



CODIGO DA PROVA: ICB0036



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.

### Ponto 3

Os parâmetros farmacocinéticos estudam a cinética e a extensão dos fármacos nos tecidos. Estes processos, compostos pela absorção, distribuição, metabolismo e excreção, são peça chave para o desenvolvimento de novos fármacos para doenças crônicas não transmissíveis. Pacientes que possuem tais doenças, como hipertensão, utilizam os fármacos durante muitos anos, propiciando o aparecimento de efeitos adversos, interações medicamentosas, redução do metabolismo e excreção, resultando na menor adesão ao tratamento.

Durante o desenvolvimento de fármacos, a escolha da via de administração é crucial para o sucesso do tratamento. A via oral é a via mais comum pela facilidade da administração. Entretanto, é necessário observar se o fármaco resiste às enzimas gástricas e ao efeito de primeira passagem hepática. Este último ocorre quando parte do fármaco é metabolizada antes de alcançar a corrente sanguínea sistêmica. Em fármacos com esta característica, é importante ajustar a dose ou até mesmo alterar sua estrutura e/ou reduzir este efeito. A via intravenosa transpõe este efeito, mas o principal inconveniente é a dificuldade da administração, sendo necessário que uma pessoa qualificada o faça. Ainda assim, a via intravenosa garante total biodisponibilidade, pu



Comissão Organizadora do Concurso  
Gabinete da Direção  
ICB - UFRJ



quando a etapa da absorção.

A distribuição, etapa que o fármaco sai ~~da~~ da corrente sanguínea p/ os tecidos, pode ser prolongada caso o fármaco seja menos lipossolúvel e possua maior afinidade por proteínas plasmáticas, como a albumina e glicoproteína  $\alpha_2$  ácida. A presença desta etapa pode retardar ou até impedir o efeito terapêutico, caso a concentração de fármacos que alcança os tecidos não seja suficiente. Outro fator importante é o local que o fármaco precisa estar para ~~se~~ promover efeito terapêutico. Caso seja no sistema nervoso central, o fármaco não conseguirá alcançar, pela sua ~~passa~~ transcelular pela presença de junções occludentes contínuas que impedem sua passagem. Neste cenário, é importante que a molécula seja muito lipossolúvel e não seja substrato de transportadores de exclusão, como a glicoproteína P.

O metabolismo, etapa que o fármaco é transformado quimicamente p/ facilitar sua excreção, pode ser utilizado a favor do tratamento. Caso o fármaco seja suscetível às enzimas gástricas e possua baixa biodisponibilidade, a estratégia é por meio um pro-fármaco que é ativado geralmente por enzimas superiores, pela metabolização, permitindo que maior concentração do fármaco chegue ao sangue e tenha efeito terapêutico. A metabolização é dividida didaticamente em fase I e II. A fase I é feita pelas enzimas hepáticas do citocromo C450, realizando reações de oxidação, redução e hidrólise. Como grande parte dos fármacos atuais são metabolizados pelas CYPs da mesma família (1,2,3), é necessário cautela p/ que não ocorram interações farmacológicas importantes. A análise cautelosa da via de metabolização do fármaco na ~~ta~~ etapa de desenvolvimento reduz o aparecimento de efeitos adversos, especialmente no campo das doenças crônicas não transmissíveis, em que muitos fármacos são administrados concomitantemente.

A excreção, momento que o fármaco é eliminado do organismo, pode ser feito por algumas



vias. As mais comuns são a via fecal e renal. A fecal ocorre pela excreção do fármaco no sistema gastrointestinal, renal pela bile; caso o fármaco seja passível de ser reabsorvido pela circulação entero-hepática, o tempo de  $t_{1/2}$  vida aumenta, podendo causar efeitos tóxicos. Já a via renal está relacionada a 3 etapas: filtração glomerular e reabsorção tubular (ambas passivas) e excreção tubular (processo ativo que envolve transportadores de cátions e ânions orgânicos). Esta última etapa é utilizada por muitos fármacos, aumentando o risco de interações farmacológicas. Em casos de fármacos em que se deseja aumentar o tempo de  $t_{1/2}$  vida, pode-se utilizar esta característica para impedir sua eliminação, como o uso de probenecida para reduzir a excreção de antibióticos ~~aminoquinolonas~~ aminoglicosídeos.

As etapas de metabolismo e excreção podem ser amplamente prejudicadas caso o fármaco necessite principalmente da função hepática e renal. Pacientes com doenças crônicas não transmissíveis normalmente possuem comorbidades que interferem no tratamento. O desenvolvimento de novos fármacos devem considerar tais aspectos para acelerar o processo. Por exemplo, utilização de modelos animais que possuem função hepática e renal comprometidas para o estudo farmacocinético ainda na etapa pré-clínica ~~deve~~ auxiliar a predição de efeitos adversos e tóxicos nesta população.

O estudo da absorção e distribuição também avançaram a pesquisa translacional. Predeze o volume de distribuição aparente e correlacionam a estrutura do fármaco (lipossolubilidade, coeficiente octanol-água,  $pK_a$ ) ~~facilitam~~ permitem entender o comportamento do fármaco mesmo antes dos estudos em animais.

Portanto, o amplo conhecimento dos parâmetros farmacocinéticos no processo translacional de desenvolvimento de novos fármacos permite acelerar a chegada de novas terapias à população, passando pelo vale da morte mais rapidamente.





## Ponto 4

Um alvo terapêutico é uma biomolécula que, quando modulada, altera o curso da patologia. Dentro da farmacologia, os receptores farmacológicos são os principais alvos terapêuticos estudados. Neste cenário, três tipos de receptores são os mais estudados: receptores acoplados a proteína G, tirosina quinase e canais iônicos.

Receptores acoplados a proteína G, quando ativados, modificam a estrutura conformacional da proteína G presente na região intracelular, ativando vias de sinalização relacionadas à proteínas cinases (PKA, PKC), modulando segundos mensageiros (AMPc,  $Ca^{2+}$ ) e transmitindo o sinal até o ~~efeito~~ seu efeito final. Por exemplo, o receptor  $AT_1$  quando ativado pela Ang II promove a vasoconstrição pela transdução do sinal. ~~que promove~~

~~que~~

Tirosinas quinases promovem a fosforilação de alvos citoplasmáticos e até nucleares. ~~Seu~~ Sua ativação pode promover heterodimerização, ~~que também ativam segundos mensageiros. A dimerização de quinases, já~~ regulando a fosforilação de vias que podem aumentar ou reduzir a expressão gênica através da fosforilação de fatores de transcrição.

Já canais iônicos estão mais relacionados à resposta rápida, pois a ativação deste pode aumentar ou reduzir o fluxo de íons, que está diretamente relacionada ao efeito final. Por exemplo, a abertura de canais de  $Cl^-$  GABA-A aumenta o efluxo de íons para o interior do neurônio, promovendo hiperpolarização que dificulta a liberação de neurotransmissores, promovendo efeito sedativo.

Entender os processos de transdução de sinal é tão importante quanto identificar os alvos terapêuticos. As vias de sinalização ativadas pelo receptor farmacológico devem ser não apenas exclusivas daquela patologia, podendo impactar negativamente no curso fisiológico de outro tecido e provocar efeitos indesejáveis. Portanto, avaliar a relevância biológica do alvo e a transdução do sinal





subsequente é importante na pesquisa translacional.

Conhecer a transdução do sinal também é importante para que se desenvolvam fármacos mais específicos para a doença. Por exemplo, os inibidores da tirosina quinase são uma estratégia terapêutica importante no tratamento oncológico. Isso porque uma gama de tumores apresenta mutações na expressão de tirosinas quinases que favorecem seu crescimento anormal. O uso de anticorpos monoclonais que bloqueiam os receptores de tirosina quinase ou as proteínas citoplasmáticas são terapias alvo com menos efeitos colaterais que a quimioterapia clássica e possuem maior taxa de sobrevivência dos pacientes.

Outro ponto importante é a ~~desempenhamento~~ disseminabilidade e tolerância aos fármacos estudados. É de suma importância conhecer a via de sinalização posterior à ativação do receptor, pois o estímulo contínuo deste pode promover redução da atividade subsequente, e não é mais observado o efeito terapêutico. Assim, pode-se necessitar quantidades maiores do fármaco para promover o mesmo efeito terapêutico. Tais situações são observadas pelo uso crônico de  $\beta_2$  agonistas  $\beta_2$  na asma e opioides na dor crônica, sendo necessários avaliações destes parâmetros durante o desenvolvimento de novos fármacos.

Por fim, verificar se o alvo / receptor farmacológico é "drogável" é importante não só para a transdução de sinal como para o efeito terapêutico. Ainda que o receptor e suas vias de sinalização sejam conhecidas, caso o protótipo ~~estudado~~ receptor seja de difícil acesso (moléculas tenham dificuldade de se ligar) ou sua ativação / inibição seja rápida, a transdução do sinal pode não ser suficiente para exercer efeito terapêutico. Conhecer a estrutura cristalográfica do receptor facilita a sinalização de possíveis ligantes, e a partir da modulação molecular prediz-se os protótipos suas afinidade e exercem o efeito esperado antes de analisar o fármaco em estudos pré-clínicos.

Todo o processo de escolha de alvo terapêutico e trans





dução de sinal pode ser avaliada pelo uso de técnicas ômicas, utilizando GWAS (genome wide association studies) para associar alterações genéticas à predisposição de doenças. Dentro dos mecanismos de transdução de sinais, pode-se analisar a mecânica e metabólica, analisando vias de sinalização alteradas no curso da doença e identificar seu possível potencial terapêutico. Assim, promovendo uma pesquisa translacional que relate os achados científicos em soluções terapêuticas para a população.

### Ponto 9

Transtornos de ansiedade e depressão afetam milhões de pessoas no mundo e prejudicam o comportamento do indivíduo. Ansiedade está relacionada ao medo crônico e disfunção da amígdala, promovendo aumento da atividade do sistema nervoso ~~central~~ simpático e aumento do cortisol. Já a depressão é caracterizada pelo humor deprimido associado a redução de neurotransmissores monoaminais e de BDNF, relacionado à plasticidade neuronal. A interação entre as duas patologias está relacionada ao eixo crônico que afeta o funcionamento adequado do ~~o~~ eixo hipotálamo-hipofiseo-adrenal (HPA), prejudicando a amígdala e hipocampo e córtex pré-frontal (depressão).

As abordagens farmacológicas atuais estão relacionadas ao aumento dos neurotransmissores e redução da excitabilidade neuronal (especialmente na ansiedade onde há um desequilíbrio entre neurotransmissores inibitórios e excitatórios).

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) revolucionaram o tratamento deprimido, antes se, por inibir a recaptação de serotonina na fenda sináptica pelo bloqueio da SERT, principal transportador de serotonina. Nas primeiras semanas, ocorre redução da neurotransmissão serotoninérgica pela ativação do autorreceptor 5HT<sub>1A</sub>. Com o uso contínuo, ocorre dessensibilização do receptor, aumentando a neurotransmissão serotoninérgica, promovendo os



efeitos benéficos tanto em pacientes depressivos como ansiosos.

Representantes da classe, como fluoxetina e bupropião, são amplamente utilizados em ambas as patologias, e seus efeitos adversos estão relacionados à sobrecarga noradrenérgica, como efeitos sexuais.

Os benzodiazepínicos (BZDs) são a única classe que pode ser utilizada durante crises de ansiedade devido ao seu mecanismo. Os BZDs são moduladores alostéricos positivos do receptor GABA-A, promovendo aumento da frequência da abertura de canais de  $Cl^-$ , levando a hiperpolarização neuronal e redução da excitabilidade, ~~mas não são usados como~~ ~~efeito~~ ~~ansiolítico~~.

Esta classe possui vários representantes que são classificados ~~por~~ pelo tempo de permanência no organismo e seu efeito; vão de curto efeito de ação até prolongado, como o diazepam que possui tempo de 1/2 vida longo associado à metabolitos ativos com de longa duração. São metabolizados por CYPs do citocromo P450 da família 2 (2C9) e 3 (3A4).

Os BZDs e ISRSs podem causar síndrome da abstinência caso sejam suspensos abruptamente. Idealmente, a retirada do fármaco deve ser feita gradualmente; BZDs de longa duração promovem sintomas menos agudos.

Outras classes utilizadas no tratamento de ambos os transtornos são inibidores do receptor de noradrenalina, inibidores da recaptação de noradrenalina e noradrenalina, inibidores da MAO e antidepressivos tricíclicos. A etamina, anestésico intravenoso, em modo "off-label" no tratamento enérgico de pacientes com ideações suicidas pelo seu efeito antidepressivo rápido, provavelmente aumentando a liberação de BDNF neuronal.

Apesar do tratamento farmacológico atual ser amplo, algumas limitações persistem: (1) efeitos adversos significativos, como redução da libido, sonolência, ganho de peso e boca seca, reduzem a adesão ao tratamento; (2) demora na observação dos efeitos terapêuticos, levando cerca de 4-6 semanas para o





início do efeito terapêutico; (3) cerca de 30-40% da população não tem efeitos benéficos com a terapia farmacológica atual. Assim, se faz necessário a busca por inovação emergentes no campo do tratamento dos transtornos mentais.

Neste cenário, o estudo de uma via antiga para uma nova aplicação emerge. O Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) ~~está~~ é amplamente conhecido e estudado pelo seu papel na homeostase da pressão arterial e no desenvolvimento de patologias cardiovasculares. Porém, parece ter efeito relevante na gênese da ansiedade e depressão. A presença de todos os componentes necessários para a atividade do SRAA cerebral de modo independente do sistêmico reforça esta hipótese.

Modelos animais de depressão e ansiedade vêm demonstrando aumento da atividade do eixo clássico (ECA1/AngII/AT1R) e redução do eixo alternativo (aquele exemplificado pela ECA2/Ang(1-7)/MasR). A infusão de AngII em camundongos promoveu efeitos anxiolíticos ~~em camundongos~~, que foi revertido com o uso de bloqueador do receptor de AngII (BRA). A superexpressão de ECA2 ou a infusão de Ang(1-7) reduziu a atividade do eixo HHA em modelo animal ansioso, e o efeito observado foi abolido pelo ~~bloqueio~~ bloqueio farmacológico do receptor Mas.

Alguns mecanismos podem explicar o papel do SRAA na gênese dos transtornos mentais. A depressão é caracterizada pelo baixo grau crônico de inflamação, observada pela ativação microglial e citocinas inflamatórias circulantes. De fato, o uso de anticorpos monoclonais anti-TNF  $\alpha$  não são benéficos no tratamento da depressão. Como o SRAA tem papel importante na inflamação, acredita-se que o bloqueio do eixo clássico tenha efeito anti-inflamatório, como observado pela redução de NF- $\kappa$ B em modelo depressivo após tratamento com BRA.

O estresse oxidativo e a peroxidação lipídica têm sido relacionados, junto da inflamação, com o desenvolvimento da ansiedade e depressão, conforme visto em modelo animal de ansiedade.



O uso de losartana (BRA) reduziu espécies reativas de oxigênio, peroxidação lipídica, citocinas como IL-3 e TNF $\alpha$ , e foi associado a redução dos efeitos anxiolíticos do modelo.

Porém, bloqueadores do SRAA possuem modular a via do BDNF positivamente, aumentando a expressão do seu receptor (TrkB) e CREB fosforilado. A redução de BDNF e outros fatores neurotróficos estão associados a redução da neuroplasticidade, e fármacos que aumentam a via do BDNF vem sendo estudados como potencial de inovação no tratamento antidepressivo.

Ainda que a maior parte dos estudos analisem o potencial do SRAA na ansiedade e depressão em modelos animais, estudos observacionais e de caso demonstram que bloqueadores do SRAA, e não outros antihipertensivos, reduzem o risco do desenvolvimento de depressão. Dois estudos multicêntricos analisando milhares de pacientes observaram que o uso de BRA ou inibidores da ECA ~~reduz as chances~~ está associado a menor incidência de sintomas depressivos. Um dos estudos analisou pacientes suplementados por 10 anos, e nem o uso crônico de antiinflamatórios não esteroideais reduziu o desenvolvimento de depressão, sugerindo que os bloqueadores do SRAA atuam por uma gama de mecanismos ainda não conhecidos.

Repositivamente farmacologicos dos bloqueadores do SRAA parece ter grande potencial terapêutico no tratamento dos transtornos da ansiedade e depressão. Porém, estudos devem ser realizados ? / sobre possíveis efeitos adversos relacionados ao seu papel antihipertensivo. Além disso, o estudo da atuação de seus alternativos por moléculas pequenas (small molecules) permitiria sua chegada ao cérebro para um efeito mais localizado. Ainda assim, são necessários muitos estudos para o uso de moduladores do SRAA no tratamento da ansiedade e depressão.