



CODIGO DA PROVA: MC44-0004



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
CONCURSO:

## FOLHA DE RESPOSTA

Importante: O código da prova só será colocado na entrega da prova ao fiscal. As provas serão escaneadas e enviadas aos membros da banca avaliadora sem o nome do candidato.

4. Bases Morfológicas das Doenças Crônicas e Degenerativas do Sistema Nervoso.  
a) Dite o nome da estrutura neuroanômica em figura (A).

A estrutura neuroanômica identificada pela letra A é a substância nigra, uma região do mesencefalo constituída por neurônios dopaminérgicos, isto é, produtores da dopamina. A substância nigra apresenta duas zonas neuroanômicas: substância nigra pars compacta e substância nigra pars reticulata.

b) Qual condição neurodegenerativa está diretamente relacionada?

A perda da substância nigra está diretamente relacionada à Doença de Parkinson, uma condição neurodegenerativa que afeta até ~ 1-3% dos idosos (acima de 60 anos) e é a 2ª doença neurodegenerativa mais prevalente. A Doença de Parkinson tem etiologia familiar (representando menos de 10% dos casos) ou esporádica (representando acima de 90% dos casos).

c) Descreva os sintomas cardinais que definem o diagnóstico da DP.

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença crônica, isto é, que tem uma evolução lenta e progressiva, a degenerativa, ou seja, que resulta na degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra (SN), mais especificamente sua parte compacta (SNpc). Portanto, os sintomas cardinais da DP referem-se ao controle motor, mais sendo eles: bradicinesia (lentidão dos movimentos), instabilidade postural, rigidez e tremores em repouso.



Comissão Organizadora do Concurso  
Gabinete da Direção  
ICB - UFRJ



É válido salientar que a DP é heterogênea e possui uma fisiopatogênese complexa. Os sintomas clínicos relacionados usualmente ocorrem em estágios avançados da doença, nos quais há morte de 40-60% dos neurônios dopaminérgicos da SNpc. Entretanto, eventos fisiopatogênicos iniciais compõem a fase pré-motora ou prodromática da doença, em que podem ser observados sintomas gastrointestinais, como mudanças no hábito de defecação (constipação, por exemplo) e alterações do sono REM e  $\alpha$ -ftirios, como hipotensão ou anêmia. Tais sintomas ~~se~~ refletem o acúmulo de agregados de  $\alpha$ -sinucleína, proteína chave no desenvolvimento e progressão da DP, em regiões como bulbo olfatório, intestino, mais especificamente no músculo dorsal do assoalho bucal, fundamental na constituição e funcionalidade do eixo intestino-cérebro para sistema nervoso entérico. Ademais, o locus coeruleus, região localizada no tronco encefálico (ponte) também é precocemente acometida. O acúmulo de  $\alpha$ -sinucleína mal enovelada gera uma forma neurotóxica, em ~~de~~ isto há fibrilas insolúveis. Tais fibrilas constituem os corpúsculos de Lewy, estruturas chave no estabelecimento da DP conforme definido por Braak. Portanto, os estágios de Braak 1 e 2 (iniciais) geram os sintomas supracitados, pré-motora, que são inespecíficos e de difícil diagnóstico precoce. Conforme a DP progride, há transmissão dos oligômeros de  $\alpha$ -sinucleína entre neurônios e células gliais (conforme descrito pela Prion-like hypothesis), as novas áreas são acometidas, especificamente na SNpc. Neste cenário, o diagnóstico da DP usualmente é feito num estágio onde a neurodegeneração já encontra-se instalada e de difícil reversão. Até o momento, não existe cura definitiva para a doença, apenas tratamento paliativo ou que potencialmente retarda, minimamente, a progressão da doença. Finalmente, novas estratégias têm sido investigadas no intuito de possibilitar um diagnóstico precoce e diferencial da DP, visto que outras síndromes parkinsonianas podem gerar sintomas similares, embora seus mecanismos fisiopatogênicos sejam diferentes.



d) Discorra a participação da dopamina na via direta e indireta da motricidade.

A dopamina é um neurotransmissor fundamental no controle dos movimentos, fornecendo um balanço entre a facilitação e inibição dos movimentos voluntários via trato nigro-estriatal, que se conecta ao trato talamo-cortical. Mais especificamente, as estruturas neuroanatômicas envolvidas são: substância nigra (pars compacta e pars reticulata), estriado (constituído pelo núcleo caudado, putâmen e núcleo accumbens), núcleos da base (sendo os principais envolvidos: globo pálido externo, globo pálido interno e núcleo subtalâmico), o tálamo (com envolvimento chave de seu núcleo ventro-lateral) e o córtex motor.

Neste contexto, a via direta de controle da motricidade é designada como facilitadora do movimento. A dopamina, via trato nigro-estriatal, é liberada principalmente na região do núcleo caudado e putâmen, onde atua nos receptores dopaminérgicos do tipo D1. Estes receptores, quando ativados, levam à ativação da enzima adenilil ciclase, envolvida na produção do segundo mensageiro AMPc (adenosina monofosfato cíclico), a partir do ATP. Assim, há estímulo à ativação da via direta, por meio das projeções GABAérgicas entre estriado para o globo pálido interno (GPi), que normalmente inibe a ativação talâmica e, portanto, inibe a ativação do córtex motor. Contudo, a ação da dopamina, nos receptores D1, leva ao controle inibitório do GPi, de modo que a via talamo-cortical é estimulada, isto é, há controle excitatório glutamatergico entre tálamo e córtex motor, facilitando (ou promovendo) o estímulo ao movimento.

Por contrapartida, a via indireta da motricidade é designada inibidora do movimento, envolvendo conexões entre o globo pálido externo (GPe), núcleo subtalâmico (STN) e o GPi. Em último, como previamente mencionado, realiza o controle inibitório, isto é, GABAérgico do tálamo, via esta forma, a ativação da via indireta está envolvida no controle inibitório do movimento. Neste cenário, a dopamina, via trato nigro-estriatal, ativa receptores do tipo D2 no estriado, que desencadeiam a inibição da adenilil ciclase, suprimindo a formação de AMPc. Portanto, a dopamina atua inibindo a via indireta, de modo

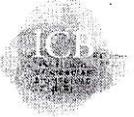


a balança, o controle motor de movimentos.

Nesse contexto, em condições onde há redução da dopamina devido a degeneração dos neurônios dopaminérgicos, como na DP, há um "favorecimento" da ativação da via indireta, ou seja, via indireta, em detrimento da via direta ou facilitadora do movimento. Por essa razão, os principais ~~os~~ sinais elétricos da que motora da DP envolvem hipocinesia, como a bradicinesia e, rigidez, assim como sintomas que ~~se~~ refletem um prejuízo no balanço entre as vias direta e indireta, como tremores em repouso e instabilidade postural.

Por fim, é importante complementar que o tratamento da DP usualmente envolve reposição da dopamina de modo exógeno, como pela L-DOPA. Entretanto, essa estratégia é paliativa e sintomática, pois os mecanismos que levam a morte dos neurônios dopaminérgicos são muito mais complexos e a queda da dopamina é apenas uma consequência desse processo. Ademais, é válido salientar que devido ao desbalanço das vias direta e indireta, nigro-estriatais, córtico-cortical e córtico-estriatais a córtico-substância nigra, áreas próximas envolvidas no controle voluntário dos movimentos ~~podem~~ propriamente dito, pode ocorrer mecanismos compensatórios levando ao aumento de ~~uma~~ neurotransmissão glutamatergica no estriado. Neste ponto, os recentes estudos utilizando modelo animal pré-clínico para DP, via injeção 10x de oligômeros de  $\alpha$ -sinucleína, revelou um aumento de sinapses excitatórias glutamatergicas no estriado (núcleo caudado-putamen, especificamente) dos animais modelo para doença. Os autores discutem a possível maneira como compensatório à degeneração dopaminérgica em estágios iniciais da DP. Entretanto, ~~por~~ por se tratar de um processo degenerativo e crônico, a maioria neurodegeneração dopaminérgica se sobrepõe aos potenciais efeitos compensatórios de vias glutamatergicas.

Em trabalho ~~de~~ publicado por Diniz et al 2019, 2020, é corroborado por outros utilizando modelos pré-clínicos para o estudo de sinucleinopatias. Nesse contexto, as células gliais desempenham papel chave na formação de sinapses glutamatergicas via produção de TGF- $\beta$  (pelos astrócitos estriatais).



Tópico 10 → determinantes morfofuncionais.  
Discuta anomalias congênitas e condições patológicas que podem afetar a capacidade reprodutiva feminina.

O sistema reprodutor feminino é formado pelas gônadas (ovários) e órgãos acessórios, como: útero, vagina, glândulas sublabulares e os mios. O par de ovários localiza-se bilateralmente na cavidade pélvica e são parcialmente envolvidos pelas fimbrias da tuba uterina, que realizam movimentos que auxiliam a captura do ovócito liberado durante a ovulação. As tubas uterinas são constituídas pelo infundíbulo, ampola e istmo, que se conecta lateralmente à superfície superior do útero, próximo à região do fundo uterino. O útero é composto por algumas zonas anatómicas: fundo, corpo, istmo e colo uterino. Além disto, é formado por 3 zonas fisiológicas: endométrio (camada funcional e basal), miométrio (camada muscular) e perimetrio (mais externa). O útero se conecta à vagina pelo istmo uterino (istmo e colo).

Neste contexto, a complexidade anatômica e funcional dessas estruturas se reflete na heterogeneidade de anomalias e condições patológicas que acometem o sistema reprodutor feminino e sua capacidade reprodutiva, tais como: síndrome dos ovários policísticos (SOP), endometriose e hiperplasia endometrial, e os diversos tipos de cânceres, como o de endométrio e ovario, sendo os mais prevalentes. Além disto,

útero  
pode-se incluir também a doença inflamatória pélvica. Todas essas condições patológicas podem afetar significativamente e em diferentes graus a capacidade reprodutiva feminina, bem como estão associadas a anomalias congênitas e funcionais.

Para melhor elucidar uma questão, pode-se discutir sobre a SOP, como doença crônica que, se não tratada, pode levar ao acometimento de múltiplos sistemas, levando a um quadro degenerativo e que impacta a vida reprodutiva e prazerosa da mulher.

A SOP é caracterizada por um estado crônico de hiperandrogenismo, decorrente de um desequilíbrio funcional entre o eixo hipotálamo-hipofise-ovário. Assim, a SOP é clinicamente caracterizada por ciclos anovulatórios, presença de cistos ovarianos característicos em exames de imagem médica, como a ultrasonografia, hiperandrogenismo, devido a elevação de testosterona produzida na esteira





circulantes e alta contagem de folículos antrais e pré-antrais no córtex ovariano (representam os tipos resistentes da ultrasonografia).

Os determinantes morfológicos, funcionais e da etiopatogenia desta síndrome são complexos e serão discutidos a seguir:

Nas ovariás, observa-se um espessamento do córtex ovariano, em decorrência do acúmulo de folículos em diferentes estágios de maturação (principalmente pré-antrais e antrais), sustentado hiperplasia e hipertrofia das células da teca interna e externa, que envolvem os folículos e das próprias células da granulosa, mais internamente. As células da teca são produtoras de androsterona e androstenediona sob estimulação do hormônio luteinizante (LH), liberado pela adeno-hipófise. Estes hormônios se difundem para as células da granulosa, que, por um processo de aromatização, os converte em estrogênios. Ainda nesse contexto, as células da granulosa produzem o hormônio anti-Mülleriano (AMH), fundamental para manutenção da reserva de folículos ovarianos, por reduzir a sensibilidade das células foliculares ao FSH (hormônio foliculo estimulante). O AMH é produzido sob estimulação pelo LH hipofisário, assim como os hormônios androgênicos sintetizados pelas células da teca. Na SOP há uma regulação positiva e constante dos androgênicos, AMH e LH, levando ao acúmulo de folículos em estágios precoces da foliulogênese no córtex ovariano, bem como a presença de ciclos anovulatórios, dada a ausência do LH no pico de LH no meio do ciclo menstrual, impedindo a fase lútea do ciclo.

É válido salientar que, além do desbalanço intra-ovariano, há um desequilíbrio na secreção hipofisária de LH, devido a elevada frequência de pulsos de GnRH pelo hipotálamo. Sabe-se que a secreção pulsátil do hormônio GnRH regula o balanço entre a produção e liberação de FSH e LH pela hipófise anterior. Assim, a elevada produção de LH exacerbaria as alterações ovarianas previamente mencionadas.

Em situações fisiológicas, os hormônios androgênicos, esteróides e androstenedional, são captados e transportados pela globulina de ligação a androgênio (SHBG), produzida pelo fígado. Entretanto, na SOP há uma regulação negativa dessa globulina, contribuindo para o hiperandrogenismo. Intimamente, a resistência à insulina, frequentemente associada a SOP, contribui para esse desbalanço na função hepática, induzindo afetando outros sistemas, como





os musculares (especificamente levando ao acúmulo de gordura nas fibras musculares do tipo II), tecido adiposo (levando a hiperlipolemia e elevados níveis de triglicéridos, NEFAS e mediadores inflamatórios circulantes, inclusive adipocinas como leptina e folistatina e redução de adiponectina). Essas alterações contribuem para a inflamação crônica basal associada à SOP.

Além do contexto do sistema reprodutor feminino, o excesso de estrogênio, principalmente a estrona (sintetizada pelo tecido adiposo) causa a hiperestimulação do endométrio. Um processo desencadeia a hiperplasia endometrial, pelo favorecido pela ausência de progesterona. A hiperplasia endometrial pode evoluir para displasia e, se não tratada, aumenta o risco de carcinoma endometrial.

Todas as determinantes morfológicas até aqui mencionadas podem acometer a função reprodutiva feminina, não apenas pelas ações irregulares e anovulatórias mas também pelo risco de abortos espontâneos e de escassa gestação. É notória a importância da integridade morfológica e funcional dos componentes do sistema reprodutor feminino nesse contexto.

Sistemicamente o desbalanço hormonal presente na SOP e em outros pode se associar a outras condições que impactam a saúde e a qualidade reprodutiva e qualidade de vida da mulher, tais como: dislipidemias, resistência à insulina, ambas associadas a distúrbios metabólicos, a aterosclerose, risco cardiovascular e de doença hepática associada ao metabolismo.

A inflamação crônica associada à SOP é sistêmica e local, mais especificamente, observa-se infiltrado inflamatório nos ovários e endométrio, como que se pode culminar em fibrose tecidual e disfunção endometrial, conforme relatado pela presença de linfócitos T, macrófagos e células dendríticas nessa região.

Nem contexto mais amplo, além dos determinantes morfológicos, funcionais, celulares e moleculares da fisiopatogênese da SOP. Determinantes do estilo de vida podem também impactar positivamente ou negativamente a doença e a saúde reprodutiva feminina. A prática de atividade física e a alimentação são fatores preponderantes nesse contexto. O exercício físico é amplamente recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) por reduzir o risco de mortalidade por todas as causas, promover qualidade de vida e longevidade - essa prática associada a alimentação balanceada, pode melhorar e atenuar os sintomas





da SOP associados à dislipidemia e resistência à insulina e, conseqüentemente, beneficiam a saúde reprodutiva e qualidade de vida;

A SOP, portanto, é um dos exemplos de condições patológicas que apresentam efetivamente morfofuncionais heterogêneas e complexas, que podem afetar a capacidade reprodutiva feminina a longo prazo, bem como de desencadear alterações sistêmicas associadas a outras comorbidades que afetam diretamente o sistema reprodutor (como a displasia endometrial) e outros sistemas.

### 9) Estratégias terapêuticas inovadoras no tratamento do diabetes mellitus.

As estratégias terapêuticas para as doenças crônicas e degenerativas são, em sua maioria, voltadas para o controle dos sintomas e melhoria da qualidade de vida dos pacientes, visto que, majoritariamente, tais doenças não apresentam cura definitiva. Contudo, nos últimos anos, novas abordagens têm sido investigadas com potencial de modificar o curso de determinadas doenças, de modo a alterar diretamente seu processo fisiopatológico.

De modo geral, as abordagens terapêuticas podem ser classificadas em 4 grupos principais: 1) Terapias farmacológicas, que podem ser sintomáticas ou modificadoras da doença (como é o caso dos antidiuréticos de ação direta para o tratamento da hipertensão e os antineoplásicos modificadores de doença, como metotrexato e infliximab); 2) Terapias biológicas e imunológicas, descritas em detalhes posteriormente; 3) Intervenções cirúrgicas, como ressecção de tumores, alteração de anomalias anatômicas ou substituição de elementos anatômicos (substituição valvar, por exemplo, em doenças degenerativas valvares); 4) Intervenções não farmacológicas, que compreendem mudanças no estilo de vida, exercício, alimentação, dentre várias outras dependendo do contexto patológico.

O diabetes mellitus é uma doença metabólica, crônica e degenerativa de alta incidência global. O Brasil ocupa o 5º lugar entre os países com maiores prevalências de diabetes e estima-se que 20% da população seja acometida pela doença. Portanto, o diabetes representa um importante problema de saúde pública, resultando em altos custos econômicos aos sistemas de saúde.

Quanto à sua etiologia, é classificada em diabetes do tipo I e diabetes do tipo II. O do tipo I acomete principalmente crianças





é predominantemente de tipo causa auto-imune, isto é, há degeneração progressiva das células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas, produtoras de insulina. Portanto, como consequência, há a hiperglicemia persistente e uma série de disfunções metabólicas (potencialmente fatais na ausência de tratamento).

O diabetes mellitus (DM) tipo II, mais comum, representando mais de 90% dos casos possui causa multifatorial, sendo o envelhecimento, dislipidemia, obesidade e hipertensão seus principais fatores de risco. É ignorada a existência a nível da insulina devido a falhas na sensibilidade ao hormônio e defeitos na sua ação de sinalização. No pâncreas, há defeitos na captação da glicose via GLUT-2 e nos tecidos periféricos, como fígado e músculo esquelético, defeitos na GLUT-4. Além da translocação de GLUT para a membrana, a ativação da via da insulina envolve outros defeitos, como a inibição da síntese de glicogênio via inibição da GSK3, inibição da glicogênese via FoxO1, e estímulo à síntese proteica via mTOR. Portanto, defeitos nessa via associam-se ao aumento da lipólise, como via lipolítica alternativa, aumento de triglicerídeos e NEFAS circulantes, decorrentes da dislipidemia.

Adicionalmente o DM associa a um quadro inflamatório sistêmico, com aumento de citocinas circulantes como as citocinas pró-inflamatórias, como citocinas (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF), prostaglandinas e quimiocinas. Este quadro amplifica a disfunção pancreática, podendo levar à fibrose reticular, deposição de amilina e em estágios avançados, o DM2 assemelha-se à DM1, dada a degeneração das células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas.

Nesse amplo contexto fisiopatológico, as intervenções terapêuticas para o diabetes mellitus são focadas na reversão do déficit da produção de insulina e/ou de sua sinalização. Assim, a intervenção clássica envolve drogas antidiabéticas e insulina, controlando a hiperglicemia. Nesse contexto, medicamentos como metformina são aliados na melhora do quadro patológico.

Contudo, é interessante salientar que o controle da inflamação sistêmica também é necessário, visto que a ativação de vias inflamatórias, como NF $\kappa$ B e JNK levam a desregulação do receptor de insulina em resíduos de serina, inibindo a ativação da via. Além disso, a própria DM2 é associada à auto-imunidade. Portanto, novas terapias biológicas e imunológicas tem usado anticorpos a resposta inflamatória e reconhecimento de auto-antígenos, por meio de imunoterapia





passiva, ou as anticorpos monoclonais, e imunoterapia ativa.

Além disso, no contexto das terapias biológicas, estudos têm investigado o potencial da terapia celular, inclusive com o uso de células tronco mesenquimais para repositório da morte celular das células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas. Tais células tronco têm o potencial de diferenciação e atenuação do ambiente pró-inflamatório local. Terapias que visam controlar a resposta inflamatória, com o uso de imunomoduladores são promissoras.

Adicionalmente, um novo campo de estudo focado na senescência celular, mais especificamente na modulação do fenótipo ou mesmo eliminação de células senescentes tem ganhado destaque na literatura. Especialmente a DM2 tem forte associação com o envelhecimento e maior incidência em indivíduos idosos. Nesse contexto, diversos estudos demonstram o papel do acúmulo de células senescentes no pâncreas humano, devido ao acúmulo de danos decorrentes do processo patológico e do próprio envelhecimento. Tais células expressam um fenótipo característico, isto é, SASP (fenótipo secretor associado à senescência), que contribui para a inflamação crônica local. Além, novos estudos relatam o potencial benéfico de drogas senolíticas (que induz a morte de células senescentes) e senomórficas (que modulam o fenótipo senescente) como novas terapias para DM2. Drogas ef como dasatinibe e quercetina demonstraram efeitos positivos em modelos pré-clínicos e encontram-se em fase de estudo clínico.

Por fim, é interessante destacar que a estratégia terapêutica para diabetes Mellitus, especialmente o tipo II deve ser multidisciplinar e multifatorial, abrangendo as diferentes nuances da doença. Além, um dos maiores e mais importantes estudos clínicos randomizados, o PREDIMED, realizado entre 2003 - 2011, revelou os benefícios da intervenção dietética na prevenção de doenças cardiovasculares e metabólicas, como a DM2. Neste caso, avaliou-se a dieta do Mediterrâneo, baseada em azeite e castanhas (dentro outros grupos alimentares) na melhoria do perfil lipídico plasmático e incidência dessas doenças mencionadas. Em estudo impulsionado muito antes e, atualmente, a estratégia dietética é uma abordagem importantíssima e complementar ao tratamento do diabetes.

Adicionalmente, uma das melhores estratégias de excelente auto-benefício, no controle dos fatores de risco modificáveis da DM2,





como o volume e a elasticidade, e o exercício físico - Além de ser fator protetor para ~~as~~ mortalidade por todas as causas, é associada a significativas mudanças no perfil cardiometabólico e lipídico. É bem válido que a prática regular de exercício físico associa-se a uma redução da resistência à insulina, com melhora de diversos marcadores associados à degeneração e disfunção das ilhotas pancreáticas, como disfunção autofágica, estresse oxidativo e acúmulo de células senescentes. Portanto, é uma estratégia aliada as outras no tratamento da DM2. Embora não seja essencialmente "inovadora" recentes estudos têm apontado seus benefícios diferenciados no contexto do envelhecimento e doenças crônicas e degenerativas, com o diabetes Mellitus.

