



CODIGO DA PROVA: MC47-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.

03- Após administração, as fármacos precisam ser absorvidos e, não, geralmente, distribuídos por um sistema de vasos sanguíneos e linfáticos. Precisam ainda atingir os locais membranares, resistir à metabolização (biotransformação predominantemente hepática) e à eliminação (pelos rins e fígado) para serem absorvidos, distribuídos, metabolizados e eliminados (ADME) sem efeitos, constituem os princípios básicos da farmacocinética.

A ADME de um fármaco requer sua passagem por diferentes barreiras membranares. Os mecanismos pelos quais os fármacos atravessam membranas, bem como as características físico-químicas das membranas e das moléculas que interferem em processos regulam o transporte de fármacos e sua disponibilização nos locais de ação. Os princípios estruturais são:

- Peso molecular e conformação estrutural;
- Grau de ionização
- Solubilidade relativa das moléculas ionizadas e não ionizadas que se ligam a proteínas séricas e teciduais

• Transporte através de barreiras membranares  
A membrana plasmática é uma estrutura com permeabilidade relativa formada por ~~um~~ ~~uma~~ bicamada lipídica. Neste sentido,



2

os fosfolípidos são os mais abundantes. Eles, são macromoléculas anfipáticas, com cabeças polares (hidrofílicas) voltadas para o citoplasma e para o espaço extracelular em contato com o meio aquoso. Suas caudas hidrofóbicas (ácidos graxos, glicolipídios, glicosídeos) voltam-se para o interior da membrana, protegendo-a do contato com a água. Essa característica representa um importante mecanismo para o desenvolvimento e aplicações de fármacos.

A membrana possui ainda, proteínas inseridas principalmente na transmembrana. Elas, podem atuar como enzimas estruturais, canais iônicos, receptores ou transportadores de sais químicos ou elétricos. Nesse sentido, podem ser úteis elétricos para a ação de fármacos.

• Modelos de permeação e transporte

A difusão passiva é o tipo de transporte preferencial para a permeação da maioria dos fármacos. O transporte mediado por canais (transporte ativo e difusão facilitada), porém, apresenta sua importância.

• Difusão passiva

A difusão passiva é sem modelo de transporte que ocorre a favor de um gradiente de concentração de solutos com a lipossolubilidade do fármaco. Algumas características farmacocinéticas (velocidade de absorção intestinal, permeação de diferentes tecidos e ~~extensão~~ amplitude da eliminação renal) podem ser determinadas a partir do coeficiente de lipossolubilidade do fármaco. Esse transporte é diretamente proporcional a:

- Amplitude do gradiente de concentração;
- Coeficiente de partição hidrolipídica do fármaco;
- Área de membrana em contato com o fármaco.

• Difusão facilitada

A difusão facilitada é um tipo de transporte



3

Atividades da membrana em que a força motriz é o gradiente eletroquímico do sódio transportado. Esses transportadores são encontrados em células retilíneas para um sódio volúmico, por onde estão, também no transporte de fármacos. Um bom exemplo é a OCT1 que pode transportar tanto a teamina, quanto a metformina, que é usada para tratar diabetes tipo 2.

• Transporte ativo

O transporte ativo ocorre obrigatoriamente na presença de energia. Seus principais exemplos são:

- Neurotransmissão direta de energia para esotocar, seltar e hidratar
- Sotocar e hidratar
- Inibição por sódio ~~em~~ co-transportadores

Transporte contra um gradiente eletroquímico. Um bom exemplo desse transporte é o ~~exemplo~~ desempenho pela família ABC. O ABCB1, por exemplo, é conhecido como uma barreira de resistência contra quimioterápicos, a expulsa-los para fora da célula.

• Transporte paracelular

Transporte que ocorre entre as junções célula-célula e que é de especial importância para epitélios e vênulos pré-capilares. Nesse, o transporte ativo não é tão efetivo, em parte, por causa da velocidade do fluxo sanguíneo. Nos capilares do sistema nervoso central e em alguns tecidos epiteliais, as junções são feitas, dificultando o transporte de fármacos.

• Absorção e biodisponibilidade

Absorção é a passagem de um fármaco de um meio externo para a corrente sanguínea. O parâmetro que mede a eficiência dessa absorção, é a biodisponibilidade. Essa, representa a concentração de fármaco administrado que realmente consegue chegar ao sítio e que pode ser transportado para seu local de ação.

Muitos fármacos entram no sangue ligados



2a proteínas ~~de baixa massa molecular~~ básicas, como a albumina, ou ácidas, como a glicoproteína ósea  $\alpha_2$ . Também a fração lípida encontra-se elevada nos líquidos intersticiais e os tecidos. Formações grandes, como a lepra, permanecem no líquido intersticial por causa de seu elevado tamanho.

4

• viés de administração de fármacos

Os fármacos podem ser administrados por via oral (oral, língual ou retal), parenteral (intravenosa, subcutânea, intramuscular, intrapleural ou intratecal) e tópica (a tópica pulmonar, ocular, etc.). A escolha adequada da via de administração é de extrema importância para o sucesso da terapia.

• Metabolização dos fármacos

O processo de metabolização, ou forma bem simplificada, tem por objetivo ativar fármacos (pró-fármacos) ou eliminar fármacos. Pró-fármacos são formulações inativas que são ativadas após passar pelo fígado. Este órgão é o principal responsável por este processo. ~~Porém~~ O processo de metabolização ocorre em duas fases. Fase I (oxidação e hidrólise) e reação de fase II (conjugação). Os principais enzimas participantes desse processo são os do complexo do citocromo P450 e glutatona S-transferase, respectivamente.

• Eliminação

Os rins e o fígado são os principais órgãos responsáveis pela eliminação de fármacos. Estes, porém, são eliminados na sua forma nativa ou como metabólitos.

Tomando como base o que foi exposto até aqui, podemos afirmar que os problemas relacionados com a transmissão (doenças respiratórias, câncer, diabetes mellitus e esclerose múltipla, por exemplo) são de natureza de importância crucial. Portanto, a farmacocinética precisa ser bem compreendida.



MB



5  
muitas extremamente bem avaliadas para que  
o encaminhamento adequado, a honreza possa  
chegar ao cliente de forma eficaz. No processo  
de abertura e preenchimento de formulários, a  
maior parcela dos candidatos demonstram pouca  
pelo comissões para que não apresentem eficiência  
e regularidade nas análises farmacológicas.  
\*continua no final da folha

09 - A depressão é a alteração não transtor-  
nos mentais multifatoriais caracterizadas por  
alterações do humor, comportamento e fun-  
ção sensoriais e cognitivas. Estes transtor-  
nados que estes transtornos têm sido cada  
vez mais frequentes na sociedade como um  
todo e que tem um peso no cenário psi-  
quiátrico.

De acordo com DSM 5 (2013) a depressão  
pode ser dividida em transtornos Depressivos  
Maiores (episdios únicos ou repetitivos, que po-  
de ser leve, moderado ou grave), Transtorno De-  
pressivo Ponto-a-ponto (alterações do humor que  
pode durar no mínimo duas e que é resistente  
ao tratamento) e Transtorno Postparto do Hu-  
mor (grupo que contempla indivíduos de 12  
a 18 anos). De acordo com a DSM 5, a  
alteração pode ser dividida em diferentes  
categorias, visto que apresenta uma ampla  
variedade de quadros. Como exemplo, tem-  
se transtorno de humor geralizado, Fe-  
bra social e síndrome do pânico.

#### • Depressão

Como doenças autoimunes, a depressão é  
uma enfermidade multifatorial. Ela pode  
apresentar predisposição genética, com alguns  
graus severos. Apesar disto, o fato de tam-  
bém apresentar um importante impacto no seu  
desenvolvimento. ~~apresenta~~ Contudo existem con-  
dições de natureza i sem importante complica-  
ções.

Os primeiros antidepressivos desenvolvidos no



6

decada de 1960 tiveram como base a teoria de que a deficiência em monoaminos seria o vero causal da depressão. Nesse sentido, foram desenvolvidos os antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e norepinephrina (IMAO). Em seguida, surgiram os tricíclicos. Apesar de seus importantes efeitos, esses importantes grupos de drogas têm limitações no uso clinico.

Na busca por antidepressivos mais seguros, descobriu-se que a serotonina era entre neurotransmissores importante para impedir o desenvolvimento e agravamento da depressão. Nesse sentido, os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) foram desenvolvidos. Ainda nesse processo, os inibidores da recaptação da norepinephrina-transportadora também ganharam destaque. Estes são conhecidos sob o nome de duplo efeito: IRSN. Por conta de seus efeitos terapêuticos e menores efeitos colaterais, esses últimos (ISRS e IRSN) têm recebido preferência em sua prescrição.

O "sucesso" desses antidepressivos mais seguros representa um importante avanço para o tratamento dessa condição mental. Apesar disto, alguns pontos são relevantes no acompanhamento farmacológico tornando importante a investigação de moléculas mais potentes.

#### • Ansiedade

A ansiedade não patológica é uma resposta natural do organismo que existe para a sobrevivência. Os níveis de ansiedade são altos e tornam-se relevantes a um patológico nível. Quando essa resposta se manifesta exacerbada, porém, em períodos importantes da vida, quando em uma crise de ansiedade, a ansiedade apresenta uma rede, toxicológica, não só demorada e em alguns casos, falta de estímulo em relação às exigências da vida.



7

Essas interações têm efeitos importantes im-  
postos negativos na vida dos pacientes. É im-  
portante lembrar que os tratamentos de an-  
ti-idade são intimamente relacionados com  
outros desordens mentais, como a depressão. De  
forma semelhante, essa informação também  
pode ser tratada com ISRS e IRSN. Beta-  
bloqueadores e betabloqueadores, são outros ob-  
jetivos que podem ser aplicados.

Os primeiros tradicionais (clássicos) são ampa-  
dos no estado da depressão e ansiedade,  
são:

- Inibidores de monoaminas oxidases: aumentam  
a concentração de neurotransmissores serotonin-  
a, dopamina e noradrenalina na sinapse ao  
inibir MAO,

- Tricíclicos: aumentam a concentração de  
noradrenalina e dopamina na fenda sináptica

- ISRS: possibilitam maior disponibilidade de  
de serotonina

~~ISRS~~

- IRSN: contribuem para a maior concentra-  
ção de dois importantes neurotransmissores  
na fenda sináptica.

Introdução

O avanço em pesquisas tem proporcionado  
o desenvolvimento de diferentes medicamentos para  
tratamentos mais eficazes para pacientes que não  
respondem às drogas tradicionais. Isso,  
porém, podem estar envolvidos em polêmicas  
por conta dos seus efeitos indesejáveis como  
o risco de abuso. A seguir, discutiremos sobre  
alguns deles:

- **Estimulina:** a estimulina, com importantes a-  
nestésicos empregados inicialmente em pesquisa  
in vivo tem demonstrado importante potencial  
terapêutico contra a depressão. Esse foi aprovado  
como terapia adjuvante de infusão intravenosa  
em spray com resultados animadores. Apesar





8

disto, por ser forte, precisa ser administrado em clínica específica operada e sob supervisão. Por ser uma drogagem inalatória, tem efeitos rápidos em decorrência da absorção direta de droga pulmonar disponível. Seu uso oral não representa uma importante limitação. É indicado para tratamentos de crises resistentes ao tratamento tradicional e em episódios iniciados. Foi aprovada entre depressão, mas dados preliminares indicam que pode ter efeito sobre a ansiedade.

• **Praxalinas:** as praxalinas também tem várias ~~estapas~~ etapas da esmondolagem científica, onde têm demonstrado efeitos interessantes.

• **Antagonistas do NMDA ~~antagonistas~~:** dados da literatura têm mostrado que essa drogagem tem demonstrado efeito quando associada a psicoterapia. Seu uso isolado não demonstrou eficácia significativa.

• **Carbamid:** estudos em animais da maquieta estão presentes no meio científico e na mídia há bastante tempo. Sua liberação, porém, ocorre em principais sites e regiões do cérebro. Apesar disto, estudos têm demonstrado efeitos interessantes no controle de sintomas da depressão.

A depressão e a ansiedade não tratadas com esse diagnóstico clínico, visto que até o momento, não existem biomarcadores que identifiquem quem possam ser utilizados como ferramenta para diagnóstico. Nesse sentido, a identificação da informação tem sempre a precisão que ocorre ao tempo certo. A estigma relacionado à essas informações e outras complicador para o tratamento.

Além disto, o uso de princípios ativos de esmpsta utilizados como drogas de abuso, representa outra importante limitação. A operação





9  
pública é um limitador para o avanço das pesquisas. Apesar disto, os questões éticas persistem nas pesquisas. Outro problema é o elevado custo que em que estes fármacos chegam na clínica médica, o que dificulta a incorporação no SUS, apesar de a maior parte da pesquisa ser realizada em instituições de ensino e pesquisa financiadas pelo Estado.

04.

Como esmerados anteriormente, as doenças crônicas são transmissíveis representam um importante problema de saúde pública com elevadas despesas a cada ano. Sedentarismo, abuso de álcool, cigarro e alimentação desbalanceada são fatores de risco prevalentes na maioria delas. Doenças representativas (como, por exemplo) doenças crônicas e doenças diabete mellitus são os mais prevalentes nesse grupo. Elas representam uma importante parcela de interdição a morte em todo o mundo.

Na descoberta e desenvolvimento de novas fármacos é importante a identificação de alvos terapêuticos essenciais para a iniciação e cronificação da enfermidade. Nesse sentido, marcamos di-  
culos ~~que~~ presentes na membrana plasmática representam uma forte barreira para a aplicação de fármacos relativos.

Os ~~esses~~ receptores transmembrana que se representam uma importante classe de receptores esmeramente empregados na transdução de sinais químicos e elétricos. Caracterizado um ligante interage com seu receptor na membrana membrana plasmática, gera um sinal que é translocado para o espaço intracelular, gerando ativação e recrutamento de diferentes vias de sinalização. É importante ressaltar que estes receptores são, em sua maioria, glicoproteínas transmembranares que possuem um domínio extracelular e uma região citoplasmática.





10

A interação da proteína quinase com outros receptores seletivos, podendo interferir em diferentes vias celulares. Outros casos em que, como quinases intracelulares podem ser ativadas por fosforilação em sítios específicos. Um bom exemplo é a quinase de ativação prolif (FAK) que se localiza no sarcômero Y397 induzindo a fosforilação e ativação de outras vias. Em, quando ativada, secreta outras moléculas, como a mediada por Src. tal interação interfere na célula mediada por integrais e glicoproteínas presentes na matriz extracelular (MEC) e estimula a resposta.

Burnim e colaboradores (2018) desenvolveram um protótipo de fármacos como um estereótipo os pró-fármacos como as moléculas simbióticas de pequenas quinases. Essa tecnologia é baseada na aplicação que quinases de indução de degradação (PROTAC) a tom FAK como alvo. Diferentemente das pequenas moléculas inibidoras de quinases PROTAC conseguiu atingir promissora os interferir na função de FAK como uma plataforma para o desenvolvimento e ativação de outras vias de sinalização. Em pesquisa realizada em fase clínica e possui um promissora para o tratamento do câncer.

Os receptores acoplados a proteína G também participam de diferentes vias de sinalização. Quando ativados, induzem a geração de diferentes segundos mensageiros que podem induzir a ativação de diversas vias celulares. Dentre esses mensageiros, encontra-se o AMP cíclico e AMP cíclico que atua na célula induzindo a ativação de outras vias de sinalização. Assim que ativada, a proteína G pode induzir a ativação de outros receptores de membrana, como os tirosina quinase. Está relacionada com a ativação de receptores de fatores de crescimento.



mente, que podem contribuir para a proliferação celular, por exemplo. O trastuzumab, por exemplo, é uma terapia eficaz para o tratamento das cânceres de mama metastáticas positivas para HER2. A ativação dos receptores acoplados à proteína G pode, ainda, levar à ativação de  $\text{PKC}$ .

11

Os canais iônicos, por sua vez, podem ~~ser~~ induzir alterações na polarização de membrana em ritos ~~de~~ adjacentes, facilitando o transporte de moléculas específicas. Eles, ~~que~~ contribuem para a manutenção das concentrações iônicas de ions no espaço intra e extracelular.

A identificação do mecanismo de ação desses receptores de membrana e de sua contribuição para o surgimento de patologias possibilita o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Na hipertensão arterial sistêmica, por exemplo, tem-se desenvolvido inibidores do receptor de angiotensina II. Este, que é um ~~receptor~~ importante para a regulação da liberação de aldosterona tem sido observado como um alvo de problemas cardíacos e renais. Não somente a angiotensina, mas, o complexo ~~angiotensina-aldosterona~~ ~~angiotensina-aldosterona~~ renina-angiotensina-aldosterona. A desregulação desse complexo está relacionada com problemas renais, cardíacos e AVC.

Nesse sentido, quando em desregulação, surge aumento da pressão, retenção de líquidos e sódio. Mecanismos que podem inibir etapas da ativação ou de componentes do complexo é de grande valia.

Em suma, estes receptores de membrana estão envolvidos na ~~transdução~~ transdução de sinais intracelulares, que podem regular via de sinalização intracelular em diversos níveis celulares. Podem ainda, atenuar ou levar a ativação de eventos de sinalização celular, que por sua vez, pode interferir na transcrição de proteínas importantes para





12

a integração e manutenção de equívocos complexos. Desregulação desses eventos podem levar os mecanismos de defesa enfraquecidos. Nesse sentido, esses receptores ~~podem~~ e os mutabilidades químicas por sua ativação podem ser alvo relativos de fármacos ou de imunomoduladores de ações farmacológicas terapêuticas.

### \* Continuação da 03

Muitos fármacos podem ser encontrados na forma de sais ou bases fracas. Nesse sentido, são moléculas ionizadas (baixa difusão através da membrana) ou não ionizadas (baixa difusão através da membrana). O equilíbrio entre essas duas situações é determinado pelo pH. Este sentido, fármacos ácidos acumulam-se mais para o lado básico da membrana, enquanto fármacos básicos, do lado ácido. Em processos conhecidos como retenção iônica é importante a distribuição dos fármacos e pode apresentar efeito terapêutico importante.

