



PROCESSO SELETIVO 01 /2022

PROVA ESCRITA - QUESTÕES DISSERTATIVAS

ROTEIRO DE RESPOSTAS

Questão 1: Com base (e revisando) os principais conceitos de farmacodinâmica, explique sobre agonistas inversos.

A resposta para esse roteiro deverá conter informações corretas sobre:

- Teoria clássica de receptores;
- Eficácia / Atividade intrínseca;
- Densidade de receptores e afinidade de fármacos;
- Agonistas: total e parcial;
- Antagonistas: competitivo saturável e não saturável, não competitivos;
- Modelo de dois estados do receptor
- Atividade constitutiva do receptor
- Definição de agonista inverso.
- Comparação das curvas concentração-efeito do agonista inverso, agonistas tradicionais e antagonistas.

Ainda, o candidato deve ter conhecimento que drogas caracterizadas como antagonistas constituem grande parte da farmacopeia, mas na verdade possuem propriedades agonistas inversas. Com base nos modelos atuais de vários estados de função do receptor, prevê-se que a prevalência de antagonistas (uma droga, com afinidade igual para todas as conformações do receptor, e que não altera a distribuição das conformações do receptor) é bastante rara. Isso sugere que o agonismo inverso pode desempenhar um grande papel na terapêutica.

Sugere-se comentar também que, embora haja uma discussão considerável sobre o potencial terapêutico dos agonistas inversos para muitas doenças, sua utilidade clínica ainda não foi totalmente comprovada. O otimismo de que agonistas inversos possuem utilidade terapêutica deriva das descobertas de que a maioria, senão todos, os receptores acoplados à proteína G podem exibir atividade constitutiva do receptor e que muitas drogas úteis clinicamente, anteriormente caracterizadas como antagonistas, de fato, têm propriedades agonistas inversas quando avaliadas com sistemas de testes apropriados. Infelizmente, estudos *in vivo* são complicados pela presença

de um agonista endógeno. Na ausência de atividade constitutiva do receptor, um agonista inverso vai se comportar como um simples antagonista competitivo.

Pode-se também adicionar que há a necessidade de melhor compreensão da etiologia e fisiopatologia de algumas doenças, bem como conhecer a fisiologia aprofundada dos diferentes tecidos em relação aos seus receptores, atividades constitutiva, agonistas endógenos e seletividade funcional. Mesmo conhecendo-se todas estas características, há a contínua necessidade de se desenvolver testes *in vitro* que representem o mais próximo possível um sistema vivo, e como as alterações de ligação-ativação aos receptores afetariam outros receptores e ligantes pelos mecanismos de feedback desencadeados pela modulação de cada tipo de receptor. O avanço nesses conceitos trará sem dúvida o desenvolvimento de novos fármacos, sendo que muitas poderão ser agonistas inversos.

Questão 2: Farmacocinética clínica: escreva sobre as principais situações clínicas que podem alterar a cinética de um fármaco, bem como os parâmetros afetados e maneiras de minimizar os danos no paciente.

Trata-se de assunto extenso. No entanto, pode-se tranquilamente resumir citando os principais tópicos e explicando tais fatores de modo sucinto, porém correto e objetivo. O texto abaixo contém informações que podem estar na resposta correta. Não há necessidade de incluir todos os dados aqui contidos, mas a qualidade do material do candidato será avaliada tendo como base a revisão abaixo apresentada. Tal revisão foi elaborada pela professora da disciplina em material didático, usando como bibliografia os livros-texto base contidos na ementa do processo seletivo e em artigos de revisão. Como mencionado, **não há necessidade de conter todas as informações, mas quanto mais completa a resposta, melhor a pontuação.**

Nessa questão, o candidato deve comentar sobre as principais situações clínicas que alteram parâmetros farmacocinéticos. A resposta deve comentar sobre todos, ou uma maioria, desses tópicos: **idade (neonatos e idosos, especialmente), gestação, cardiopatias, nefropatias e hepatopatias.** No desenvolvimento do texto, o candidato deve organizar as alterações e parâmetro seguindo a farmacocinética (absorção, distribuição, biotransformação e excreção) para que seja possível identificar a familiaridade com o assunto.



Idade: como mencionado, idosos e neonatos são os grupos etários mais peculiares.

Com relação a **Idosos**, a distribuição e metabolização são as fases farmacocinéticas mais afetadas, pelas alterações nos líquidos corporais / compartimentos, bem como enzimas metabolizadoras, respectivamente. Em alguns casos de fármacos administrados por via oral, pode haver a necessidade da redução de doses tendo em consideração aumentos na biodisponibilidade. A biodisponibilidade de drogas, particularmente as hidrossolúveis, administradas por via oral, pode estar aumentada, haja vista que o idoso possui menor teor de água no organismo, o que acarreta redução em seu volume de distribuição. Drogas lipossolúveis, como o diazepam, por exemplo, apresentam maior volume de distribuição no idoso, pois a proporção de tecido adiposo nesses indivíduos é maior. Outra condição que frequentemente se apresenta no idoso e pode contribuir para uma distribuição irregular dos medicamentos é a concentração plasmática de albumina, que tende a ser menor, o que faz com que a ligação das drogas a essas proteínas também esteja reduzida, resultando maior fração livre da droga no plasma e maior volume de distribuição. A redução de fluxo sanguíneo hepático devido à idade, mudanças no endotélio sinusoide hepático com efeito na transferência de fármacos e no recebimento de oxigênio reduzem a depuração hepática de drogas. Além disso, o fluxo sanguíneo hepático costuma estar diminuído, por vezes reduzido quase à metade, acarreta também em redução do metabolismo de primeira passagem dos fármacos. A eliminação renal pode estar prejudicada em idosos, prolongando a meia-vida plasmática dos fármacos e aumentando a probabilidade de causar efeitos tóxicos. O envelhecimento renal primário é evidente e, embora a redução na depuração renal em indivíduos mais idosos seja predominantemente relacionada a doenças, ela é pobemente estimada por métodos tradicionais.

Em **Neonatos**, mudanças na composição e proporção corporais, peso hepático, atividade metabólica e função renal coletivamente afetam o comportamento farmacocinético de medicamentos nesses pacientes. As principais mudanças são em prematuros, que são os neonatos que mais recebem medicações.

Acredita-se que a produção de ácido gástrico no prematuro seja menor que a do recém-nascido a termo, o que explicaria a diferença na absorção de drogas administradas por via oral: drogas fracamente básicas apresentam absorção facilitada, enquanto drogas ácidas se tornam ionizadas e apresentam absorção dificultada. Outro fator relacionado à idade que interfere na absorção de drogas administradas por via oral é o tempo de esvaziamento gástrico, geralmente



lento nos prematuros, acarretando, por demora na liberação da droga para o lúmen intestinal, picos de concentração sérica de drogas mais tarde. A absorção de drogas administradas por via subcutânea ou intramuscular também não é boa nos prematuros, em função do baixo fluxo regional de sangue e da baixa reserva de massa muscular. Os prematuros, por apresentarem concentração sérica de proteínas diminuída, alta concentração de albumina fetal (com afinidade diminuída para ligação às drogas), pH plasmático baixo (o que reduz a ligação protéica às drogas ácidas) - e concentração sérica de moléculas competidoras à ligação das drogas com as proteínas, como a bilirrubina e os ácidos graxos livres, são susceptíveis a maior concentração de droga livre. Assim, uma dose padrão se torna uma dose exagerada e causa efeitos tóxicos.

Recém-nascidos filhos de diabéticas possuem grande compartimento corporal gorduroso; ao contrário, os desnutridos intraútero possuem este compartimento bem reduzido. Essas diferenças alteram a distribuição das drogas no organismo e afetam diretamente a dose necessária de droga a ser administrada para atingir a concentração sérica adequada ao efeito esperado. Com relação a biotransformação, em muitos casos, enzimas metabólicas não atingiram a atividade plena em pacientes neonatos.

É difícil prever o grau de maturação dos órgãos responsáveis por essas biotransformações. Isso vale para a maturidade renal também. A fração de filtração glomerular é diretamente relacionada à idade gestacional e à maturação da função renal, que pode ser influenciada pela exposição de drogas no período pré-natal, tais como a betametasona, que aumenta a fração de filtração glomerular e a Indometacina, que aumenta a resistência vascular renal, diminui a filtração e a fração de filtração glomerular. As taxas de filtração glomerular dos neonatos vão se aproximar das taxas dos adultos após cinco meses de idade pós-natal nos nascidos a termo. Porém, nos prematuros a imaturidade anatômica e funcional renal vai perdurar por até um ou dois anos.

Para complementar, o efeito de algumas patologias pode alterar a distribuição das drogas no organismo do neonato. A persistência do canal arterial, a hipertensão pulmonar persistente e a hipoplasia de ventrículo esquerdo, por exemplo, podem gerar fluxo sanguíneo diminuído para alguns tecidos, que podem ser, justamente, alvos da ação de certas drogas e, ainda, sítios de metabolização de outras.

Gestação: As mudanças fisiológicas que ocorrem durante a gestação resultam em alterações marcadas na farmacocinética para algumas medicações. Se essas alterações resultarão ou não em modificações farmacocinéticas significativamente clínicas, isso depende de outros fatores. Um fator



importante a se considerar é que as características químicas e farmacocinéticas da droga influenciam o tipo de efeito na gestação que pode ocorrer. No geral, as mudanças farmacocinéticas são mais importantes em fármacos com índice terapêutico baixo. A absorção em gestantes está em geral alterada pela menor motilidade gastrintestinal, e alteração do pH gástrico,

A distribuição por sua vez sofre mudanças pelo aumento do volume sanguíneo e do volume aquoso total, o que aumenta o volume de distribuição. A redução proporcional das proteínas plasmáticas aumenta a fração de fármaco livre, especialmente com o ganho de peso relativo da fêmea gestante. Características da placenta e do feto devem também ser consideradas, a fim de não prejudicarem o desenvolvimento fetal. A albumina fetal é menor do que a maternal, resultando em mais droga livre no feto e consequente exposição ao fármaco.

O fluxo sanguíneo também influencia a depuração hepática de drogas com alta taxa de extração. Fármacos que são eliminados pelos rins, assim como aqueles que são biotransformados por CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 e UGT, estão mais prováveis de sofrer aumento na depuração durante a gestação. Aqueles metabolizados por CYP1A2 e CYP2C19 podem ter a sua depuração diminuída durante a gestação.

Dada a magnitude de algumas das mudanças farmacocinéticas que ocorrem durante a gravidez, na qual pode haver uma exposição ao fármaco cinco a seis vezes maior, mesmo medicações com margens de segurança amplas podem ser clinicamente afetadas. Uma mudança na farmacocinética de um fármaco pode resultar na necessidade de mudança de dosagem, ou até mesmo em mudança da seleção do medicamento.

Nefropatias: Afetam a filtração glomerular, a secreção tubular ativa e/ou a reabsorção passiva, a água corpórea total, concentração de albumina plasmática e ligação de proteínas na presença de uremia. A depuração em geral está diminuída em medicamentos predominantemente eliminados pelos rins – as vezes pode-se aumentar o intervalo entre doses. Seguir ou não usando um fármaco que altera esses parâmetros depende da toxicidade do fármaco

Hepatopatias: Insuficiência hepática pode afetar, por exemplo, a biodisponibilidade de fármacos, importância para pró-fármacos; ligação a proteínas plasmáticas, alterações na biotransformação, interações entre medicamentos (apontando questões como inibição e indução enzimáticas), além da depuração.

O quanto vão ocorrer alterações depende do grau de lesão tecidual, da massa hepática, quais funções são mais afetadas (Fase I, por exemplo), Fluxo sanguíneo hepático, e níveis de albumina e



bilirrubina (a *bilirrubinemia* promove deslocamento da união dos fármacos ligados a proteínas). Estudos clínicos e cinéticos avaliam o impacto da enfermidade e sua gravidade. O monitoramento sérico, especialmente fármacos de baixo índice terapêutico, é fundamental. Preferencialmente iniciar o tratamento a doses baixas. Para medicamentos com alta ligação a PP biotransformadas no fígado – aumento do Vd e diminuição da depuração – aumentar a dose de ataque e o intervalo entre doses precisará ser estendido para compensar essas mudanças. Deve-se considerar também a toxicidade do fármaco e medicamentos alternativos disponíveis. Administrações repetidas tem maior impacto, sendo que podem levar a efeitos tóxicos.

Cardiopatias: Afetam de uma forma geral a perfusão tecidual. Dessa forma, podem levar a insuficiência hepática e renal, e aí os fatores comentados nessas situações valem também nesses casos. Com relação a quanto as cardiopatias afetam os processos de absorção e distribuição, fármacos administrados por vias parenterais sofrem mais alterações nesses pacientes. Mas as vias enterais também podem ser afetadas devido ao menor fluxo esplâncnico, alterações em pH e secreções e uso constante de fármacos que retardam motilidade GI. A hipoalbuminemia afeta a distribuição especialmente. Com relação à biotransformação, os hepatócitos são extremamente sensíveis a hipoxia, e tem suas atividades alteradas por congestão passiva e edema hepático. A insuficiência cardíaca afeta as três principais etapas da excreção de fármacos. No caso de IC com falha renal crônica assintomática ou compensada, haverá mínimas alterações na farmacocinética de drogas administradas por via parenteral. Já a depuração sistêmica de alguns fármacos pode ser reduzida em pacientes com falha cardíaca aguda descompensada.

Questão 3: Eméticos e anti-eméticos: indicações e contra-indicações, classificação, exemplos, mecanismos de ação.

Pontos a serem inseridos na resposta: Definição de vômito, Centros de controle de vômito (bulbo e ZQD), Receptores e transmissores envolvidos.

Além disso, é imprescindível que se comentem os fármacos, como indicado no enunciado da questão:

Eméticos: Eméticos centrais (Morfina e Apomorfina, Xilazina) e periféricos (Solução Hipersaturada de NaCl, H₂O₂ 3%, Xarope de Ipeca, Sulfatos de Zinco e Cobre, ambos 1%. e a maneira como agem (diretamente na ZQD ou como irritantes, respectivamente). Principais indicações: Eliminação de agentes



tóxicos não-corrosivos e esvaziamento gástrico para indução de anestesia geral. Induzir até uma hora após a ingestão de agente tóxico, com exceção de substâncias que retardam o esvaziamento gástrico (anticolinérgicos, barbitúricos), sendo mais eficiente quando a cavidade gástrica está repleta, ou ainda para diagnóstico (colheita de material). Contra-indicações: Ingestão de agente tóxico há mais de 60 minutos; Ingestão de substâncias cáusticas; Ingestão de derivados do petróleo, substâncias voláteis, depressores do SNC e agentes convulsivantes; Animal inconsciente ou severamente deprimido; Agente tóxico de origem desconhecida; espécies animais que não vomitam.

Anti-eméticos: Indicados para Vômito profuso e prolongado, Distúrbios hidroelectrolíticos ou ácido-básicos, Desconforto intenso e na prevenção de vômitos presumíveis. Não são necessários para vômitos intermitentes, na ausência de desconforto e na correção de desequilíbrios que podem ser controlados facilmente. Contra-indicados na obstrução e toxicidade gastrintestinal e na hipotensão sistêmica.

Todas as classes de anti-eméticos (exemplo tem que ser pelo menos um de cada) abaixo mencionadas devem estar incluídas para se obter a pontuação máxima da questão:

Antagonistas D2: para emese leve a moderada. Metoclopramida, Domperidona, Bromoprida.

Efeitos adversos: hipotensão, sedação, distúrbios do movimento, efeitos extra-piramidais.

Fenotiazinas e Butirofenonas. Fenotiazinas: Proclorperazina, Clorpromazina, Acepromazina.

Butirofenonas: haloperidol, droperidol. Atividade na ZQD (D₂, H₁, H₂ e M) e, em altas doses, no centro do vômito (α₂). Hipotensão / sedação (mais acepromazina). Interações importantes.

Antagonistas 5HT₃. Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron. Ação central e periférica. Para emese grave (quimioterapia antineoplásica).

Antagonistas H₁. Prometazina, Dimenidrinato, Difenidramina. Pouca ou nenhuma ação sobre substâncias que atuam diretamente na ZQD.

Antagonistas M1. Atropina, Butilescopolamina (Hioscina), Propantelina, Isopropamida.

Muitos efeitos adversos. Hioscina - principalmente cinetose.

Antagonista NK1. Maropitant. Para cinetose também (dose maior). Emese central e periférica.

Inibe a via comum final envolvida na ativação do reflexo do vômito no SNC.



Questão 4: Diuréticos: relevância e importância, principais classes, mecanismos de ação e indicações clínicas conforme o exemplo.

- Revisão da função renal
- Definição, importâncias, usos, indicações (Ascite, Hipertensão, ICC, Intoxicações, Aumentar / controlar fluxo renal e também uso oftálmico de alguns exemplos – mesmo que não tenha a ver com função renal). Importância e relação com terapêutica cardíaca
- Efeito primário (\uparrow na excreção renal de íons Na^+ e \downarrow o volume de líquido extra-celular) e Efeito secundário (\uparrow ou \downarrow na excreção de Ca^{+2} , água ou e/ ou modificar a distribuição do fluxo renal)
- Diuréticos de alça, tiazídicos, poupadões de potássio (espironolactona e inibidores de canais de cálcio), osmóticos, inibidores da anidrase carbônica, Comentar sobre diuréticos mercuriais e xantinas é opcional.
- Falar sobre mecanismo de ação e dar exemplos de todos. Classificá-los conforme excreção de sódio e relacionar com potência. Localizar a ação de cada um deles no néfron.
- Comentar sobre problemas de usos de diuréticos, principais efeitos adversos e indicações de uso conforme potência do fármaco e enfermidade.

Questão 5: Quais os principais fatores que devem ser comentados no uso racional de glicocorticoides?

Os glicocorticoides são administrados em formulações múltiplas para distúrbios que compartilham uma base inflamatória ou imunológica. Exceto em pacientes recebendo terapia de reposição para insuficiência adrenal, os **glicocorticoides não são específicos** nem curativos, mas sim paliativos por causa de suas ações anti-inflamatórias e imunossupressoras.

Dados o número e a gravidade dos **efeitos colaterais** potenciais, a decisão de instituir a terapia com glicocorticoides sempre requer uma consideração cuidadosa dos riscos e benefícios relativos em cada paciente.



Após o início da terapia, a **dose mínima necessária** para atingir um determinado efeito terapêutico deve ser determinada por tentativa e erro e deve ser **reavaliada** periodicamente conforme a atividade da doença subjacente muda ou conforme surgem complicações da terapia. Uma única dose de glicocorticoide, mesmo uma grande, é virtualmente sem efeitos prejudiciais, e é improvável que um curto período de terapia (até 1 semana) cause danos na ausência de contraindicações específicas.

Com relação à escolha do corticoide, clinicamente, é mais importante conhecer a **potência** de cada agente em relação ao cortisol, particularmente quando se considera a substituição de um análogo por outro que apresenta diferença relativa nas atividades glicocorticoides e mineralocorticoides. Em geral, os glicocorticoides usados em doses farmacológicas devem ter atividade mineralocorticoide mínima para evitar as consequências do excesso de mineralocorticoides (*i. e.*, hipopotassemia, expansão do volume e hipertensão). A única exceção nesses casos é para a terapia de reposição, onde o cortisol, cortisona / hidrocortisona são os análogos sintéticos indicados. **Prednisona, prednisolona e metilprednisolona** possuem atividade anti-inflamatória considerável, tempo de meia-vida intermediário e baixa atividade mineralocorticoide, sendo os fármacos de escolha como anti-inflamatório e imunossupressor. Já a **dexametasona e betametasona** possuem baixa atividade mineralocorticotíde, alta atividade antiinflamatória, tempo de meia-vida longo e grande atividade supressora do crescimento, sendo fármacos de escolha para terapia anti-inflamatória aguda (choque e edema cerebral). Na literatura veterinária, estima-se que a triancinolona seja cinco vezes mais potente que a hidrocortisona; no entanto, alguns autores pensam que pode ser até 40 vezes mais potente. Isso é apoiado por estudos em humanos, em que a capacidade da triancinolona de suprimir a proliferação de linfócitos foi usada como medida do potencial imunossupressor de um glicocorticotíde. A triancinolona mostrou-se mais potente que a dexametasona nesse aspecto, e é um fármaco que tem ganhado espaço na Medicina humana e veterinária.

Diferentes **vias de administração** possibilitam o direcionamento seletivo dos glicocorticoides para determinado tecido. Os *glicocorticoides podem ser administrados localmente, atingindo concentrações muitas vezes mais altas que a concentração plasmática normal e minimizando os efeitos adversos sistêmicos*. Ao limitar a exposição sistêmica ao fármaco, é possível minimizar ou até mesmo evitar a supressão do eixo HHA, bem como outras manifestações da síndrome de Cushing iatrogênica. Entre os exemplos de administração local de glicocorticoides, destacam-se os



glicocorticoides inalados para a asma, os glicocorticoides tópicos para distúrbios inflamatórios da pele e os glicocorticoides intra-articulares para a artrite.

Glicocorticoides inalados constituem o método de escolha no tratamento crônico da asma, por exemplo. Os glicocorticoides reduzem os sintomas da asma ao inibir as respostas inflamatórias das vias respiratórias, particularmente a inflamação mediada por eosinófilos. A terapia com glicocorticoides inalados tem por objetivo maximizar a razão entre concentração tópica e concentração sistêmica de glicocorticoides. Como os glicocorticoides inalados são aplicados diretamente ao órgão inflamado, mas não liberados na circulação sistêmica, é necessária uma dose menor de glicocorticoide inalado que de glicocorticoide oral para controlar a inflamação das vias respiratórias. A via de administração respiratória torna os glicocorticoides mais seguros para uso prolongado

Dispõe-se de preparações tópicas de glicocorticoides para diversos distúrbios dermatológicos também. A administração cutânea resulta em concentração sistêmica do glicocorticoide extremamente baixa, possibilitando o uso de doses tópicas em concentrações locais muitas vezes maiores que as obtidas de modo seguro com a administração sistêmica

Como a duração da terapia com glicocorticoides aumenta além de 1 semana, os efeitos adversos aumentam de acordo com o tempo e a dose.

Finalmente, a **interrupção abrupta** dos glicocorticoides após terapia prolongada está associada ao risco de insuficiência adrenal devido à supressão do eixo HPA, que pode ser fatal. A interrupção abrupta da terapia com glicocorticoides pode precipitar a *insuficiência suprarrenal aguda*, uma vez que são necessários vários meses para a reativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Além disso, a doença inflamatória subjacente para a qual foi instituída a terapia pode sofrer agravamento durante esse período, dada a desinibição do sistema imune. É inquestionável o fato de que o *tratamento crônico com glicocorticoides deve ser, sempre que possível, reduzido lentamente, com doses gradualmente decrescentes, o que possibilita a recuperação gradual da função normal do eixo HPA evitando, assim, o desenvolvimento de insuficiência suprarrenal e a exacerbação do distúrbio inflamatório subjacente.*



Presidente da Banca Examinadora

