenciamento de documentos, a integração do diário do paciente, a codificação médica, o monitoramento, o relato de eventos adversos, o gerenciamento de fornecedores, os dados de laboratório, as interfaces externas e a randomização. **V**

9. De acordo com o Drugs and Cosmetics Act (DCA) (2005), um ensaio de medicamento pode ser definido como um estudo sistemático de um novo componente de medicamento. Os ensaios clínicos visam avaliar as propriedades farmacocinéticas, incluindo ADME, eficácia e segurança de novos medicamentos. **As propriedades farmacodinâmicas podem ser dispensadas destes ensaios, uma vez que o mecanismo de ação de fármacos, de uma mesma classe farmacológica, é o mesmo**. **F**

10. Como a população vulnerável, como viciados em drogas/álcool, pessoas com deficiência mental, crianças, idosos, militares, minorias étnicas, pessoas que sofrem de doenças incuráveis, estudantes, funcionários e mulheres grávidas, não pode tomar decisões com relação à

participação em um ensaio clínico, preocupações éticas e questões legais podem surgir e, que podem ser adequadamente abordadas antes dos ensaios de medicamentos que incluem esses grupos. V