



CODIGO DA PROVA: MC44-0013



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.

9) Estratégias terapêuticas para o tratamento de doenças crônicas e degenerativas.

- Disserte sobre estratégias terapêuticas inovadoras no tratamento do diabetes mellitus.

As doenças crônicas e degenerativas vêm crescendo muito nos últimos anos devido a diferentes fatores tais como o aumento da expectativa de vida da população (envelhecimento), fatores ambientais, comportamentais e genéticos. Isso vem chamando a atenção mundial visto que um dos objetivos da agenda do desenvolvimento sustentável de 2030, é a redução dessas doenças através de medidas de conscientização e prevenção.

A diabetes mellitus é uma das doenças crônicas e degenerativas mais frequentes. Além disso, sua prevalência vem aumentando especialmente devido a fatores comportamentais como o consumo em excesso de carboidratos e a falta de atividade física, que podem levar a outra doença metabólica que é a obesidade. Fatores de predisposição genética, como por exemplo a presença de certos polimorfismos genéticos, também foram associados à diabetes mellitus.

Os altos níveis de glicose no sangue e a resistência à insulina são características da doença. No processo de resistência à insulina, o tecido muscular e adiposo não conseguem captar toda a glicose circulante, ou seja, a insulina produzida pelas células β das Ilhotas de Langerhans, perde a eficiência em estimular os transportadores de glicose (ex.: GLUT4) a se translocarem da interior das células para a membrana plasmática. Com isso,



Comissão Organizadora do Concurso
Gabinete da Direção
ICB - UFRJ



O transporte dos veículos contendo glicose é afetado e a glicose não é captada com eficiência para dentro dos tecidos colágeno e muscular, por exemplo. Existem diferentes tipos de transportadores de glicose dependendo do tecido. Defeitos no transporte de glicose, e também mutações em proteínas que são responsáveis pela fusão das vesículas e transporte (como sintaxinas) podem ocorrer. Além disso, no diabetes mellitus pode ocorrer um desequilíbrio em processos de proteostase que regulam a produção correta de proteínas e seu correto envelhecimento. Por exemplo, proteínas com defeitos estruturais podem ser ubiquitinadas e enviadas para degradação. Na diabetes mellitus foi observada a formação de placas amiloides ao redor de células β pancreáticas, afetando assim a liberação de insulina pelo pâncreas. Além disso, hiperatividade de células α que produzem glicagênio também pode ocorrer, liberando mais glicose pelo fígado. Esse conjunto de fatores pode levar ao excesso de glicose circulante e diminuição da capacidade de insulina de captar toda a glicose disponível. A longo prazo, a resistência à insulina pode inclusive gerar a perda de função das produtoras de insulina pelo pâncreas e o paciente pode ^{passar a} depender de insulina exógena.

Esse conjunto de fatores leva a processos degenerativos que podem afetar diversos órgãos como o sistema cardiovascular, nervoso e inclusive motor. Por exemplo, um estudo recente associou a diabetes mellitus com a maior chance de osteoartrite em idosos. No sistema cardiovascular, o excesso de glicose pode levar a processos de formação de ateromas nas artérias o que pode levar a consequências graves como acidentes vasculares cerebrais (AVCs), infartos, etc. A retinopatia diabética e a insuficiência renal também podem ser uma consequência da doença.

Todas as consequências da diabetes possuem pontos de causas comuns sendo algumas delas: estímulo de processos inflamatórios constantes, geração de radicais livres (espécies reativas de oxigênio - ROS) devido ao excesso de atividade mitocondrial ~~para~~ e também a geração de produtos de glicação avançada (AGEs). A inflamação leva a danos





nas glândulas e tecidos ^{quando} (quando) ocorre de forma crônica e em resposta a processos patológicos.

Levando em conta tudo mencionado anteriormente, temos uma ampla gama de alvos terapêuticos para o manejo da doença. As terapias são desenvolvidas tanto para atuar na causa como no efeito patológico que ela gera. Um dos medicamentos mais tradicionais é a metformina que atua na captação de glicose, diminuindo assim seus níveis no sangue. Os agonistas de GLP1 também vem sendo utilizados, além dos antagonistas de SGLT-2 que promovem a liberação de glicose pelos rins. A nanomedicina também vem sendo estudada como forma de ser empregada tanto na questão do "delivery" de medicamentos como também na produção de nanossensores. Já existem nanossensores que detectam os níveis de ~~glicose~~ ^{glicose} no paciente para ajudar no ajuste da medicação. Como a diabetes também envolve processos relacionados a inflamação desregulada e autoimunidade, existem estudos abordando o uso de ~~tratamentos~~ de tratamentos com "CAR-T cells". Estas células podem ser direcionadas para destruir os agregados de peptídeos amiloides ao redor das células beta nas ilhotas de Langerhans. No entanto, um tratamento inovador vem ganhando muita notoriedade que é o uso de células tronco. A ideia é que células β danificadas possam ser reparadas. A diabetes mellitus, com o tempo, pode fazer com que ocorra a perda total de capacidade do pâncreas de secretar propriamente a insulina, o que faz com que seja necessário insulina exógena. Estes tratamentos já são usados para diabetes tipo 1, no entanto um artigo deste ano, 2024, na revista Cell apresentou algo revolucionário (Wang et al 2024, 611): o transplante autólogo de células pluripotentes induzidas no ~~abdômen~~ na região do retro-abdominal de uma paciente, a fim de reverter as células β danificadas e regenerar as células. A produção de novas células β pode levar a produção de insulina e a captação de glicose. O estudo mostrou que após 3 meses, a paciente passou a produzir insulina, revertendo a diabetes. Obviamente mais estudos tem que ser feitos para confirmar possíveis efeitos colaterais





a longo prazo. No entanto, o estudo dá esperanças para possíveis tratamentos que se estabeleçam as células β e possam não só ~~tratar~~ tratar, mas também curar pacientes.

Ultimamente também vem sendo discutido o uso de ^{características de} semafubida (ozempic e similares). Eles podem levar à diminuição da fome, reduzindo o esvaziamento gástrico e aumentando a liberação de insulina. O fato de reduzir a gordura, como pode ocorrer em situações de obesidade, é importante. Esses tratamentos associados a atividade física podem ter efeitos muito benéficos em indivíduos com diabetes tipo II.

O uso de antioxidantes e inibidores de AGEs também são pontos de pesquisa para o desenvolvimento de terapias no diabetes tipo II. O excesso de radicais livres afeta as células e danifica tecidos. Portanto, inibi-los também é um alvo terapêutico.

Como dito anteriormente, no diabetes tipo II o transporte eficiente de glicose é afetado. As células perdem a sensibilidade à insulina e o transporte de glicose para o interior das células fica prejudicado. O tráfego vesicular é um processo que tem que estar muito bem coordenado e muitas proteínas podem estar afetadas nesse processo por diferentes razões como mutações. Terapias gênicas como o CRISPR podem ser empregadas para corrigir algumas dessas mutações e reparar o tráfego de vesículas contendo os transportadores de glicose. Este também é um dos campos de estudo, visto que o diabetes mellitus é resultado de uma série de fatores e cada pessoa pode ser afetada de forma distinta. Portanto, o tratamento personalizado também é uma abordagem mais moderna levando em conta a genômica e as novas tecnologias que permitem detectar novas alterações gênicas e assim poder elaborar novas formas de combater a doença.

Em alguns pacientes com diabetes tipo II, com fatores de risco para doenças cardiovasculares, também é recomendado o uso de estatinas para reduzir a chance de formação de placas de ateromas. Além disso medicamentos que reduzem





Os processos inflamatórios gerados pela diabetes podem ser empregados, visto que a inflamação crônica leva a diferentes efeitos maleficos em distintos sistemas. A diabetes tem essa capacidade de afetar múltiplos sistemas. Por isso, o tratamento deve ser direcionado e pensando na qualidade de vida e sobrevivência do paciente a longo prazo.





4- Bases morfológicas das doenças crônicas e degenerativas do sistema nervoso:

a) Substância negra na base do mesencefalo

b) A condição neurodegenerativa que está relacionada com a lesão dessa estrutura é a doença de Parkinson.

Na doença de Parkinson ocorre a perda de neurônios dopaminérgicos nessa região, o que faz que nos exames clínicos a coloração dessa região apareça menos escura. Ocorre um clareamento da pigmentação na substância negra devido a perda de neurônios dopaminérgicos. Em exames de ressonância magnética é possível ver as diferenças.

c) Os sintomas da doença de Parkinson são a bradiquinesia, tremor em repouso, fadiga, atrofia muscular ~~devido~~ com o tempo. Os danos motores são evidentes afetando inclusive a marcha ao caminhar. Com o tempo o sistema nervoso autônomo também pode ser afetado dificultando a parte digestória e a deglutição. Além disso, o paciente pode apresentar tontura ao realizar movimentos de levantar.

d) Na doença de Parkinson, os neurônios dopaminérgicos param de liberar dopamina para a região do estriado, que contém os receptores dopaminérgicos D1 e D2. Esses receptores podem gerar estímulo ou inibição, dependendo de qual é ativado. A redução da dopamina afeta os nervos esportivos pelo motor de base, ocorrendo perda de controle motor e perda de equilíbrio das impulsos nervosos que geram um movimento ~~alterado~~ alterado com a doença.

Um estudo recente de Prashant e colaboradores foi publicado na revista "Scientific data" da nature onde eles mapearam diferentes regiões do cérebro que podem estar afetadas pelo Parkinson em pacientes idosos. Eles identificaram





As regiões para traçar o perfil dos níveis da doença e sua gravidade ao longo do tempo, dividindo em níveis iniciais, intermediários e avançados. Isso pode ser útil para o diagnóstico precoce dos pacientes. A via indireta e direta da motricidade envolve o sistema nervoso central e periférico.

Uma das razões para a redução da liberação de dopamina é a formação de agregados de α -sinucleína na fenda pré-sináptica dos neurônios dopaminérgicos. Esses agregados impedem que a dopamina seja liberada atingindo seus respectivos receptores. Com isso, as fibras nervosas motoras não recebem o estímulo apropriado, impactando na motricidade da pessoa. Isso leva a movimentos não-ordenados. Diferentes medicamentos vem sendo estudados para melhorar os efeitos da doença. Um dos medicamentos utilizados é a levodopa para aumentar a dopamina. Esses medicamentos podem ser combinados com outros que inibem a degradação da dopamina.

Além disso, é importante mencionar que terapias com células tronco e também meios que estimulem a quebra dos oligômeros de α -sinucleína podem ser promissoras para o tratamento da doença. Como o Parkinson afeta tanto as vias diretas e indiretas da motricidade, terapias devem ser estudadas para agir na origem do problema e inibição das placas de α -sinucleína, como também em melhorar as respostas motoras dos indivíduos afetados.





→ Continua na próxima página.





10) Determinantes morfofisiológicos de doenças crônicas e degenerativas,

- Distúrbios como anomalias anatômicas e condições patológicas podem afetar a capacidade reprodutiva feminina. (inclua exemplos específicos)

Os órgãos reprodutores femininos, como por exemplo, o útero e os ovários precisam estar saudáveis para que a fertilidade não seja afetada. O equilíbrio do sistema reprodutor feminino envolve tanto sua anatomia dentro dos padrões médios de normalidade, como também depende de uma regulação hormonal adequada, sistema imune regulado e remodelação tecidual normais. Como o sistema reprodutor feminino possui conexão direta com o meio externo através da vagina, a possibilidade de infecções aumenta. Portanto, as células do sistema imune ao mesmo tempo que devem estar em constante atividade para proteger o sistema de infecções, também deve evitar atacar as próprias células saudáveis, o que gera autoimunidade.

Uma das anomalias que podem ocorrer e gerar alterações anatômicas é a endometriose. Ela leva ao crescimento ectópico do endométrio uterino. Esse crescimento pode gerar protuberâncias do tecido endometrial fora do útero atingindo trompas, ovários, bexiga e até mesmo o intestino. Isso pode gerar aderências nos órgãos causando modificações em seu correto posicionamento. Por exemplo, as tubas uterinas podem ficar aderidas, o que pode interferir no transporte dos óvulos ^{vindo dos} ovários e sua fecundação pelos espermatozoides. A movimentação dos óvulos dentro das tubas uterinas é essencial, por isso obstruções nas tubas ou aderências são prejudiciais.

O endométrio sofre remodelamento tecidual constante nos anos férteis da mulher, ele expande e contrai nos períodos do ciclo menstrual. A endometriose gera uma inflamação constante no endométrio uterino levando a remodelação tecidual desregulada. A remodelação da matriz extracelular envolve processos de ativação e inibição de metaloproteinases, com formação e quebra





de colágeno. A inflamação leva a ativação de fibroblastos, especialmente os miofibroblastos, que estimulam a produção de colágeno e outros componentes da matriz, como por exemplo a fibronectina. Num processo saudável isto é essencial para reparação dos tecidos em resposta a danos e também para o crescimento e renovação celular. No entanto, em processos crônicos de inflamação, a remodelação desregulada pode levar ao espessamento dos tecidos e perda de elasticidade. A endometriose além de gerar um ambiente inflamatório constante, pode levar a rigidez do órgão, algo que prejudica a fecundação e a gravidez. Um tecido endometrial reativo é menos receptivo a implantação do embrião e seu posterior desenvolvimento. Além disso, a endometriose gera processos de fibrose e cicatrizes no endométrio. Dependendo do nível, a cirurgia é necessária para extração do tecido em excesso. As dores constantes e alterações no ciclo menstrual são relatadas nessa condição clínica.

Tumores benignos no miométrio, os miomas também podem ser muito prejudiciais a fertilidade. Eles podem crescer a tal ponto de terem que ser removidos cirurgicamente. Quando o útero contém múltiplos miomas de forma recorrente, muitas vezes se aconselha a remoção completa do útero. Em casos de gravidez, alguns miomas podem crescer ao mesmo tempo que o feto o que pode ser prejudicial a gravidez. Alguns miomas são grandes a tal ponto de alterar e afetar a estrutura pélvica causando deformidades.

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) também afeta a fertilidade, visto que alguns folículos apresentam listos ao invés de óvulos e a falta de ovulação pode ocorrer afetando a fertilidade.

O encurtamento do colo do útero ou quem possui o colo do útero curto também é um desafio para a sustentação da gravidez. Muitas vezes é necessário repouso durante a gravidez ou uma pequena cirurgia para tentar impedir o aborto devido ao encurtamento do colo uterino.

Condições patológicas como infecções por vírus e bacterianas podem afetar a fertilidade. Por exemplo,





A infecção por clamídia pode gerar inflamação no endométrio que muitas vezes é silenciosa, o que faz com que essa inflamação se perpetue e afete o feto.

A constante atração de macrófagos e neutrófilos nos células endometriais podem dificultar a implantação do embrião na parede uterina. Exames como a videohisteroscopia podem detectar a inflamação no útero que se assemelha a superfície de um morango com pontuação foveolar no fundo.

A biópsia do endométrio pode confirmar a inflamação e a infecção. Dependendo do tipo de infecção, antibióticos precisam ser usados, especialmente em casos de endometrite.

A infecção por vírus do papiloma humano (HPV) também podem danificar o colo uterino levando a lesões pré-cancerosas que podem levar ao câncer do colo do útero.

Existem condições benignas que alguns autores dizem que podem dificultar a fecundação, como o útero retroverso. Embora alguns afirmem que a retroversão uterina pode ser um obstáculo, mas não um impedimento, para a gravidez, outros alegam que a retroversão é apenas uma variante benigna sem grandes impactos na presença de fecundação e gravidez.

