



CODIGO DA PROVA: MC048-ICB0012



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 1 - Tópicos 1 (desenvolvimento de novas fármacos - estudos pré-clínicos):

A descoberta de fármacos e princípios ativos ocorrem em muitos casos, seja de modo empírico ou acidental. Extratos de ervas, chá, loções entre outros eram obtidos de plantas com propriedades medicinais porém sem ~~nenhum~~ nenhum tipo de teste realizado de forma prévia que garantisse sua eficácia. Uma descoberta acidental que revolucionou a II guerra mundial foi a descoberta dos antibióticos. Alexander Fleming contaminou acidentalmente sua ~~sa~~ cultura de bactéria com ~~o~~ o fungo penicillium e percebeu que houve a formação de um halo de inibição ~~o~~ ao redor, onde havia o fungo não foi observado o crescimento bacteriano, dando origem assim ao principal antibiótico usado na II guerra, a penicilina.

Atualmente, a descoberta de novos fármacos envolve uma série de etapas como por exemplo: planejamento da síntese dos fármacos alvo; avaliações das propriedades farmacocinética e ~~farmacodinâmica~~ farmacodinâmica; estudos pré-clínicos em animais para avaliar a eficácia e segurança dos novos fármacos; assim como estudos de toxicidade, mostram de a tolerabilidade do fármaco, efeitos adversos, efeitos tóxicos e possíveis efeitos genotóxicos, mutagênicos e ou relacionados a toxicidade reprodutiva. Abaixo, ~~estão as principais etapas~~ veremos os detalhes de cada etapa.

• Pesquisa

As pesquisas por novos alvos ou fármacos são baseadas



Comissão Organizadora do Concurso
Gabinete da Direção
ICB - UFRJ

1

em algumas questões, por exemplo: o novo fármaco a ser proposto será para alguma doença específica? existe um alvo (receptor, enzima ou proteína) para este novo fármaco? há a possibilidade desse novo fármaco ser multi-alvo, sendo assim útil para doenças multifatoriais como Parkinson, endometriose, síndrome metabólica entre outras. Todas estas questões mantêm os químicos farmacêuticos em sua pesquisa, que pode ser bibliográfica ou em sínteses para um ~~melhor~~ melhor planejamento da síntese química.

Na grande maioria, os químicos farmacêuticos geram uma ~~série~~ série de compostos com diferentes modificações estruturais para avaliação de testes moleculares, celulares e in vivo. Testes moleculares são feitos para avaliar a afinidade e seletividade pelo alvo, testes de docking molecular, testes computacionais de in vitro podem ser utilizados para avaliar esses parâmetros. Testes com culturas celulares, sejam com células imortalizadas de tumores (a escolha depende da pergunta motivadora do projeto) são utilizadas para avaliar o efeito da substância direta na célula alvo, nesse tipo de experimento também pode-se avaliar a concentração efetiva que produz efeito de 50% (EC50) facilitando assim as escolhas das doses para serem usadas em testes in vivo. Além disso, nessa etapa também são feitos testes de binding para avaliar se a substância tem um ~~perfil~~ perfil farmacológico para ~~ser~~ ser agonista, agonista inverso ou antagonista.

Dessa forma, ~~de~~ obtêm-se moléculas com um alvo definido, seletividade e afinidade pelo alvo e um possível mecanismo de ação, partindo assim para os testes pré-clínicos.

• Estudos pré-clínicos

O objetivo dos estudos pré-clínicos são avaliar os efeitos farmacológicos, os possíveis efeitos tóxicos, selecionar uma via de administração e obter dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos, buscando elucidar o mecanismo de ação do novo fármaco.

Para a realização dos estudos pré-clínicos são necessários 3 ~~espécies~~ espécies diferentes de animais, sendo essas: roedores, lagomorfos e primatas. Nesses animais os compostos são administrados em diferentes vias: via oral, gavagem, subcutânea,



intramuscular e de intravenoso a fim de relacionar a melhor via de administração. Também é possível observar a duração do efeito, possíveis efeitos adversos e parâmetros farmacocinéticos (realizados por ensaios específicos como coleta de sangue pontual e análise por HPLC para avaliar o tempo de eliminação da substância). Amostras biológicas podem ser coletadas no final do experimento ~~para~~ para avaliação em testes bioquímicos, sendo elas utilizáveis para avaliar os demais efeitos ~~farmacológicos~~ farmacológicos, como teste de Ellis sanduíche e de análise por RT-PCR e também avaliar um possível mecanismo de ação através de técnicas como Western Blot, RT-PCR entre outras.

A avaliação da toxicidade é um dos parâmetros mais importantes nos ensaios pré-clínicos pois através desses ensaios pode-se avaliar a segurança da dose escolhida nos ensaios ~~em~~ acima.

• Toxicidade aguda

A toxicidade aguda é avaliada após 24h da administração da substância. Observa-se o comportamento animal, taxa de letalidade e análise de parâmetros bioquímicos. Neste ~~em~~ ensaios determina-se o NOAEL (dose que não foi observado efeito adverso e/ou letal) e o LOAEL (a menor dose que foi observado efeito adverso e/ou letal).

• Toxicidade sub-crônica

Avaliação dos animais por duas semanas podendo ser avaliada até 2 meses. São avaliadas 3 doses diferentes e os animais são observados em relação a mudanças ~~comportamentais~~ comportamentais, análise de parâmetros bioquímicos e análise macroscópica e microscópica de órgãos principais (baço, fígado, estômago, rins e pulmões).

• Toxicidade crônica

Também conhecido como estudo de doses repetidas, utiliza-se para esse estudo 2 ou 3 doses diferentes a avaliação dura de 2 a 16 meses e os parâmetros avaliados são os mesmos da toxicidade sub-crônica.

Vale ressaltar que todos os ~~em~~ ensaios de toxicidade também são realizados com no mínimo 2 espécies diferentes sendo o ideal três espécies. Porém sempre necessitam que os tes-



ocorram em reabsorção lagomorfos e o ideal também é a realização em primatos.

• Toxicidade reprodutiva

Esses estudos são necessários para avaliar se a substância é capaz de ser teratogênica. Sendo assim, a administração da substância de animal grávida depende da perspectiva do projeto. Pode ser administrada nos dias iniciais, avaliando parâmetros de toxicidade materna, perda gestacional e tamanho da prole, quanto pode ser administrada durante a organogênese a fim de avaliar má-formação congênita ou não, tamanho da prole assim como fetos vivos e mortos.

• Toxicidade gênica e capacidade mutagênica

Realizada através do ~~FI~~ teste de Ames (mutação genética em bactérias) e do teste da cometa (avaliação da frequência cromossômica) a toxicidade gênica é um parâmetro a ser levado em consideração a fim de evitar danos ao DNA causados pela substância. A capacidade mutagênica com o nome diz, avalia o potencial de substâncias em desenvolver múltiplas carcinomas.

⇒ Fluxograma

A procura por novos moléculas parte em torno de 10.000 a 25.000 moléculas, em número é reduzido para 10 a 50 após a análise dos ensaios moleculares, celulares, de solubilidade e afinidade com o alvo anteriormente. Depois, 5 ou 10 chegam aos ensaios de toxicidade, nos moléculas que demonstraram eficácia e efeitos terapêuticos superiores os demais. A quantidade de moléculas que chegam de fato aos estudos clínicos são de 2 a 5 moléculas.

⇒ Limitações

As limitações dos ensaios pré-clínicos estão relacionadas: a dificuldade de extrapolar os resultados para humanos; utilização de um número grande de animais ao longo de todo o ensaio; custo e duração dos estudos e o valor preditivo dos resultados obtidos com espécies animais.



Pergunta 3 - Tópico 8 (abordagem terapêutica do diabetes mellitus 1: estratégias farmacológicas atuais e ~~pot~~ potenciais de insulina):

O diabetes mellitus é caracterizado por um quadro de hiperglicemia que ocorre devido a falta ou dificuldade de sinalização do hormônio insulina.

O diabetes tipo I é um tipo de diabetes auto-imune que ocorre pela destruição das células β pancreáticas nos ilhotas de Langerhans. A causa pode ser imunológica ou idiopática.

O tratamento farmacológico atual é através da reposição de hormônio insulina, com esquemas terapêuticos que visam imitar a secreção de insulina endógena, de seja, insulinas que mimetizam a primeira fase de secreção da insulina, com rápida absorção e elevada picos de concentração e, ~~outros~~ outros tipos de insulinas que mimetizam a segunda fase, liberação lenta e constante.

• Insulina de ação rápida

Todas as insulinas de ação rápida dissolvem-se facilmente em monômeros após a aplicação ~~subcutânea~~ subcutânea, ~~possuem~~ possuem início de ação de 5 a 15 minutos, picos de concentração de 1-2 h e duração do efeito de 1-4 horas. As modificações ~~que ocorreram~~ que ocorreram baseadas na estrutura da insulina endógena favoreceram a prevenção de agregação de auto-agregação. As insulinas e suas ~~modificações~~ modificações encontram-se abaixo.

LISPRO - inversão dos aminoácidos prolina (B28) e lisina (B29), resultando na insulina lispro com o aminoácido ~~lisina~~ lisina na posição B28 e prolina na posição B29.

GLULISINA - substituição do aminoácido asparagina ~~na~~ na posição B23 por lisina e saída do aminoácido ~~Asparagina~~ ^{lisina} (B29) pelo ácido glutâmico.

ASPART - saída do aminoácido prolina (B28) por ácido aspártico.

Todas essas insulinas são administradas junto os refeições



com o objetivo de mimetizar a primeira fase da insulina.

o Insulina de ação curta ou insulina regular

É uma insulina em forma de hexâmeros associada com a molécula de zinco. Sendo assim, precisa a dissociação do zinco, ~~destruição~~ ^{dissociação} da estrutura hexamérica para a dimerização e enfim monomérica para ser absorvida. Esse processo retarda seu início de ação para 30 a 45 minutos, possui um pico de concentração de 1-4 horas e duração de ação de 4 a 6 horas. Devido a forma complexada, esta insulina deve ser administrada de 30 a 45 minutos antes das refeições para evitar picos de hiperglicemia pós-prandial precoce e hipoglicemia pós-prandial tardia.

o Insulina de ação intermediária

É uma insulina complexada por zinco e protamina, sendo assim, para ser absorvida precisa que enzimas proteolíticas do tecido subcutâneo clivem a protamina, essa reação ocorre a ~~descomplexação~~ ^{descomplexação} com o zinco e clivagem de sua estrutura hexamérica até monomérica, só assim a insulina é absorvida. Por isso, ~~o~~ início de ação é mais demorado, a 1 a 4 horas, o pico de ação ocorre em torno de 4 a 6 horas e a duração do efeito é maior que as demais, de 6 a 10 horas.

Sendo assim, esta insulina é administrada 2 vezes ao dia e mimetiza a segunda fase de secreção da insulina.

o Insulinas de ação longa

São insulinas que mimetizam a segunda fase de secreção da insulina ~~lentamente~~ ^{endógena}, ao contrário das demais, não possui pico de concentração e são liberadas de forma constante na circulação sanguínea. Modificações em seus codões favorecem esses parâmetros farmacocinéticos:

DETEMIR - adição do ácido N- ~~amino~~ ^{amino} mistilal no aminoácido lisina na posição B29. Essa modificação favorece sua alta ligação a proteínas plasmáticas, o que favorece um liberação lenta e gradual. Possui início de ação de 1-4 horas e duração de 12 a 20, sendo administrada 1 ou 2 vezes ao dia.

GLARGINA - a modificação no codão B ocorre pela adição de



dois aminoácidos arginina na ~~parte~~ parte C-terminal da cadeia. As mudanças tanto na cadeia A quanto na B modificaram o pH desse insulino para pH:4 de modo que, quando administrado por via subcutânea em contato com o pH fisiológico (pH=7) precipita, fazendo com que a mesma seja absorvida de forma constante. Possui início de ação de 1-4 horas e duração de ação de 20-24 horas, sendo administrado 1 vez ao dia.

• Insulina de ação ultra-longa

A insulina degludeca é uma insulina recente que, em relação a ~~a~~ insulina endógena, modificação na cadeia B com a perda do aminoácido ~~Trp~~ treonina e a adição do ácido hexadecanoico hexadecanóico na aminoácido lisina (B29) com um ~~apêndice~~ apêndice ~~de 16 carbonos~~ favoreceram a formação de múltiplos hexâmeros. Essa ~~modificação~~ modificação alterou suas propriedades farmacocinéticas e esta insulina possui duração de ação de 24 a 42 horas, sendo administrado uma vez ao dia.

Um dos ~~principais~~ principais problemas da terapia atual é que é exigido do paciente um esquema ~~de~~ rígido de administração ^{dos insulinos} e alimentação, qualquer ingestão incorreta de carboidratos, aplicação da dose errada de insulina para a necessidade da momento ou prática de atividade física em excesso leva ao principal problema dessa terapia, a hipoglicemia. Além disso, nenhuma das terapias propostas como auxílio no retardo de redução do ~~grau~~ ~~de~~ progressão da doença, apenas trata o principal sintoma, a hiperglicemia.

Atualmente os estudos direcionaram a fase da terapia do diabetes tipo 1 para terapias com anticorpos monoclonais. O fármaco teplizumabe foi aprovado pela FDA em 2022 e está ~~na~~ na fase 3 dos estudos clínicos. Esse fármaco é um anticorpo monoclonal anti CD3 e os resultados de dois administrados de 12 dias mostraram um retardo na progressão da doença de 32,5 meses em crianças com diabetes do tipo 1 (estágio 3). As vantagens desse fármaco é que ele não causa depleção a longo prazo dos células insulares como outras terapias, além disso, demonstrou melhorar a função dos ~~as~~ células β em experimentos animais. Mais estudos são necessários a respeito desse fármaco mas o alvo relacionado é promissor.



A citocina TNF- α é uma das principais citocinas envolvidas em processos inflamatórios e é produzida por macrófagos ~~ativos~~ ativados, linfócitos, células dendríticas dentre outras células do sistema imune. A produção de TNF- α amplifica a resposta inflamatória aumentando ~~a~~ outras citocinas como IL-6 e IL-1 β e a ativação de célula CD8 $^+$. Já está descrita na literatura que o aumento da citocina de TNF- α está relacionada ao aumento da degradação dos β células pancreáticas, redução da produção de insulina e progressão do diabetes tipo I.

Experimentos em animais com comorbidades diabéticas não demonstraram que a administração de anticorpos monoclonais contra a citocina TNF- α reduziram a progressão da doença, ~~e~~ impediram a destruição de células β e melhoraram a função dessas células em relação a produção de insulina. ~~Acredita-se~~ Acredita-se que o mecanismo de ação ocorre por depleção parcial dos ~~os~~ células CD8 $^+$ e da redução da atividade de células CD4 em ativar células CD8.

Esses estudos atuais mostram ~~a~~ a possibilidade de retardar e talvez até reverter, dependendo do estágio da doença, de uma doença sem cura onde a terapia atual encontrava-se estagnada apesar tratamentos os sintomas do diabetes tipo I.

Pergunta 2 - tópico 5 (Princípios da farmacoterapia personalizada e perspectivas de aplicações nos cenários de doenças metabólicas)

A farmacoterapia personalizada ou medicina de precisão como era ~~antigamente~~ antigamente chamada, leva em consideração os fatores ~~individuais~~ individuais de cada paciente, como por exemplo: idade, sexo, etnia, fatores genéticos, fatores associados ~~as~~ ao estilo de vida, comorbidade entre outros. A montagem dessa terapia é direcionar o tratamento de modo que seja eficaz, com a dose certa e levando em consideração todos os fatores genéticos e ambientais. Dessa forma, o ~~os~~ risco de reações adversas, interações medicamentosas e reprotariedade podem ser evitados.

Fatores genéticos influenciam em 50% no desenvolvimento de doenças. Polimorfismos genéticos e de enzimas, fatores



epigenéticos (que podem favorecer a hiper ou hipometilação de genes específicos) desempenham uma grande contribuição para o desenvolvimento de doenças ~~como~~ como: diabetes, doenças inflamatórias crônicas, ~~neurodegenerativa~~ neurodegenerativa, entre outros.

Muitos artigos demonstram que a depleção de genes como leptina e adiponectina, em modelos animais, favorecem o desenvolvimento da obesidade. Assim como mostram a relação da obesidade com resistência insulínica e a ativação do sistema nervoso autônomo e sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que ~~se~~ favorece o aumento da resistência vascular periférica e retenção de sódio, levando a um quadro de hipertensão.

A síndrome metabólica (SM) é um quadro onde se observam diversas alterações no metabolismo de lipídios, glicose e sistemas compensatórios que regulam a pressão arterial. Assim, esta síndrome é marcada por um ~~conjunto~~ conjunto de: resistência insulínica, hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia e aumento a circunferência abdominal (homem > 102 cm e ~~mulheres~~ mulheres > 88 cm) sendo esta última relacionada ao aumento de riscos cardiovasculares e eventos tromboembólicos.

A SM é alvo da farmacoterapia personalizada visto muitos fármacos podem ~~piena~~ agravar a SM devido a seus efeitos adversos, como mostram os exemplos a seguir.

Um indivíduo com SM que possui hipertensão, hiperlipidemia e dislipidemia e procura um fármaco anti-hipertensivo para o controle da pressão arterial. Qual seria o mais indicado?

Podemos descartar os diuréticos ~~ti~~ tiazídicos e diuréticos de alça pois ambos possuem como efeitos adversos o aumento de triglicérides, colesterol e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) além disso, levam a ~~depleção~~ depotência de potássio que pode favorecer arritmias e hiperlipidemia. Ambos os classes irão piorar o quadro dislipidêmico e podem favorecer o aparecimento de diabetes Tipo 2.

Uma alternativa para minimizar esses efeitos é fazer a administração de tiazídicos juntos com fármacos poupadores de potássio como ~~amilofrônio~~ amilofrônio ou espirona.



loctona. Beta-bloqueadores não seletivos como propranolol também não seria indicado visto que favorece o processo de ~~gliconeogênese~~ gliconeogênese no fígado e aumenta a eficácia.

Os fármacos que não são indicados para o controle da pressão arterial em indivíduos com SM são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de ~~angiotensina~~ angiotensina (BRA).

Os IECA impedem a conversão de angiotensina I em angiotensina II resultando na redução da resistência vascular periférica e redução da retenção de sódio, tendo como resultado final a redução da ~~pressão~~ pressão arterial.

Entretanto são contra-indicados para indivíduos idosos pois eles têm uma menor ~~para~~ quantidade de renina.

A ~~alternativa~~ alternativa para esse população são os BRA que inibem diretamente o ~~receptor~~ receptor AT1 e reduzem a resistência ~~no~~ vascular periférica e diminuem a retenção de sódio. Ambos ~~as~~ classes são indicados para o tratamento de pacientes diabéticos devido os ~~efeitos~~ efeitos nefro-protetores.

Para o controle a glicemia, o fármaco mais indicado é o metformina que tem como mecanismo de ação a inibição da complexo I mitocondrial favorecendo um aumento de AMP intracelular, esse aumento leva a ativação da ~~proteína~~ proteína quinase dependente de AMP ou AMPK, que leva a ação de: redução de ~~afres~~ afres que favorecem a lipogênese, redução da produção hepática de glicose, aumento da sensibilidade a insulina nos tecidos periféricos, aumento dos peptídeos GIP e GLP-1 que indiretamente aumentam a secreção e insulina e ~~em~~ além dessas ações a ~~ação~~ metformina reduz o LDL e aumenta HDL.

O controle da dislipidemia é feito ~~com~~ com a classe de 1ª escolha para redução dos níveis de LDL e redução de eventos ~~ateroscleróticos~~ ateroescleróticos, os estatínicos.

Os estatínicos, como a ~~rosuvastatina~~ rosuvastatina, ~~estabilizam~~ inibem a enzima HMG-CoA redutase e ~~impede~~ ~~impede~~ impede a conversão da HMG-CoA em ~~em~~ mevalonato, etapa inicial e limitante de velocidade da síntese de ~~do~~ colesterol.

Como pode ser visto ~~veja~~ veja que foi ~~devido~~ ~~devido~~



demonstrada acima, se o paciente não tiver uma farmacoterapia individualizada pode agravar o quadro de SM e favorecer à desfechos como: infarto agudo do miocárdio, aterosclerose, diabetes tipo 2, ~~etc~~ eventos tromboticos. Isso nos mostra que a terapia que funciona para boa parte da população ~~o~~ não é a ideal em todos os casos.

