

CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS

Diferentes moléculas, consideradas alvos para a ação de fármacos, são representadas, em sua maioria, por canais iônicos transmembrana, receptores transmembrana acoplados à proteína G, receptores transmembrana com domínios citosólicos enzimáticos e receptores intracelulares. Com relação a esse assunto, julgue os itens que se seguem.

- 51 A ativação da proteína G_i induz o aumento na concentração de AMP cíclico intracelular.
- 52 No fenômeno descrito como dessensibilização, a resposta a agonistas de receptores acoplados à proteína G pode ser atenuada gradualmente quando o fármaco é administrado de modo contínuo.
- 53 Os receptores dos hormônios esteroides são receptores intracelulares e sua ativação regula a transcrição gênica.
- 54 A ativação dos receptores pré-sinápticos noradrenérgicos (alfa 2) no neurônio inibe a liberação de noradrenalina na fenda sináptica.
- 55 O receptor nicotínico da acetilcolina, que é um canal iônico, é também denominado receptor metabotrópico.
- 56 A proteína G é trimérica, sendo composta das subunidades alfa, beta e gama.

A interação droga-receptor, dependendo da característica do ligante, pode ou não desencadear uma resposta intracelular. Com base nos conceitos de interação droga-receptor, julgue os itens subsequentes.

- 57 O agonista parcial é definido como o fármaco que, mesmo quando ocupa 100% dos receptores, produz apenas uma resposta submáxima.
- 58 Drogas que possuem a capacidade de se ligar a um receptor sem causar sua ativação, mas que impedem a ação do agonista são denominadas antagonistas do receptor.
- 59 Na presença de um antagonista competitivo reversível, a curva concentração em escala log-efeito é deslocada para a esquerda sem que haja alteração da sua inclinação ou do efeito máximo.

O conceito de amplificação de sinal é muito empregado em estudos de transdução de sinal, uma vez que a ativação de um único receptor pode desencadear a produção/liberação de várias moléculas do mensageiro intracelular. A partir desse conceito, julgue os itens que se seguem.

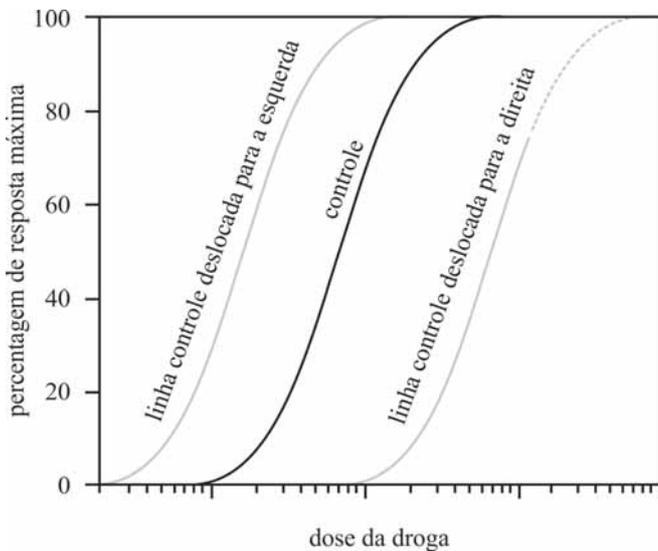
- 60 A inibição de fosfodiesterases, enzimas responsáveis pela degradação de mensageiros secundários, como o AMP cíclico e o GMP cíclico intracelular, pode contribuir para a diminuição de efeito biológico desencadeado por esses mensageiros.
- 61 O AMP cíclico é produzido quando a enzima guanilato ciclase é ativada.
- 62 O trifosfato de inositol (IP_3) induz o aumento da concentração intracelular de cálcio através da abertura de canais de cálcio do retículo endoplasmático.

A presente invenção proporciona composições farmacêuticas que incluem novas moléculas capazes de atuar na inibição da acetilcolinesterase, úteis no tratamento não somente das patologias associadas à transmissão colinérgica (como os quadros de deficiência de memória), mas também das doenças neurodegenerativas (como o mal de Alzheimer e a miastenia grave). Outra utilização para as novas moléculas é o tratamento de intoxicações motivadas por agentes químicos de ação central.

Internet: <www.patentes.ufrj.br> (com adaptações).

Com relação ao texto acima, que resume um pedido de patente, e aos múltiplos aspectos que ele suscita, julgue os próximos itens.

- 63 As moléculas descritas no texto, caso sejam empregadas em doses supraterapêuticas, poderão provocar taquicardia e hipertensão, elevando a depuração de agentes químicos de ação central.
- 64 O tratamento com fármacos que são objeto da patente descrita melhora a função neuromuscular em casos de miastenia grave devido, provavelmente, à diminuição da degradação de acetilcolina liberada na fenda sináptica, o que aumenta a probabilidade de interação entre a acetilcolina liberada e os receptores nicotínicos.
- 65 Os fármacos que são objeto da patente supracitada, conforme a natureza de sua interação química com o sítio ativo, podem ser classificados em três grupos principais: o grupo de ação curta, o de ação intermediária e o de ação irreversível.
- 66 As moléculas capazes de inibir a acetilcolinesterase potencializam a transmissão colinérgica nas sinapses autônomas colinérgicas, podendo provocar secreções excessivas e broncoconstrição.



R.M. Swift e D.C. Lewis. *Farmacologia da dependência e abuso de drogas*. (com adaptações)

O gráfico acima mostra os efeitos da tolerância e da sensibilização sobre a curva de dose-resposta do fármaco propofol. Considerando essas informações, julgue os itens a seguir, relativos aos mecanismos de tolerância, dependência e abuso de drogas.

- 67 A tolerância refere-se à diminuição do efeito de uma droga após a sua administração repetida, o que é observado na curva de dose-resposta desviada para a direita do gráfico em questão, em que são necessárias doses maiores para produzir a mesma resposta.
- 68 As alterações na interação entre a droga e o receptor que criam o mecanismo de tolerância farmacocinética podem incluir o aumento do número de receptores, a diminuição da concentração de droga livre e, por fim, a redução da percentagem de resposta máxima.
- 69 O perfil de toxicidade e o de letalidade de certas drogas nem sempre se deslocam da mesma forma ou no mesmo grau que o perfil terapêutico, o que explica o maior risco de superdosagem letal quando há tolerância.
- 70 O propofol, um agente sedativo administrado por injeção intravenosa ou infusão contínua, é utilizado na indução e manutenção da anestesia.

O cloridrato de fexofenadina é um anti-histamínico com atividade antagonista seletiva dos receptores H_1 periféricos. Em animais de laboratório, não foram observados efeitos anticolinérgicos ou bloqueio dos receptores alfa 1 adrenérgicos. Estudos de distribuição tecidual realizados com a fexofenadina radiomarcada em ratos demonstraram que esse princípio ativo não atravessa a barreira hematoencefálica.

Considerando o fragmento de texto acima, obtido da bula de um medicamento que contém cloridrato de fexofenadina como princípio ativo, julgue os seguintes itens, com relação às drogas anti-histamínicas.

- 71 Assim como outros anti-histamínicos antagonistas dos receptores H_1 , o cloridrato de fexofenadina apresenta como reação frequente efeitos sedativos significativos, devido a sua ação antimuscarínica no sistema nervoso central.
- 72 Os dados farmacocinéticos descritos na referida bula permitem inferir que a biodisponibilidade do cloridrato de fexofenadina é baixa.
- 73 Anti-histamínicos com atividade antagonista seletiva dos receptores H_1 periféricos podem ser eficazes no alívio dos sintomas associados à rinite alérgica sazonal.
- 74 Para diminuir a secreção ácida das células tubulares gástricas, aliviando os sintomas de úlceras pépticas, devem ser utilizados anti-histamínicos com atividade antagonista seletiva dos receptores H_1 periféricos.

Essa invenção, constituída por sistemas terapêuticos transdermais, possui nicotina como substância ativa e se caracteriza por apresentar uma elevada flexibilidade.

Internet: <www.patentesonline.com.br> (com adaptações).

Com referência ao trecho de pedido de patente descrito acima e aos múltiplos aspectos que esse texto suscita, julgue os itens subsequentes.

- 75 Os sistemas terapêuticos descritos na patente são habitualmente usados para diminuir a gravidade dos sintomas relacionados à síndrome de abstinência da nicotina.
- 76 O sistema terapêutico relatado utiliza a via de administração transdérmica, não apresentando, portanto, efeito de primeira passagem ou metabolismo pré-sistêmico.
- 77 Os sistemas terapêuticos descritos na patente são mais seguros que os tradicionais, pois podem ser prontamente removidos, reduzindo imediatamente os níveis sanguíneos do princípio ativo.
- 78 A nicotina é um agonista dos receptores nicotínicos do sistema nervoso central e periférico que tem efeito sobre o sistema nervoso central e cardiovascular.
- 79 O consumo de produtos à base de tabaco pode provocar dependência, muitas vezes relacionada a mecanismos de tolerância, tais como o aumento do número de receptores nicotínicos no cérebro.

No que diz respeito aos antibióticos, julgue os itens que se seguem.

- 80 Os antibióticos b-lactâmicos inibem a síntese do DNA bacteriano, ocasionando a lise celular.
- 81 A maioria dos antibióticos b-lactâmicos possui baixa biodisponibilidade após a administração oral, devido a sua degradação pela enzima b-lactamase, naturalmente presente no estômago humano.
- 82 A eficácia da terapia com base nas tetraciclina, que são agentes quelantes de íons metálicos e formam complexos não absorvíveis, poderá ser afetada pelo conteúdo gástrico no momento de administração da tetraciclina pela via oral.
- 83 A eritromicina e a claritromicina, devido à presença em suas estruturas químicas de grupos protetores que viabilizam a administração desses fármacos pela via oral, são exemplos de antibióticos b-lactâmicos mais estáveis que a penicilina.
- 84 O ácido clavulânico inibe a síntese proteica por se ligar à subunidade 50S do ribossomo bacteriano, aumentando a efetividade antibiótica da clindamicina quando utilizados em associação.

Bula 1: Logo após a administração de uma dose terapêutica oral, a absorção de captopril é rápida, e o pico sanguíneo é obtido em 1 hora. A presença de alimentos no tubo gastrointestinal reduz a absorção em 30% a 40%, devendo, portanto, esse medicamento ser administrado 1 hora antes das refeições. A absorção mínima média de captopril é de 75%.

Bula 2: O trandolapril é absorvido muito rapidamente após a administração oral. A quantidade absorvida varia de 40% a 60% da dose administrada, e não é afetada pela ingestão de alimentos. O pico da concentração plasmática máxima de trandolapril é observado 30 minutos após a administração.

Com relação aos trechos acima, obtidos de bulas de medicamentos que contêm como princípios ativos captopril e trandolapril, e a fármacos com ação cardiovascular, julgue os itens a seguir.

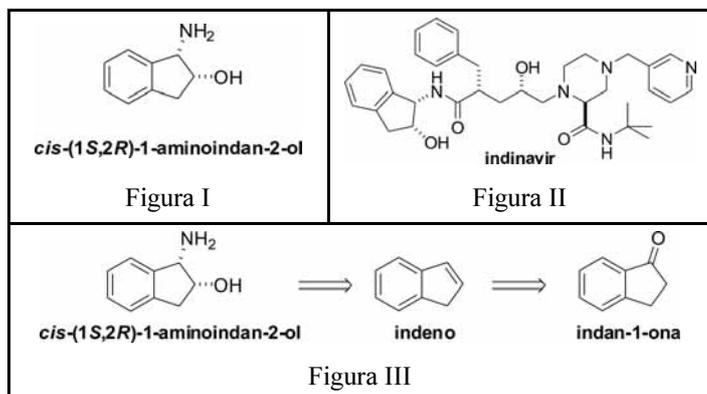
- 85 De acordo com as informações apresentadas nas bulas 1 e 2, o captopril apresenta maior biodisponibilidade e, portanto, é mais potente que o trandolapril.
- 86 As informações contidas na bula 1 indicam que o captopril não sofre metabolismo de primeira passagem e, portanto, é excretado pela urina em sua forma inalterada.
- 87 O captopril e o trandolapril são utilizados no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca resultantes da modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- 88 De acordo com os dados fornecidos na bula 1, é correto concluir que a presença de alimentos no tubo gastrointestinal reduz de 30% a 40% a meia-vida do captopril.

Julgue os próximos itens, relativos aos descongestionantes nasais.

- 89 A administração tópica nasal de vasoconstritores costuma ter início de ação mais rápida que a administração por outra via, reduzindo o risco de efeitos sistêmicos adversos.
- 90 A dependência causada por descongestionantes nasais que contenham nafazolina está relacionada ao bem-estar psicológico causado pela ação medicamentosa, uma vez que a administração desse fármaco por via tópica nasal previne mecanismos de tolerância física ou química.
- 91 Descongestionantes nasais, como a nafazolina, possuem ação alfa-adrenérgica, levando à vasoconstrição e à consequente redução da obstrução nasal.

Diversas classificações têm sido propostas para os diuréticos, com base, principalmente, na estrutura química e nos mecanismos e locais de ação. No que se refere a esses fármacos, julgue os itens subsequentes.

- 92 Furosemida é um medicamento da classe dos diuréticos de alça, atuante na alça de Henle e intensificador da excreção de urina e sódio pelo organismo.
- 93 A eficácia anti-hipertensiva da furosemida pode ser atribuída ao aumento da excreção de sódio, à redução do volume sanguíneo e à redução da resposta vascular do músculo liso ao estímulo vasoconstritor.
- 94 Os tiazídicos são diuréticos que atuam no mecanismo de reabsorção de sódio no túbulo distal, aumentando a excreção de água e sódio.
- 95 Diuréticos osmóticos, como a clorotiazida, são comumente usados para controle do peso corporal por atuarem no metabolismo celular dos adipócitos, provocando um efeito osmótico que diminui a reabsorção de água e aumenta o volume urinário.
- 96 Os inibidores da anidrase carbônica apresentam ação diurética intensa devido à modulação do ritmo de filtração glomerular, modificando o fluxo plasmático renal.



O *cis*-(1*S*,2*R*)-1-aminoindan-2-ol (figura I) é um importante bloco de construção para síntese do indinavir (figura II), um inibidor da protease viral do HIV. Na figura III está representada a análise retrossintética, em que o indeno participa como intermediário-chave da reação e a indan-1-ona, como matéria prima para a síntese de *cis*-(1*S*,2*R*)-aminoindanol. A partir dessas informações, julgue os itens que se seguem.

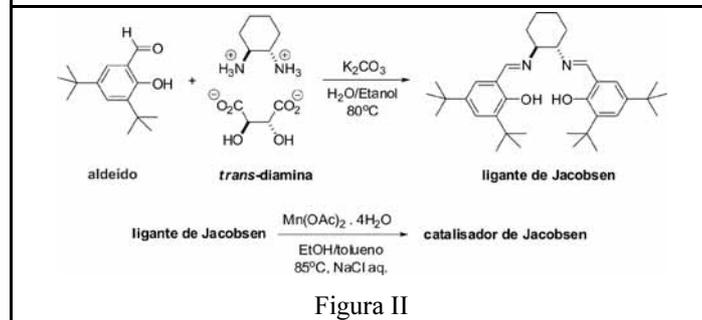
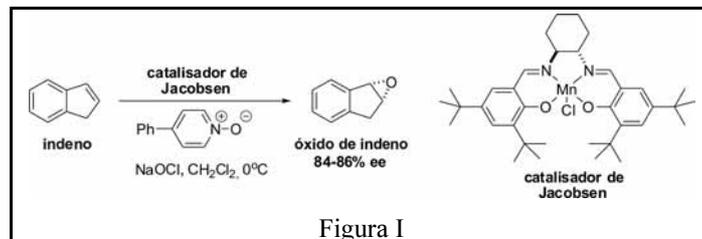
97 A reação entre indan-1-ona com ácido acético e peróxido de hidrogênio resulta na formação de um produto com fórmula molecular C_9H_8NO .

98 O indeno é produzido pela reação da indan-1-ona com $NaBH_4$ em metanol, seguida de tratamento com H_2SO_4 sob refluxo.

99 A indan-1-ona é preparada por meio da reação entre benzeno e cloreto de acrilóila — ClC(=O)C=C —, na presença de tricloreto de alumínio.

100 A reação do indeno com $PhBr$, na presença de um catalisador de paládio zerovalente, produz uma mistura de regioisômeros com fórmula molecular $C_{15}H_{12}$.

101 A forma racêmica do *cis*-1-aminoindan-2-ol é preparada por meio da reação entre indeno com ácido acético e peróxido de hidrogênio, seguido de tratamento com acetonitrila em H_2SO_4 fumegante.

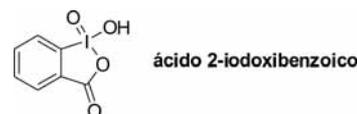


A preparação do *cis*-(1*S*,2*R*)-1-aminoindan-2-ol a partir do indeno ocorre pela ação do catalisador de Jacobsen, seguida da abertura regio e estereosseletiva do intermediário óxido de indeno. Na figura I, estão representadas as estruturas do indeno, óxido de indeno e do catalisador de Jacobsen. Na figura II, é representada a rota de síntese do catalisador de Jacobsen. A partir dessas informações, julgue os próximos itens.

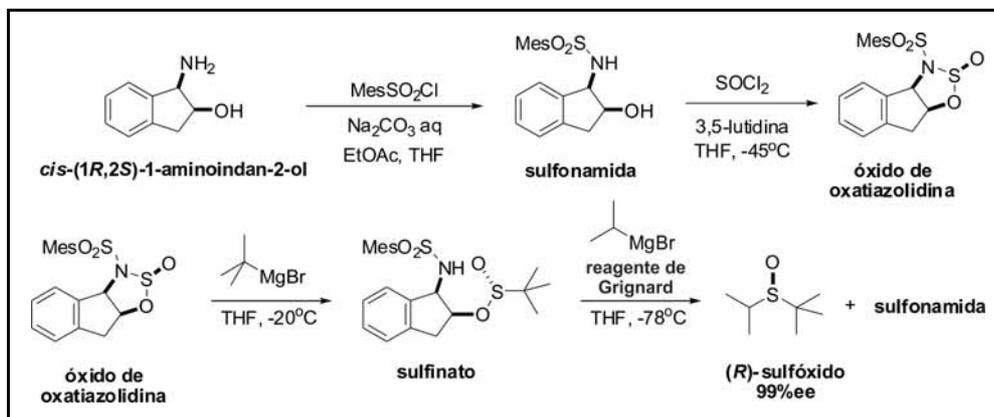
102 A reação entre iodeto de metila e o ligante de Jacobsen, na presença de solução aquosa de $NaOH$, resulta na formação do grupo funcional éster.

103 A reação do ligante de Jacobsen com $NaBH(AcO)_3$ forma um produto cuja fórmula molecular é representada por $C_{36}H_{58}N_2O_2$.

104 O ácido 2-iodoxibenzoico, representado na figura abaixo, oxida álcoois primários seletivamente a ácidos carboxílicos.

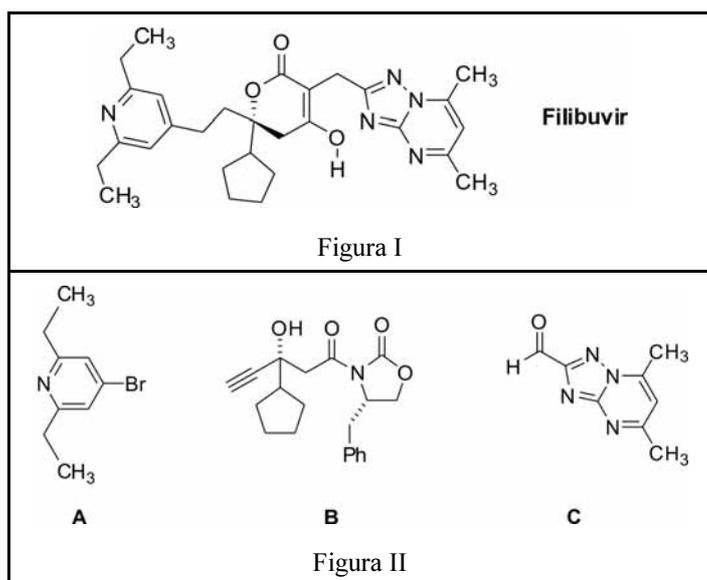


105 A reação entre 2-propanona com $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$, na presença de $NaHCO_3$ e água, resulta na formação de um heterocíclico que promove a conversão do indeno em uma mistura racêmica de óxido de indeno.



A figura acima mostra a síntese de (*R*)-sulfóxido a partir do *cis*-1-aminoindan-2-ol, que é um composto utilizado como auxiliar quiral em muitas transformações diastereosseletivas. A partir dessas informações, julgue os itens subsequentes.

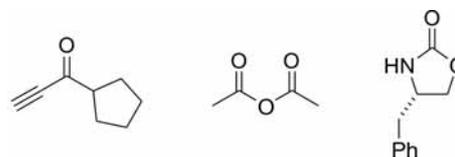
- 106 A reação entre o reagente de Grignard e brometo de fenila, na presença de uma fonte de níquel zerovalente, resulta na formação de um composto que contém uma nova ligação carbono-carbono simples que une os grupos fenila e isopropila.
- 107 Na síntese do (*R*)-sulfóxido, a preparação do reagente de Grignard ocorre pela reação entre um brometo de alquila com magnésio metálico em água.
- 108 O reagente de Grignard é um equivalente sintético de um carbânion e reage com sítios nucleofílicos.



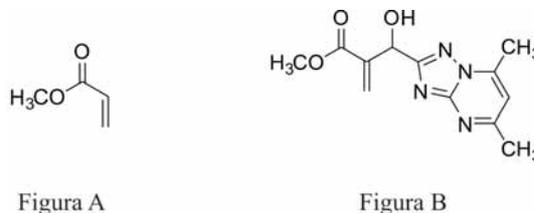
Recentemente, uma empresa farmacêutica desenvolveu um novo inibidor da RNA polimerase do vírus causador da hepatite C. A estrutura desse medicamento, denominado Filibuvir, está ilustrada na figura I acima. A rota de síntese utilizada no processo industrial de preparação do Filibuvir se baseia na união dos compostos químicos A, B e C mostrados na figura II acima. A partir dessas informações e das figuras, julgue os itens de 109 a 113.

- 109 A reação entre os compostos A e C previamente à introdução da estrutura química B leva à síntese do Filibuvir.
- 110 A formação de uma ligação carbono-bromo causa a união dos compostos químicos A e B, necessária para a síntese do Filibuvir.

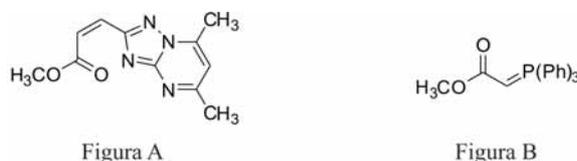
- 111 As substâncias químicas mostradas abaixo são insumos químicos utilizados na preparação do composto químico B mostrado na figura II.

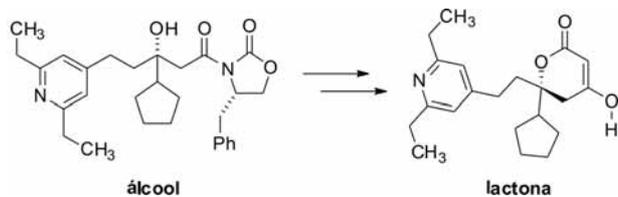


- 112 A reação, catalisada por uma amina terciária, da estrutura química mostrada na figura A abaixo com o composto químico C da figura II leva à formação da molécula ilustrada na figura B abaixo.



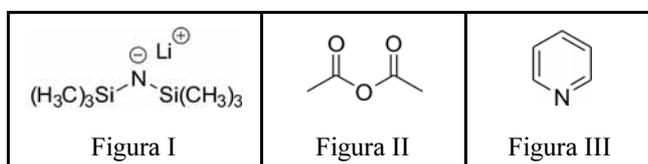
- 113 O alceno mostrado na figura A abaixo é o estereoisômero majoritário da reação entre o composto químico C da figura II e a estrutura química na figura B abaixo.



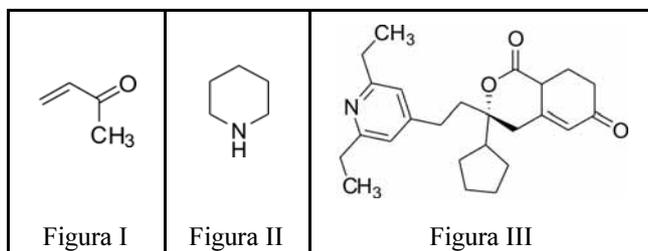


A figura acima ilustra a estratégia de síntese desenvolvida para o Filibuvir, em que o álcool é convertido na lactona, um intermediário avançado. Com relação a essas informações, julgue os itens que se seguem.

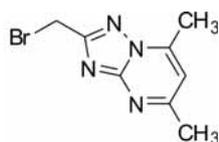
114 As figuras I, II e III abaixo mostram que o sal de lítio da lactona é preparado pela reação entre a estrutura química mostrada na figura I e o produto da reação entre o álcool e o composto químico mostrado na figura II, em presença da molécula ilustrada na figura III.



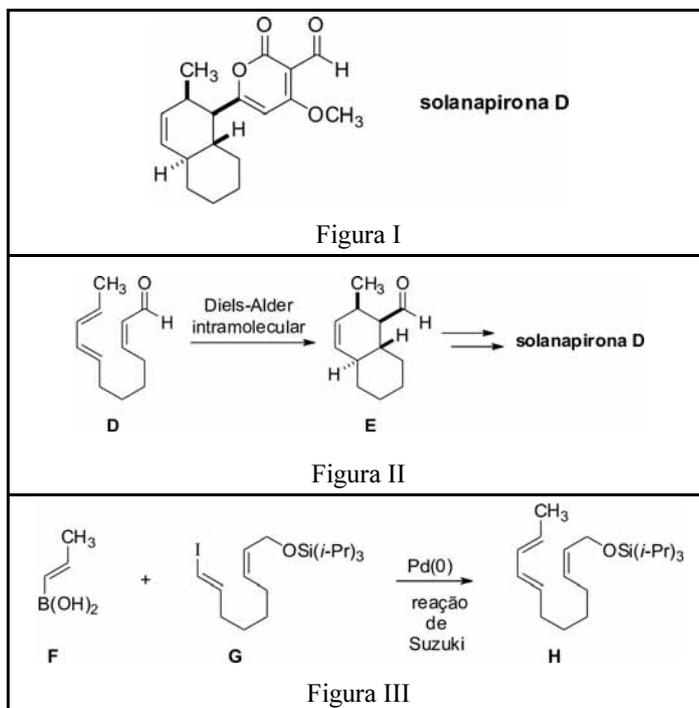
115 Nas figuras abaixo, a reação entre a lactona e a molécula mostrada na figura I, na presença da estrutura química mostrada na figura II sob refluxo de ácido acético, forma o composto químico ilustrado na figura III.



116 A reação, na presença de NaH em tetrahydrofurano, entre a molécula mostrada na figura abaixo e a lactona, leva à formação do Filibuvir.



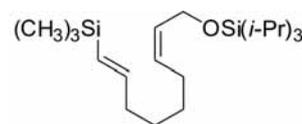
117 A reação entre o álcool e a estrutura química mostrada na figura abaixo sob catálise ácida e presença de água leva à formação de um cetal, o que permite a reação de uma base forte com o segundo sítio mais ácido do álcool.



A solanapirona D, mostrada na figura I, é um policetídeo fitotóxico isolado do fungo *Alternaria solani*. Em uma das sínteses totais da solanapirona D foi adotada a reação de Diels-Alder intramolecular para a construção da unidade bicíclica E da figura II. Para a construção do dieno D foi utilizada a reação de Suzuki entre os intermediários F e G, da figura III. Com base nessas informações, julgue os próximos itens.

118 A reação de hidroboração de um alceno, seguida de hidrólise, leva à formação do intermediário F (figura III).

119 A reação do intermediário G (figura III) com $(H_3C)_3SiCl$ e $t-BuLi$ leva à formação da molécula mostrada na figura abaixo.



120 A presença do grupo mostrado na figura abaixo na estrutura do intermediário D (figura II) diminui a velocidade da reação de Diels-Alder intramolecular quando comparada à mesma reação sofrida pelo intermediário H (figura III).



PROVA DISCURSIVA

- Nesta prova, faça o que se pede, usando o espaço para rascunho indicado no presente caderno. Em seguida, transcreva o texto para a **FOLHA DE TEXTO DEFINITIVO DA PROVA DISCURSIVA**, no local apropriado, pois **não será avaliado fragmento de texto escrito em local indevido**.
- Qualquer fragmento de texto além da extensão máxima de linhas disponibilizadas será desconsiderado.
- Na **folha de texto definitivo**, identifique-se apenas no cabeçalho da primeira página, pois **não será avaliado** texto que tenha qualquer assinatura ou marca identificadora fora do local apropriado.
- Nesta prova, ao domínio do conteúdo serão atribuídos até **40,00 pontos**, dos quais até **2,00 pontos** serão atribuídos ao quesito apresentação (legibilidade, respeito às margens e indicação de parágrafos) e estrutura textual (organização das ideias em texto estruturado).

O ano de 2014 pode ser o mais quente desde o início dos registros de temperatura no mundo, em 1880. O alerta veio da Administração Nacional de Oceanos e Atmosfera dos Estados Unidos da América, após a divulgação de que os meses de maio, junho, agosto e setembro bateram recordes de calor. Desde o início das medições, 2005 e 2010 foram os anos mais quentes da história. O pequeno intervalo entre os anos é um exemplo do efeito crescente das mudanças climáticas. Os dez anos mais quentes já registrados ocorreram nos últimos quinze anos e esta é a primeira vez em que o mês de setembro apresenta temperaturas tão altas sem a forte presença do fenômeno El Niño, que, no entanto, ainda pode manifestar-se este ano.

O Globo, 22/10/2014, p. 30 (com adaptações).

Considerando que o fragmento de texto acima tem caráter meramente motivador, redija um texto dissertativo acerca do seguinte tema.

MUDANÇAS CLIMÁTICAS E O DESAFIO DO DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL

Ao elaborar seu texto, aborde, necessariamente, os seguintes aspectos:

- ▶ fatores determinantes para a elevação da temperatura; [valor: 12,50 pontos]
- ▶ impacto das alterações do clima na vida das sociedades; [valor: 12,50 pontos]
- ▶ sustentabilidade como pressuposto para o desenvolvimento. [valor: 13,00 pontos]

RASCUNHO

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	