



CODIGO DA PROVA: MC048-ICB0001



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.

PERGUNTA 3 - TÓPICO B - DM1

O diabetes mellitus do tipo 1 (DM1) compõe 5-10% dos casos de diabetes mellitus. Apesar de menos prevalente que o diabetes mellitus tipo 2, faz-se necessário compreender a etiologia e mecanismos fisiopatológicos de início e desenvolvimento da DM1, pois o tratamento da mesma é considerado desafiador. De forma semelhante à DM2, o tratamento da DM1 busca eficiência no controle glicêmico, buscando minimizar os riscos para complicações relacionadas à doença (causadas pela glicemia elevada em períodos prolongados, sendo na DM1 a deficiência de produção de insulina).

A DM1 é frequentemente iniciada na infância ou início da adolescência. A principal causa é a auto-imunidade direcionada a componentes da célula  $\beta$ , ou seja, o organismo produz anticorpos contra a insulina, proteínas estruturais e enzimas da célula  $\beta$ . Pode-se buscar averiguar a DM1 associada à auto-imunidade pela investigação bioquímica de anticorpos específicos no sangue (Anti-ilhota, Anti-insulina e outros). Poucos casos, não identifica-se a presença de anticorpos detectáveis e classifica-se como idiopática. Já se sabe que questões genéticas podem aumentar o risco para DM1, em especial relacionadas às mutações nos genes HLA, envolvidos no processamento e apresentação de antígenos pelas células B. Além disso, alguns "gatilhos" ambientais podem estar associados ao início do desenvolvimento da doença, como exposição precoce à proteína do leite de vaca e infecções virais. Uma vez que esta presença começa, resulta em inflamação, infiltrado de células inflamatórias para o pâncreas, o que culmina na destruição gradual das células  $\beta$  e, consequentemente



Comissão Organizadora do Concurso  
Gabinete da Direção  
ICB - UFRJ

11

### PERGUNTA 3 - TÓPICO 8 - DM1

Redução da produção e liberação de insulina. O processo de destruição é lento, passando muitos anos (5-10 anos), até se observar a redução de cerca de 70% das células  $\beta$  associada a apresentações clínicas dos quadros, mas quais os sintomas iniciam de forma abrupta.

Neste momento, observam-se os 4Ps da DM1: polínia, poliúria, polifagia e perda de peso intima e rápida. - associadas à hiperglicemia crônica, podendo atingir níveis superiores à 400 mg/dL de glicose sérica. O indivíduo precisa ser frequentemente hospitalizado, o que se faz pela hiperfonia da insulina.

As primeiras insulinas eram de origem bovina e suína e causavam alergia em muitos pacientes. Com o avanço farmacológico, a insulina humana passou a ser produzida pela técnica de DNA recombinante e seu uso minimizou as questões alérgicas. As primeiras insulinas humanas foram a insulina regular e a NPH, que consistiu da insulina regular associada à protamina e Zn. Mais avanços farmacológicos possibilitaram a produção de variações da molécula de insulina, através de trocas de aminoácidos e conjugação de componentes ácidos. Estes influenciam em aspectos farmacocinéticos da molécula.

Valer lembrar que o controle glicêmico visa reestabelecer a homeostase glicêmica, que fisiologicamente, consiste de liberação ~~basal~~ plasmática de insulina conforme estado energético do indivíduo, variando normalmente níveis basais séricos que podem aumentar na presença de hiperglicemia e reduzir na presença de hipoglicemia (ex.: exercício). O advento de novas ~~de~~ moléculas de insulina sintéticas (farmacológicas) possibilitou que o tratamento da DM1 se aproxime dos quadros fisiológicos pré-doença.

Os níveis de insulina basais são mimetizados por insulinas de ação intermediária, longa e ultra-longa. São formas que demoram mais para dissolver e originar moléculas ativas de insulina. A NPH de ação intermediária demora cerca de 4h para começar a atuar, semelhante à desquímica (ação ultra longa) e porém elas apresentam atuação latente por cerca de 15h e 42h, respectivamente.

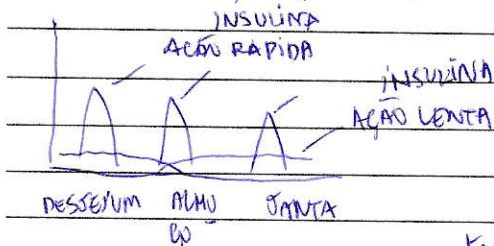
A insulina regular e a lispro apresentam ação rápida e mimetizam a liberação de insulina pós-prandial em resposta à hiperglicemia. Devem ser administrados pré-refeição e tem período de atuação de cerca de 5h, mais curto que as de ação longa. Além disso, foi produ-



### PERGUNTA 3 - TÓPICO 8 (DM 1)

gida a insulina inalável, que tem ação ainda mais rápida, porém ação mais curta comparadas às demais.

Normalmente, faz-se uso de duas insulinas em esquema terapêutico de associação para que o controle glicêmico seja adequado.



A administração de insulina é, em geral, por via subcutânea. As cometas de insulina e o uso de bombas infusoras de insulina aumentam o conforto e precisão do tratamento da DM 1. Contudo são dispositivos

caros e pouco acessíveis à boa parte da população.

Fatores como local da administração, tipo de insulina, esquema terapêutico, tabagismo podem influenciar no controle glicêmico. Os ~~fatores~~ eventos adversos dos tratamentos não, em sua maioria, são ajustadas doses e hábitos de vida. A alimentação e estilo de vida também podem influenciar no controle glicêmico, de forma que o exercício melhora o controle glicêmico por favorecer ação da insulina; enquanto alterações da alimentação, ingestão de alimentos hipercalóricos e ricos em carboidratos pioram o controle, requerendo ajuste de dose e podendo favorecer eventos adversos como hipoglicemia ou hiperglicemia "rebotê", alergia no caso ~~de~~ das insulinas bovina e suína (mais frequente) e na humana (menos frequente, mas possível pl mudança da estrutura química da molécula). E no caso da insulina inalável pode ocorrer tosse e irritação na garganta sendo contra indicada à pacientes asmáticos. Pode-se observar lipodistrofia pelas administrações injetáveis, sendo recomendável variar o local.

Os tratamentos sintéticos suplantados buscam ~~reproduzir~~ administrar o hormônio que não é mais produzido, conforme as células  $\beta$  são tão fortemente destruídas. Contudo, ainda não há (aprovada) terapia que busque impedir/minimizar a ftopatologia de destruição das células  $\beta$ . Outras doenças auto-imunes já contam com tratamentos baseados em imunomodulação e, uma estratégia tem sido pesquisada para DM 1. Este é abordado na revisão de Rodacki et al, citando algumas drogas com alta potencial que foram testadas, ~~como~~ como a hidoperona. Foi aprovado para teste, teplizumab, com bons resultados iniciais em minimizar a destruição de células  $\beta$ . Neste estudo, comenta o papel de terapia celular e suas células, como células e endócitos. Tal estratégia pode embasar estudos que tentem isolar fatores de sua interação celulares, para que sejam estudados como alvos farmacológicos no tratamento da DM 1.



## TÓPICO 1 - PERGUNTA 1 - ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

Estudos pré-clínicos são estudos que antecedem os estudos clínicos com humanos, ou seja, são estudos que visam testar eficácia e segurança de candidatos a fármacos antes que eles sejam usados em seres humanos. Desta forma, a partir da escolha de uma molécula candidata são realizados testes com células (in vitro), com ~~orgão~~ implantes (ex vivo) e com animais (in vivo) buscando descrever efeitos da molécula candidata, caracterizar dose de efeito, ~~potencial de dano~~ ~~potencial de dano~~ verificar presença de efeitos adversos, potenciais questões quanto à toxicidade e segurança, incluindo potencial letal. Em todos para verificar se a molécula candidata atende efeitos terapêuticos associados a poucos efeitos adversos e mínimo potencial letal para uso como tratamento de doença específica.

A distribuição ou desenvolvimento de um fármaco que será avaliado em testes pré-clínicos inicia muito antes de definir a doença para a qual se busca terapia, definindo seus alvos (como receptores ou modulação da resposta celular). A escolha do ~~potencial de dano~~ molécula candidata envolve pesquisa bibliográfica e uma vez definida a estratégia de atuação, pode-se buscar uma molécula existente (origem vegetal ou animal) ou pode-se buscar sintetizar uma molécula, muitas das vezes baseada na estrutura química de uma molécula existente, <sup>ou modificada</sup> ~~ou modificada~~ quanto à sua estrutura química. Tais modificações buscam alterar propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas para que ela seja adequada para o tratamento da doença em questão.

Uma vez definida a molécula candidata, seguem os testes que devem ser avaliados nos estudos pré-clínicos:

- Toxicidade de dose única

Visa avaliar a toxicidade de uma dose administrada, em diferentes concentrações.

- Toxicidade de medidas repetidas

Visa avaliar a toxicidade pelos efeitos cumulativos da administração do fármaco, pelos "ataques" de mesmo no organismo, ou mesmo pelo efeito da manutenção da terapia em longo prazo.

- Toxicidade Reprodutiva

Visa avaliar se a molécula tem potencial tóxico à produção e função dos gametas, bem como a embriogênese, e desenvolvimento pré- e pós-natal.

- Genotoxicidade



## TÓPICO 1 - PERGUNTA 1 - ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS.

Visa avaliar se a molécula tem potencial de gerar mutações na sequência do DNA

• ~~Potencial~~ Potencial carcinogénico

Visa avaliar se a molécula estimula <sup>aumento de duração do ciclo celular e</sup> aumento de proliferação celular descontrolada

• Disfunções sistémicas.

Visa avaliar se a molécula atua de forma importante a função dos sistemas do organismo: sistema nervoso, sistema respiratório, sistema renal, sistema cardiovascular, sistema endócrino e sistema imune.

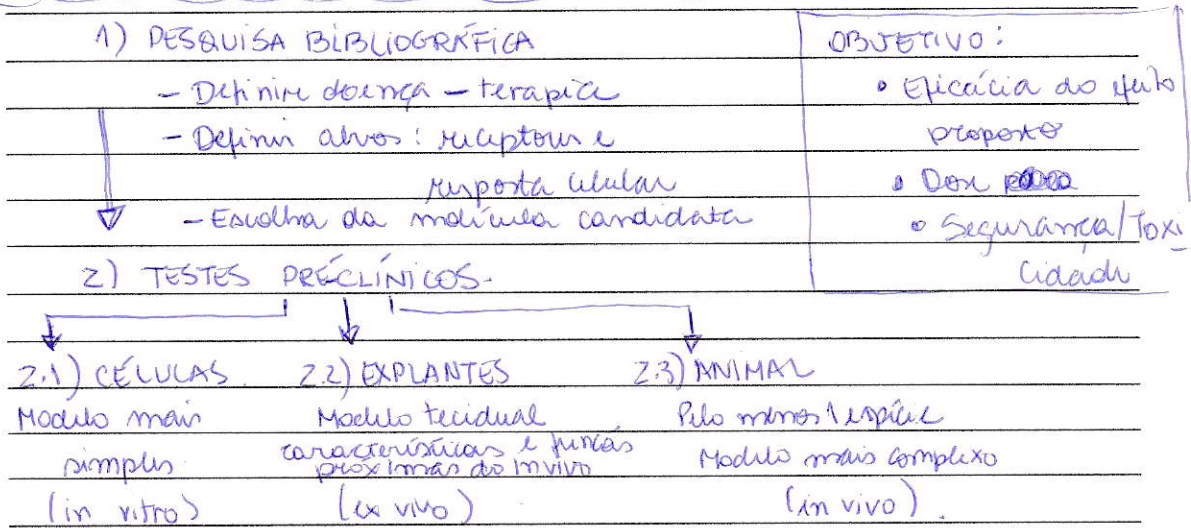
• Potencial letal.

Visa avaliar se a molécula tem potencial de causar morte e se a dose EL50 é próxima da janela terapêutica.

Em geral, segue um padrão de iniciar os estudos pré-clínicos com modelos menos complexos (celular - in vitro) e em seguida realizar testes em modelos mais complexos (explantos e modelos animais).

### FLUXOGRAMA:

ESCOLHA DA MOLÉCULA → TESTES PRÉ-CLÍNICOS



TESTES: Toxicidade de dose única, Toxicidade de doses repetidas, Toxicidade reprodutiva, Genotoxicidade, Potencial carcinogénico, Disfunções sistémicas, Potencial letal

3) TESTES - ENSAIOS CLÍNICOS (HUMANOS)

## TÓPICO 1 - PERGUNTA 1 - ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

Valer novamente a importância de seguir o modelo menos complexo e mais simples, visando minimizar o uso de animais nos testes pré-clínicos, seguindo o princípio dos 3R:

### \* Reduce

Do inglês, reduzir o número de animais. Deve-se fazer um cálculo amostral para cada objetivo de análise proposta, verificando o número de animais em cada teste.

### \* Replace

Do inglês, substituir, sempre que possível, o uso de animais por outro modelo que atinja o objetivo desejado.

### \* Refine

Do inglês, preparar e garantir conforto e bem estar animal, bem como ausência de sofrimento, durante a realização dos testes.

Considerando a evolução tecnológica, o uso de inteligência artificial tem sido aplicado nas fases iniciais de desenvolvimento dos fármacos. Desde o início dos anos 2000, tal estratégia vem sendo aplicada para a definição do receptor que se busca o alvo farmacológico, para prever a relação da estrutura química da molécula com suas propriedades farmacológicas, e ainda, mais recentemente, para compreender a atuação da molécula em sistemas mais complexos (nos testes pré-clínicos *in vivo*).

Mais recentemente, em 2019 em diante, surgiram trabalhos que propõem o uso de big data (do inglês, uso de máquinas para o processamento e análise de grande quantidade de dados) no desenvolvimento de fármacos para doenças metabólicas.

Um exemplo prático do uso da tecnologia no desenvolvimento de fármacos é a proposta e elaboração de moléculas que sejam capazes de atuar em mais de um receptor. Por exemplo a tirzepatida, um co-agonista dos receptores de GIP e GLP-1, e mais recentemente, outra molécula com função tri-agonista atuando em receptores de GIP, GLP-1 e glucagon.

Sabe-se que GIP e GLP-1 são hormônios produzidos no intestino durante a refeição e análogos isolados têm sido produzidos para atuar de forma independente nos seus respectivos receptores no controle glicêmico de pacientes com DM2, tendo bem-sucedido também em reduzir peso corporal. Moléculas di- e tri-



## TÓPICO 1 - PERGUNTA 1 - ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

agonistas podem potencializar os efeitos dos receptores, resultando em perda de peso considerável (pode chegar à 30% de redução do peso corporal)

A pesquisa bibliográfica e seleção da molécula candidata são importantes. Contudo, ~~apenas algumas~~ <sup>nem todas as</sup> moléculas são aprovadas para os testes pré-clínicos e muitas moléculas seguem para os testes clínicos, caracterizando muitos anos de investimento e testes durante um processo.

Outras limitações dos testes pré-clínicos é que nem sempre eles podem ser extrapolados para a ação em humanos. Os modelos de explante são mais parecidos com o ambiente tridimensional de atuação em relação às células 2D e 3D. E, mesmo os animais, que representam modelo vivo com atuação multi-sistemas, ainda apresenta limitações de compreender as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da molécula, não podendo extrapolá-las completamente os achados para os humanos. Um exemplo disso é a presença de diferenças ~~entre~~ <sup>entre</sup> espécies em questões da metabolização dos fármacos, visto que o sistema enzimático hepático de biotransformação não é completamente equivalente. Além disso, muitas outras diferenças nos sistemas de transdução de sinal e expressão de proteínas específicas ou mediadores que podem tornar achados dos testes em animais não reproduzíveis em humanos.



## TÓPICOS - PERGUNTA 2 - FARMACOTERAPIA ESPEC.

Quando uma molécula ~~paciente~~ é aprovada nos ensaios pré-clínicos e segue para realização de testes clínicos (em seres humanos), faz-se uma análise de dose-efeito, em que define-se qual dose é suficiente para provocar efeitos terapêuticos em boa parte da população. Esses dados apresentam distribuição Gaussiana, podendo observar que há pessoas, mas quais a dose terapêutica proposta não provoca efeito esperado, bem como, há pessoas que a dose produz efeitos exagerados equivalentes a superdoses, associados a efeitos adversos. Tal fato indica que existem diferenças entre os indivíduos que podem favorecer ou desfavorecer a ação do fármaco, ou mesmo gerar efeitos diferentes.

Alguns fatores influenciam nos achados e apontam para a necessidade de programas de farmacoterapia personalizada:

### \* Idade

Sabe-se que bebês, recém-nascidos e especialmente os prematuros apresentam menor capacidade de metabolização hepática. Por exemplo, as reações de conjugação de fase II ainda não acontecem como em adultos, o que requer ajuste de dose ou mesmo não uso de determinadas medicações. ~~Outros~~ ~~do~~ ~~acontecem~~ Isso porque os bebês ainda não desenvolvem todas as enzimas necessárias para seu processo. Efeito semelhante de capacidade reduzida de metabolização é observado em idosos, especialmente aqueles que apresentam doença hepática, como doença gordurosa não-alcoólica. ~~Outros~~ ~~do~~ ~~idosos~~ ~~também~~ Isso modifica o padrão de expressão de enzimas metabolizadoras. No caso dos idosos, também verifica-se redução da capacidade de eliminação renal. Sabe-se que a partir dos 40 anos, perde-se 10% dos néfrons a cada 10 anos, o que tende a reduzir gradativamente a função renal, requerendo também ajuste de dose neste grupo.

### \* Distúrbios genéticos.

#### \*\* Idiossincrasias

Evento relacionado à mutação que resulta em resposta completamente diferente à um fármaco de um indivíduo comparado a boa parte da população. Exemplo, pela mutação da G6PD desidrogenase, o uso de um fármaco anti-malária causa hemólise em indivíduos afro-caribenhos, enquanto que o efeito







## TÓPICO 5 - PERGUNTA 2 - FARMACOTERAPIA ESPEC.

É para absorção intestinal. O fármaco que tiver maior afinidade pelo transportador vai ser mais absorvido e pode prejudicar a absorção de outro fármaco. Não é isso, deve-se considerar que o mesmo fármaco pode ser administrado de maneiras distintas. Além disso, 2 fármacos disponíveis na circulação podem competir por proteínas transportadoras e assim, o fármaco de maior afinidade pelo proteína fica mais ligado e desloca o outro, que fica mais livre, podendo ter efeitos exagerados, adversos e tóxicos. O mesmo mecanismo segue para a metabolização. Se 2 fármacos são metabolizados pelo mesmo sistema de enzimas, um pode ser mais metabolizado em detrimento do outro. Ou ainda, se não competem pelas enzimas, pode-se ver um fármaco aumentando ou inibindo a expressão/atividade da enzima metabolizadora do outro fármaco. Assim, pode ter aumento ou redução da disponibilidade do outro fármaco. Por fim, pode-se observar competição dos fármacos no processo de eliminação renal, quando maior eliminação de um determinado fármaco que do outro, ou em relação a serem administrados independentemente. Isso porque eles podem competir por proteínas transportadoras tubulares de reabsorção como as OAT e OCT do túbulo proximal.

Vale ressaltar que idosos, frente as doenças de idade e comorbidades, fazem uso de muitas medicações e têm referência para a terapia especializada nesse grupo.

\* Alimentação e estilo de vida

Também são condições que podem interferir nos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos de um fármaco. Por exemplo, dieta rica em gordura pode favorecer absorção de determinados fármacos. Ou ainda, podem afetar a expressão de receptores e moléculas da transdução de sinal envolvendo mecanismos de ação de fármacos. O exercício aumenta massa muscular e o sedentarismo reduz a massa muscular, podendo resultar em efeitos benéficos ou maléficos, respectivamente, no metabolismo que afetam a captação dos fármacos.

Considerando que alguns indivíduos apresentam mais de uma condição de doença, o esquema terapêutico pode ser elaborado vislumbrando que uma medicação pode contribuir para o tratamento de duas condições ao mesmo tempo. Por exemplo, indivíduos hipertensos e com doença renal crônica



## TÓPICO 5 - PERGUNTA 2 - FARMACOTERAPIA ESPEC.

podem fazer uso de fármacos inibidores da enzima convertora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de ANGII (BRA), pois seriam promovedores de efeito anti-hipertensivo e proteção da função renal. Além disso, pacientes que tenham hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) podem usar inibidores do transportador SGLT2 renal, que favorece aumento da eliminação de glicose urinária e promove ao mesmo tempo redução do volume do líquido extracelular e consequentemente redução da pressão arterial. No caso dos pacientes apresentarem aumento da circunferência abdominal associado a 2 outros fatores dentre  $\downarrow$  HDL,  $\uparrow$  Tg,  $\uparrow$  PAS,  $\uparrow$  PAD,  $\uparrow$  glicemia / HbA1c é classificada como sendo síndrome metabólica e, provavelmente, vai precisar de esquema terapêutico individualizado, considerando as condições de doença e os efeitos sinérgicos de alguns fármacos para doenças metabólicas.

Outra questão importante é que as doenças metabólicas e cardiovasculares são multifatoriais, de forma que um medicamento tenha efeito e outro tipo de medicamento pode não ter, ou mesmo requerer a associação de mais de 2 medicamentos para a mesma condição. Em relação a pressão arterial, pode-se usar diuréticos e bloqueadores do sistema adrenérgico ( $\beta$  ou  $\alpha$  recep.  $\alpha$ ). Tendo efeito em 2 pontos possíveis causadores de hipertensão: excesso de volume e excesso de ação SNS no coração e vasos, respectivamente. Rimeceínio semelhante para DM2 pode-se associar hipoglicemiantes orais e secretagogos de insulina. Usar metformina e sulfonilureias ou ainda associar inibidores de SGLT2 ou agonistas análogos de hormônios gastrointestinais (GIP e GLP1) que podem favorecer atuação na maior captação de glicose, secreção de insulina, inibição da gliconeogênese, controle de peso corporal e glicemia.

Por fim, vale apontar as diferenças populacionais. Chineses são mais sensíveis a propranolol que população branca; enquanto negros são pouco sensíveis à  $\beta$ -bloqueadores. Isso indica questões genéticas populacionais que devem ser consideradas no esquema terapêutico. Losos também respondem pouco à  $\beta$ -bloqueadores. O Brasil tem populações misturadas ainda tem mais diversidade pois tem quem questões populacionais e individuais que afetam.



## Tópico 5 - PERGUNTA 2 - FARMACOT. ESPEC.

Bimela vai comentar que os bancos genômicos podem ser considerados como os bancos genéticos, associado à estrutura de inteligência artificial, podem auxiliar a produzir um tipo de fármacos em indivíduos e população. Em especial os exemplos metabólicos, o banco de ômicas também seria interessante (genômica, proteômica e metabolômica).

