



CODIGO DA PROVA: MC440019



**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.

a) Cite o nome da estrutura neuroanatômica identificada pela letra A:

A estrutura anormalada é a substância negra, localizada no mesencefalo entre o tegmento e a base.

b) Qual condição neurodegenerativa que está diretamente relacionada com a letra B?

A doença de Parkinson. A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa caracterizada por acúmulo de citoplasmas, no interior dos prolongamentos neurônios, da proteína  $\alpha$ -sinucleína. Ela resulta de defeitos de funcionamento, que favorecem a agregação. Além disso, existe uma participação da via dopaminérgica-prefrontal resultam de um um desequilíbrio neurotransmissor, afetando a degradação proteica. Nos últimos anos foi postulada uma participação da mitocôndria. Aparentemente, mutações no gene da Parkina e outros, resultam na disfunção da mitofagia responsável por degradar mitocôndrias disfuncionais. Nessa associação, podemos entender que o estresse oxidativo é um dos danos ao estresse envolvido na fisiopatologia da doença de Parkinson. As mitocôndrias são as organelas responsáveis pela produção de energia, e como consequência da disfunção da



Comissão Organizadora do Concurso  
Gabinete da Direção  
ICB - UFRJ



cadeia respiratória, são potentes fontes de produtos de radiação livres, em especial, as espécies reativas de oxigênio, como superóxido e radical OH (hidroxila). Quando mitocôndrias disfuncionais não são recicladas como o acontece com as espécies reativas, pela fuga do elétron pelo caminho normal da cadeia respiratória.

Mitocôndrias disfuncionais podem liberar o DNA mitocondrial no citosol, ativando vias que induzem a produção e secreção de interferon  $\beta$ . A ativação da via "de interferon resulta na transcrição de genes pro-inflamatórios e o fenótipo resultante associado à proximidade celular, gerando um estado basal de inflamação e desregulando as células adjacentes. Além disso, danos à integridade da mitocôndria podem resultar na liberação do citocromo c e associação a APAF, ativando vias apoptóticas.

O estresse oxidativo pode alterar a conformação das proteínas e alterar a conformação das proteínas que estão sendo sintetizadas. Como consequência, pode ativar a resposta de estresse do retículo endoplasmático e transmembranas, na tentativa de corrigir os dobramentos inadequados. Contudo, o excesso de dano oxidativo pode ultrapassar a capacidade de adaptação do sistema e falta no reparo. Nesse contexto, com o funcionamento inadequado do sistema ubiquitina-proteasoma, proteínas com dobramento inadequado acumulam e podem resultar na morte celular.

Embora a manifestação da doença se situe no nível do nível da age, resultando em disfunções sistêmicas, o quadro clínico associado à transmembranas do movimento se manifesta quando um número significativo de neurônios na substância negra morrem.





c) Descreva o sintoma cardinal que define o diagnóstico dessa condição neurológica:

O sintoma cardinal está associado ao Tremor involuntário. Além do Tremor involuntário, os pacientes parkinsonianos apresentam: postura de marionetes, podendo resultar em incoordenação facial; possuem limitação na amplitude dos movimentos; os músculos podem apresentar rigidez, ou seja, há redução do movimento, pela falta de coordenação fina, eles possuem dificuldade de iniciar o movimento e execução abrupta dos mesmos. Como sintomas não motores, os indivíduos frequentemente apresentam depressão, insônia e distúrbios simpáticos, como constipação.

A progressão dos sintomas está associada com o acúmulo de outras estruturas como o córtex cerebral. Contudo, os sintomas motores se estabelecem pela morte dos neurônios na substância negra e dos neurônios estriatais, região que sofre acentuada atrofia.

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

Os neurônios da substância negra são neurônios dopaminérgicos do trato nigroestriatal. Eles projetam suas fibras para os neurônios da base, em especial para neurônios no globo pálido medial, lateral e para o putâmen. O sistema nigroestriatal é responsável pelo ajuste fino dos movimentos voluntários e regulagem do tônus muscular, importante para a manutenção da postura corporal.

A falta de dopamina no estriado, devido à morte dos neurônios da substância negra, resulta na morte dos neurônios estriatais e conseqüente atrofia da região. A falta de dopamina pode ser confirmada, em parte, pela administração de precursor, porém





depois concluído, alguns pacientes podem ficar insatisfeitos com o tratamento. Para esses casos a cirurgia de implantes de dispositivos cerebrais para a estimulação direta dos núcleos da base é o tratamento indicado. Os pacientes portadores da doença de Parkinson apresentam transtornos de humor, que se refletem por um quadro de apatia. Em parte pode ser explicado pela ação da dopamina nos núcleos da base, como o núcleo caudado, que faz parte do sistema límbico, associado ao eixo emocional e ao sistema de recompensa.

Devido sobre as estratégias terapêuticas inovadoras no tratamento do diabetes mellitus:

O diabetes é uma das doenças com maior incidência mundial, em especial o diabetes mellitus tipo II. O diabetes mellitus tipo I está associado ao agravo de sistema imunológico as ilhotas pancreáticas e das células  $\beta$  da ilha. Portanto, o diabetes tipo I é dependente de insulina. Neste caso, ele é resultado de ataque a antígenos próprios das células  $\beta$  da ilha e a própria insulina. Em casos de ~~esta~~ doenças auto-imunes, como o caso da artrite reumatóide, algumas terapias utilizando anticorpos monoclonais com foco na inibição da via de citocinas pró-inflamatórias, em especial TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, foram eficientes em reduzir a inflamação e o dano tecidual, um componente forte na maioria das doenças auto-imunes. É o linfócito Th17, que libera IL-17, uma citocina responsável por ativar os linfócitos T reguladores. Anticorpos monoclonais contra IL-17, permitiriam uma melhor ação dos linfócitos Treg, capazes de ativar respostas de linfócitos T autorreguladores. Porém,





máximo, diminuindo a expressão dos receptores de adiponectina e insulina ao longo prazo.

Exemplos recentes, em modelos animais, utilizaram um análogo da adiponectina, o Akiroporon e obtiveram sucesso na melhora do quadro de resistência à insulina. Atualmente, os dois fármacos mais utilizados são a metformina, capaz de induzir a secreção de insulina, e a simvastatina, um análogo de GIP, que diminui o esvaziamento gástrico quando tomados de maneira conjunta. Alguns estudos mostram que a simvastatina é capaz de induzir a perda de gordura também auxiliar a redução da adiposidade também auxiliar a redução lipídica nos hipertensos.

A leptina é o segundo hormônio secretado pelo tecido adiposo. A leptina é diretamente proporcional à adiposidade corporal. Além disso, a leptina é um hormônio anorexigênico, que atua nos neurônios POMC do núcleo arqueado do hipotálamo induzindo saciedade. Já foi demonstrado em alguns estudos, que os animais com deficiência de leptina apresentam atubação microglial no hipotálamo e morte dos neurônios POMC, tornando o indivíduo menos sensível aos sinais anorexigênicos. Exemplos com a simvastatina, ao reduzir a adiposidade, podem melhorar a inflamação hipotalâmica e preservar os neurônios POMC. Além disso, ao diminuir os níveis séricos da leptina, diminuem também suas ações deletérias provocadas a inflamação por ativação das inflamatórias, com STATs





③ Exata como anomalias anatómicas e condições patológicas podem afetar a capacidade reprodutiva feminina

O sistema reprodutor feminino é formado pelas gônadas femininas, os ovários, e por estruturas que conduzem os gametas até o útero e liberam o conceito após a fecundação. Atualmente, duas doenças em especial comprometem o sistema reprodutor feminino e podem gerar infertilidade, a endometriose e a síndrome dos ovários policísticos.

A endometriose é caracterizada pela implantação de tecido endometrial ectópico em regiões extra-uterinas. O útero é um órgão muscular e, localizado na região pélvica, situa-se posteriormente à bexiga e anteriormente ao reto. O útero fica anteflexionado sobre a bexiga urinária. Na cavidade pública o útero é coberto por uma prega de peritônio parietal, que forma o ligamento largo do útero. O ligamento largo possui especializações como a ampolla uterina e os mesovários para fixar tanto a tuba uterina quanto os ovários, respectivamente. O ligamento largo do útero é uma importante estrutura de fixação do útero às laterais da cavidade pública, mas também é uma importante estrutura que comunica o útero ao peritônio.

O útero possui três substituintes: o substituinte interno é representado pelo endométrio glandular; o substituinte médio representa o miométrio, formado por musculatura lisa; o substituinte externo, ou peritônio, é representado pela lâmina de peritônio parietal.

O endométrio reveste toda a cavidade uterina, e a cada ciclo menstrual ele cresce e se espalha, e ao término, ele se descola sendo eliminado na menstruação. Algumas teorias postulam um papel ~~de~~ cada





menstruação reversa, na implantação do endométrio extra uterino. A implantação pode ocorrer em vários locais, pelos cornos laterais do útero e óstio uterino da tuba uterina, o endométrio pode chegar até a tuba uterina, quando inflamação e edema, que podem impedir a fertilização. Além disso, pelo óstio abdominal da tuba uterina, o ~~pro~~ endométrio busca não pode chegar aos ovários, resultando em aderência e infertilidade no útero. Em alguns casos extremos o tecido endométrial pode se implantar no peritônio e aderir às peças do intestino delgado e outras estruturas.

A aderência do endométrio às paredes do canal da tuba uterina, além de impedir a fecundação, pode impedir que o zigoto se implantar no endométrio uterino. Este evento pode ter como resultado uma gravidez tubárica, ou pior, a implantação no peritônio.

Outra doença comum, é a síndrome dos ovários policísticos. Os ovários são órgãos pares do sistema reprodutor feminino, responsáveis pela produção dos gametas e dos hormônios sexuais femininos. Neste último caso, eles estão sob a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-gonada (ovários).

O hipotálamo libera os hormônios liberadores de gonadotrofinas que estimulam a hipófise, os gonadotrofos  $\alpha$  liberam LH e FSH. Esses hormônios estimulam a maturação dos gametas femininos e secreção dos hormônios femininos. No caso dos ovários policísticos, ocorre um defeito na liberação dos hormônios liberadores de gonadotrofinas, resultando no aumento da secreção de LH. O LH, hormônio estimulante, estimula as células da teca a produzirem hormônios androgênicos, e juntos atrapalham a maturação dos folículos.





Por esta razão, observamos na região testicular do ovário vários cystos formados por folículos que falharam no processo de amadurecimento. Isso altera o tempo normal resultando em ciclos menstruais desregulados, amenorréias e, com o aumento dos hormônios androgênicos, o aparecimento de características sexuais masculinas, como pelos ~~na~~<sup>no</sup> queixo da face.

Tanto em casos de endometriose quanto nos casos de síndrome do ovário poliquístico, a fertilização assistida pode auxiliar a conter os efeitos de uma possível infertilidade.

Por último, a capacidade reprodutiva feminina pode ser afetada por alterações no eixo hipotálamo-hipofise-ovário. Uma causa comum são os adenomas hipofisários, de acordo com a nova classificação da Organização Mundial de Saúde, tumores neuroendócrinos da pituitária (PitNETs). Os adenomas são neoplasias benignas, que de acordo com dados epidemiológicos, são a terceira neoplasia intracraniana mais comum, perdendo apenas para os meningiomas e gliomas. Os adenomas são divididos de acordo com a origem das células precursoras: corticotropos (ACTH), somatotropos (GH), lactotropos (prolactina), gonadotropos (FSH) e gonadotropos (LH e FSH). Os adenomas podem ser classificados pela clínica associada e hiperfuncionais hormonal em funcionantes ou clinicamente não-funcionantes. Adenomas clinicamente não-funcionantes raramente são removidos antes que seus efeitos de compressão sejam percebidos. A hipófise está situada na sela túrcica do bexiga esfenoidal e várias estruturas importantes são encontradas adjacente a ela. Como por exemplo, os nervos cranianos





e as células mltimas e o quorno átu acum.  
compressão de ~~esta~~ última resultando em ~~estrôn~~  
nos vasos. Contudo, o crescimento exacerbado  
do tumor pode comprimir a própria glândula  
resultando em por. hipopituitarismo. A  
redução dos hormônios gonadotróficos,  
por diminuição da glândula, pode  
acarretar, dentre outros fatores, um hipogonadismo  
e infertilidade.

Outra patologia capaz de interferir com a  
fertilidade feminina, compreendendo as  
neoplasias do útero, são o leiomiomas,  
tumores benignos com origem no miométrio.  
Embora benignos, eles podem crescer de  
forma exacerbada e ocupar a cavidade  
úterina, dificultando tanto o acesso  
dos espermatozoides, quanto uma  
possível nidada do blastocisto. O  
tratamento consiste na cirurgia para  
remoção do tumor.

