



CODIGO DA PROVA: MC47-ICB0006



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: EXPLIQUE A IMPORTÂNCIA DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS (ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLIZAÇÃO E EXCREÇÃO) NO DESENVOLVIMENTO E NA TRANSLACIONALIDADE DE FÁRMACOS PARA DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS.

RESPOSTA:

O CONHECIMENTO DOS PRINCÍPIOS DE FARMACOCINÉTICA É ESSENCIAL NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS, DESDE A PROSPECÇÃO INICIAL DE CANDIDATOS A NOVOS FÁRMACOS, PASSANDO POR ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS EM ANIMAIS EXPERIMENTAIS E MODELOS CELULARES "IN VITRO" E POSTERIORMENTE ESTUDOS CLÍNICOS DE FASE 1 A 4 ENVOLVENDO POPULAÇÕES CRESCENTES DE HUMANOS. INICIALMENTE E A GROSSO MODO, A FARMACOCINÉTICA ENVOLVE O CONHECIMENTO DAS AÇÕES DO ORGANISMO VIVO SOBRE O FÁRMACO, PRINCÍPIO ATIVO DO CANDIDATO A FÁRMACO. PARA SE CONHECER A IMPORTÂNCIA DESSE PROCESSO, É NECESSÁRIO ELUCIDAR QUATRO DIFERENTES PARÂMETROS: (1) ABSORÇÃO, QUE TRATA DA ENTRADA DO FÁRMACO OU CANDIDATO A FÁRMACO NO ORGANISMO; (2) DISTRIBUIÇÃO, QUE TRATA DE COMO ESTAS MOLECULAS BIOATIVAS SE DISTRIBUEM NOS DIFERENTES COMPARTIMENTOS ORGÂNICOS; (3) METABOLIZAÇÃO, QUE TRATA DE COMO O ORGANISMO MODIFICA ESTAS MOLECULAS BIOATIVAS, INATIVANDO-AS OU GERANDO DERIVADOS COM AÇÃO FISIOLÓGICA POTENCIALIZA OU DIFERENTE DA ORIGINAL; E (4) EXCREÇÃO, QUE TRATA DOS PROCESSOS DE ELIMINAÇÃO DO FÁRMACO DO ORGANISMO.

EM RELAÇÃO À ABSORÇÃO, ESTA PODE VARIAR EM FUNÇÃO DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO PELA QUAL A SUBSTÂNCIA BIOATIVA É ADMINISTRADA. A MAIS PROFUNDA DESTAS VIAS É A ORAL, NO QUAL O FÁRMACO OU CANDIDATO É ADMINISTRADO NA FORMA DE COMPRIMIDO, CÁPSULA OU COMPRIMIDO REVESTIDO (DEPENDENDO DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DA MOLECULA E DO POTENCIAL DE GERAR INCÔMODO NO TRATO GASTROINTESTINAL). ESTA VIA NÃO LEVA À TOTALIDADE



Comissão Organizadora do Concurso
Gabinete da Direção
ICB - UFRJ

MB

DA BIODISPONIBILIDADE DO PRODUTO BIOATIVO (FRAÇÃO OU PERCENTUAL DA MOLÉCULA ORIGINAL QUE ALCANÇA A CORRENTE SANGUÍNEA) POR MECANISMOS EXPLICADOS MAIS A FRENTE. ESTA BIODISPONIBILIDADE TOTAL PODE SER ALCANÇADA POR VIA PARENTERAL, MAIS ESPECIFICAMENTE A VIA INTRAVENOSA, NA QUAL A SUBSTÂNCIA BIOATIVA ALCANÇA A CORRENTE SANGUÍNEA SEM PERDAS. ALÉM DISSO, AS VIAS INTRAMUSCULAR E SUBCUTÂNEA (AMBAS PARENTERAIS) MERECEM MENÇÃO, SENDO OPÇÕES INTERESSANTES DEPENDENDO DE CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DA MOLÉCULA DO FÁRMACO OU DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO EMPREGADO. TAMBÉM MERECEM MENÇÃO AS VIAS INTRATECAL, INALATÓRIA, ANAL, SUBLINGUAL E PERCUTÂNEA, EMPREGADAS NAS DIFERENTES OPÇÕES TERAPÊUTICAS. COMO DITO ACIMA, A BIODISPONIBILIDADE (DESEJADA OU NÃO, DEPENDENDO DO TRATAMENTO) NORTEIA QUAL VIA DE ADMINISTRAÇÃO DEVE SER EMPREGADA. E ESTAS VIAS JÁ SÃO AVALIADAS EM ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS, MAS TAMBÉM NA TRANSLAÇÃO PARA ESTUDOS CLÍNICOS.

QUANTO À DISTRIBUIÇÃO, A LIPOSSOLIBILIDADE DA SUBSTÂNCIA BIOATIVA, ASSIM COMO A PERFUSÃO SANGUÍNEA, SÃO FATORES IMPORTANTES. QUANTO MAIS LIPOSSOLÚVEL A MOLÉCULA BIOATIVA, MAIOR SUA DIFUSÃO PELOS COMPARTIMENTOS ORGÂNICOS, COMO O TECIDO ADIPOSEO. ALÉM DISSO, A PERFUSÃO SANGUÍNEA TAMBÉM É IMPORTANTE NESTE ASPECTO. UM PARÂMETRO IMPORTANTE A SER CONSIDERADO É O VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO (V_d), QUE É PROPORCIONAL A ESTES DOIS FATORES MENCIONADOS. QUANTO MAIOR O V_d , MAIOR A DISTRIBUIÇÃO DO FÁRMACO NO ORGANISMO E, CONSEQUENTEMENTE, MAIOR SUA PERMANÊNCIA NO ORGANISMO. ESTE PERÍODO DE PERMANÊNCIA PODE SER ESTIMADO PELO TEMPO DE MEIA-VIDA ($t_{1/2}$), DEFINIDO PELO PERÍODO DE TEMPO NO QUAL METADE DA SUBSTÂNCIA BIOATIVA ~~SE~~ DEIXA DE EXISTIR EM SUA FORMA INALTERADA, SEM SOFRER METABOLIZAÇÃO E/OU EXCREÇÃO. ~~SE~~

JÁ EM RELAÇÃO À METABOLIZAÇÃO, ESTA PODE OCORRER INICIALMENTE NO INTESTINO, EM UM FENÔMENO CONHECIDO COMO METABOLISMO DE PRIMEIRA PASSAGEM. ESTE FENÔMENO É EVITADO NAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO QUE NÃO A ORAL, E POSSUI GRANDE IMPORTÂNCIA NA ALTERAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE DO PRINCÍPIO ATIVO. NO ENTANTO, O FÁRMACO ADMINISTRADO ~~PER TODAS~~ PELA MAIORIA DAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO É ALVO DE METABOLIZAÇÃO ~~PEL~~ HEPÁTICA, PRINCIPALMENTE. O CONJUNTO DE ENZIMAS DO CITOCCROMO P450, ~~É RESPONSÁVEL~~ PODE SER INIBIDO OU INDUZIDO POR DETERMINADOS FÁRMACOS (EXEMPLOS DO CETOCONAZOL E DA RIFAMPICINA, RESPECTIVAMENTE), MODIFICANDO A CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE OUTROS FÁRMACOS, EM UM EXEMPLO DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA. O METABOLISMO HEPÁTICO PODE GERAR ~~SUBSTÂNCIA~~ METABOLITOS SEM ATIVIDADE BIOLÓGICA OU COM ATIVIDADE DIFERENTE OU ATÉ MAIS INTENSA E/OU PROLONGADA QUE A DA MOLÉCULA BIOATIVA ORIGINAL. AS REAÇÕES DO PROCESSO DE METABOLISMO HEPÁTICO SÃO DE FASE I (ESSENCIALMENTE

OXIDAÇÃO, REDUÇÃO E HIDRÓLISE) E FASE 2 (CONJUGAÇÃO POR GLUCORONIL, ~~OU~~ OU SULFATO, POR EXEMPLO). DE FORMA SIMPLIFICADA, ESTAS REAÇÕES ~~ADUMENTAM~~ ~~SE~~ ~~EM~~ METABOLITOS MAIS HIDROSSOLÚVEIS QUE A MOLECULA ORIGINAL, FACILITANDO QUE ESTES SEJAM ELIMINADOS.

POR FIM, O PARÂMETRO FARMACOCINÉTICO DA EXCREÇÃO OU ELIMINAÇÃO CONSISTE NO ENTENDIMENTO DE COMO A MOLECULA BIOATIVA É REMOVIDA DO ORGANISMO. AS PRINCIPAIS VIAS DE ELIMINAÇÃO SÃO A RENAL, BILIAR, SUOR, LÁGRIMAS, FEZES E LEITE MATERNO, SENDO A MAIS IMPORTANTE A VIA RENAL. OS PROCESSOS FISIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA ELIMINAÇÃO POR VIA RENAL ENVOLVEM PRINCIPALMENTE A REABSORÇÃO GLOMERULAR, A SECREÇÃO ~~E~~ TUBULAR E A REABSORÇÃO, EM NÍVEL DISTAL, NO NÉFRON. ALÉM DISSO, O MANEJO DO PH DA URINA PODE FACILITAR A ELIMINAÇÃO DE PRODUTOS BIATIVOS POLARES ÁCIDOS (EM PH ALTO) E ALCALINOS (EM PH BAIXO) POR ATRAÇÃO IÔNICA.

VALE MENCIONAR TAMBÉM, EM RELAÇÃO AOS QUATRO PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS, QUE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS PODEM AFETAR TODOS ESSES PARÂMETROS. ALÉM DAS JÁ MENCIONADAS INDUÇÃO E INIBIÇÃO DAS ENZIMAS HEPÁTICAS, A EXTENSÃO DE LIGAÇÃO DE FÁRMACOS A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS DEVE SER CONSIDERADA, JÁ QUE ESTES FÁRMACOS PODEM SER DESLOCADOS DE SUA LIGAÇÃO, ELEVANDO SUA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA. ALÉM DISSO, FÁRMACOS QUE MODIFICAM O ESVAZIAMENTO GÁSTRICO OU ALTERAM O PH URINÁRIO TAMBÉM PODEM CAUSAR INTERAÇÕES IMPORTANTES.

POR FIM, VALE RESUMIR QUE O CONHECIMENTO DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS, PRINCIPALMENTE NOS ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS E NAS FASES I E II DOS ESTUDOS CLÍNICOS, É ESSENCIAL NO DESENVOLVIMENTO ~~DE~~ E APRIMORAMENTO DE NOVOS FÁRMACOS, COM FOCO NA MEDICINA TRANSLACIONAL E ~~NA~~ NA MAIOR EFICÁCIA DO TRATAMENTO, CONSIDERANDO AS CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS DO PACIENTE, ~~RE~~ COM FOCO NAS DOENÇAS CRÔNICAS NÃO-TRANSMISSÍVEIS, COMO HIPERTENSÃO, DIABETES, CÂNCER E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS.

PONTO 4: EXPLIQUE OS MECANISMOS DE TRANSDUÇÃO DE SINAL DAS CLASSES DOS RECEPTORES FARMACOLÓGICOS PROTEÍNA G, TIROSINA QUINASE E CANAIS IÔNICOS, E DISCUTA COMO O ENTENDIMENTO DESSES PROCESSOS AUXILIA NA IDENTIFICAÇÃO DE NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS PARA DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS EM PESQUISA TRANSLACIONAL.

RESPOSTA:
 DIFERENTE DA FARMACOCINÉTICA, QUE TRATA DA COMPREENSÃO DAS AÇÕES FISIOLÓGICAS DO ORGANISMO SOBRE A SUBSTÂNCIA BIOATIVA, A FARMACODINÂMICA VISA A COMPREENSÃO DOS EFEITOS DA MOLECULA BIOATIVA SOBRE O ORGANISMO.

É ~~RE~~ importante mencionar que esta molécula, possível candidato a fármaco, é ~~RE~~ submetida a estudos pré-clínicos e, posteriormente, clínicos no processo de desenvolvimento de novos fármacos. Também é importante mencionar que toda molécula com atividade biológica necessita de um alvo farmacológico para exercer seu efeito. Os alvos podem ser transportadores, enzimas, canais iônicos ou mesmo receptores propriamente ditos, estes que consistem nas principais moléculas ~~sinalizadoras no complexo~~, a partir do complexo fármaco-receptor, que estimulam ~~as~~ cascatas de sinalização que levam a uma resposta fisiológica induzida pelo complexo acima descrito.

Em relação aos receptores em si, estes podem ser divididos em quatro grupos: (1) receptores acoplados à proteína G ou metabotrópicos; (2) receptores ~~ionotrópicos~~ ionotrópicos; (3) receptores do tipo tirosina quinase; e (4) receptores nucleares. Estes últimos não serão detalhados neste texto.

~~Entre~~ Os receptores acoplados à proteína G são a principal classe de receptores, responsáveis por desencadear diversas respostas celulares ligadas a doenças crônicas não transmissíveis, como a hipertensão arterial. As respostas celulares, ~~de~~ a partir ~~de~~ da ligação de fármacos com estes receptores, são mediadas por segundos mensageiros como AMP cíclico (AMPc), íon cálcio (Ca^{2+}), inositol triphosphate (IP₃) e diacilglicerol (DAG), que podem desencadear respostas estimulatórias (como a do receptor α_1 -adrenérgico, via fosfolipase C \rightarrow DAG \rightarrow proteína quinase C ou a do receptor β_1 -adrenérgico, que envolve aumento de Ca^{2+} e AMPc e estímulo do proteína quinase A) ou até mesmo inibitórias, como a sinalização mediada via α_2 -adrenérgico receptor.

Já os receptores ionotrópicos ou canais iônicos estão relacionados a uma resposta rápida mediada por fármacos ou ligantes. Agonistas nicotínicos, por exemplo, podem se ligar a estes receptores, levando a uma liberação rápida de acetilcolina. Outro exemplo é de receptores GABAérgicos, estimulados por benzodiazepínicos (importantes no tratamento dos distúrbios de ansiedade) de forma alostérica, promovendo liberação de GABA. Ou mesmo receptores glutamatérgicos do tipo NMDA, estimulados pela memantina (utilizada no tratamento da doença de Alzheimer), promovendo liberação de glutamato.

Já os receptores do tipo tirosina-quinase, ao serem estimulados, promovem cascatas de fosforilação que podem induzir ~~a~~ diferentes efeitos celulares, como ~~o~~ estímulo do emaranhamento de proteína tau (importante na fisiopatologia do Alzheimer) ou mesmo ativação de

MB

ONCOGENES (GENES ESTIMULADORES DA FORMAÇÃO DE TUMORES), ALÉM (5)
DISSO, O ESTÍMULO DA FOSFORILAÇÃO VIA AKT, MEDIADA POR RECEPTORES
DE INSULINA, MERECE ATENÇÃO NA COMPREENSÃO DA AÇÃO FARMACOLÓGICA
DOS HIPOGLICEMIANTEs.

PELOS EXEMPLOS MENCIONADOS ACIMA, FICA EVIDENTE QUE O CONHE-
CIMENTO DOS MECANISMOS DE TRANSDUÇÃO DO SINAL E DAS VIAS DE SINALI-
ZAÇÃO É ESSENCIAL TANTO NO ENTENDIMENTO DAS AÇÕES DE DIFERENTES
FÁRMACOS EMPREGADOS NOS TRATAMENTOS DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO-TRANSMIS-
SÍVEIS, COMO NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS. NESTE PONTO, A
IDENTIFICAÇÃO DE RECEPTORES ORFANÓTÍPICOS PODE SER FACILITADA AO SE
COMPREENDER OS DIFERENTES MECANISMOS DE SINIALIZAÇÃO. A IDENTIFI-
CAÇÃO DESTES NOVOS ALVOS PODE ESTAR LIGADA A NOVAS ESTRATÉGIAS
FARMACOLÓGICAS, COMO O USO DE PEQUENOS PEPTÍDEOS QUE INTERFEREM
NA SINIALIZAÇÃO DA TIROSINA QUINASE. O USO DE TERAPIAS BASEADAS EM
RNA E ANTICORPOS MONOCLONAIS TAMBÉM PODEM SER ESTRATÉGIAS INTERES-
SANTES, ASSIM COMO A FARMACOGENÔMICA, AVANÇANDO PELO CAMPO DA
MEDICINA PERSONALIZADA.

ASSIM, O CONHECIMENTO DOS MECANISMOS DE SINIALIZAÇÃO CELULAR
~~ALTERADOS POR FÁRMACOS~~ QUE SÃO ALVOS DE FÁRMACOS PARA TRATAMENTO
DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS (COMO HIPERTENSÃO, DIABETES,
CÂNCER E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS) É ESSENCIAL NA IDENTIFICAÇÃO
DE NOVOS ALVOS E NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS. ESTES
PROCESSOS SÃO ESTUDADOS DESDE AS FASES INICIAIS DO DESENVOLVIMENTO
DE FÁRMACOS, SENDO, PORTANTO, ESSENCIAIS NA PESQUISA TRANSLACIONAL
E NA AQUISIÇÃO DE NOVO CONHECIMENTO PARA ESTAS TERAPIAS.

————— 1 —————
PONTO 9: DISCORRA SOBRE AS ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS ATUAIS PARA
O TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO, DISCUTINDO
OS MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS E ANSIOLÍTICOS (RECAPTAÇÃO
DE SEROTONINA, BENZODIAZEPÍNICOS, ANTAGONISTAS DE NMDA E PSICODÉLICOS),
LIMITAÇÕES TERAPÊUTICAS E INOVAÇÕES EMERGENTES

RESPOSTA:

OS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO COMPREENDEM AS GRANDES
DOENÇAS EMERGENTES DO SÉCULO XXI, AGRAVADOS PELA ROTINA CANSATIVA, AS
CONDIÇÕES DE TRABALHO, O USO INDISCRIMINADO E ACRÍTICO DAS MÍDIAS SOCIAIS
E MESMO A PANDEMIA DE COVID-19. A TEMÁTICA DA SAÚDE MENTAL MERECE
ODA VEZ MAIS ATENÇÃO, TANTO PELO CUIDADO COM AS PESSOAS COMO PELO
COMPROMETIMENTO DA POPULAÇÃO ECONOMICAMENTE ATIVA E DOS SISTEMAS
PÚBLICOS DE SAÚDE. OS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE, COMO O TRANSTORNO
DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO, O TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO E AS



FOBIAS SOCIAIS — E OS TRANSTORNOS DEPRESSIVOS; MANIFESTADOS PRINCIPALMENTE POR APATIA E DESINTERESSE — SÃO ALVOS CADA VEZ MAIS IMPORTANTE DO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS.

OS MECANISMOS MAIS ACEITOS PARA A COMPREENSÃO DA FISIOPATOLOGIA DA ANSIEDADE E DA DEPRESSÃO É O MANEJO DE NEUROTRANSMISSORES IMPORTANTES NA COMUNICAÇÃO SINÁPTICA. QUADROS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO PODEM SER PRECIPITADOS PELA ~~REDUÇÃO~~^{ALTERAÇÃO} DOS NÍVEIS DE SEROTONINA, NORADRENALINA, GABA, DOPAMINA E GLUTAMATO. FÁRMACOS QUE NORMALIZAM OS NÍVEIS DESTES NEUROTRANSMISSORES SÃO INTERESSANTES NA TERAPIA DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO.

OS PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO SÃO OS ANTIDEPRESSIVOS. DENTRE ESTE GRUPO DE FÁRMACOS, QUATRO CLASSES SÃO AS PRINCIPAIS: (1) INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA; (2) INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA; (3) ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS; E (4) INIBIDORES DE MONOAMINO OXIDASE (MAO). EM COMUM, OS FÁRMACOS DOS QUATRO GRUPOS AUMENTAM A DISPONIBILIDADE DE SEROTONINA E NORADRENALINA NA FENDA SINÁPTICA. NESTE TEXTO, FOCAREMOS APENAS NOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRSs), REPRESENTADOS POR FÁRMACOS COMO A ~~SSR~~ FLUOXETINA, A PAROXETINA, O CITALOPRAM E O ESCITALOPRAM. DE FORMA GERAL, SÃO OS FÁRMACOS DE PRIMEIRA ESCOLHA PARA O TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DE DEPRESSÃO, SENDO BASTANTE USADOS NOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE (EM MONOTERAPIA OU EM CONJUNTO COM ANSIOLÍTICOS, QUE SERÃO MENCIONADOS LOGO A FRENTE). DE FORMA GERAL, OS ISRSs SÃO BEM TOLERADOS E SEUS EFEITOS ADVERSOS COMPREendem PRINCIPALMENTE NÁUSEAS E PERDA DE LÍDIDO.

OS ANSIOLÍTICOS CONSISTEM EM UM GRUPO DE FÁRMACOS UTILIZADO NOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE, EM MONOTERAPIA OU EM CONJUNTO COM ANTIDEPRESSIVOS (COMO OS ISRSs). OS PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS ATUALMENTE NA CLÍNICA SÃO OS BENZODIAZEPÍNICOS, REPRESENTADOS POR ALDRAZOLAM, CLONAZEPAM, LORAZEPAM E DIAZEPAM, ENTRE OUTROS. O MECANISMO DE AÇÃO DESSE GRUPO DE FÁRMACOS É A ESTIMULAÇÃO ALOSTÉRICA DO RECEPTOR GABAÉRGICO, ~~AUMENTANDO A LIBERAÇÃO DO~~ ~~REDUZINDO O LIMiar~~ DIFICULTANDO ESTÍMULOS NEURONAIS EXCITATÓRIOS. SÃO FÁRMACOS BEM TOLERADOS E AMPLAMENTE PRESCRITOS, MAS QUE POSSUEM COMO GRANDE LIMITAÇÃO O GRAU DE TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA, O QUE DEMANDA AUMENTO DE DOSAGEM PARA MANUTENÇÃO DO EFEITO. ALÉM DISSO, EFEITOS HÍPNÓTICOS E SEDATIVOS, COM SONOLÊNCIA EXCESSIVA, SÃO OBSERVADOS.

CADE MENCIONAR BREVEMENTE QUE OUTROS ANSIOLÍTICOS ESTÃO DISPONÍVEIS NA CLÍNICA, COMO A BUSPIRONA (INIBIDOR DA RECAPTAÇÃO DE NORADRENALINA SEM EFEITO SEDATIVO), ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (COMO QUETIAPINA

E RISPERIDONA) E ESTABILIZADORES DE HUMOR (COMO O LÍTIU). MAS ESTES GRUPOS DE FÁRMACOS NÃO SERÃO MENCIONADOS NESTE TEXTO COM MAIORES DETALHES. (7)

DOIS MECANISMOS DE AÇÃO DOS BENZODIAZEPÍNICOS DESCRITOS ACIMA SERVEM DE BASE PARA NOVAS ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS PARA O TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO. NO PRIMEIRO DELES, O AUMENTO DO LIMAR DE EXCITABILIDADE NEURONAL TAMBÉM PODE SERVIR DE BASE PARA O USO DE ANTAGONISTAS GLUTAMATÉRGICOS DO RECEPTOR NMDA, COMO A: ESKETAMINA. A REDUÇÃO DA NEUROTRANSMISSÃO GLUTAMATÉRGICA, IMPORTANTE NA FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER, PARECE SER UMA IDEIA PROMISSORA NO TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO. MAS A SEDAÇÃO E A DEPENDÊNCIA SÃO LIMITAÇÕES TERAPÊUTICAS A SEREM CONSIDERADAS.

UN A ~~SEDAÇÃO~~ HIPNOSE, TAMBÉM PROVOCADA PELOS BENZODIAZEPÍNICOS, TAMBÉM É A BASE DA AÇÃO ANSIOLÍTICA DOS PSICODÉLICOS. NO ENTANTO, A LIMITAÇÃO DESSE GRUPO DE SUBSTÂNCIAS É O POTENCIAL DE CAUSAR DEPENDÊNCIA, SENDO UM DOS MOTIVOS PARA SEREM CONSIDERADOS DRUGAS DE ABUSO.

ASSIM, FÁRMACOS QUE ELEVAM AS CONCENTRAÇÕES DE NEUROTRANSMISSORES, COMO SEROTONINA E NORADRENOLINA, NA FENDA SINÁPTICA, ~~OU~~ QUE ELEVAM A ~~ESTIMULAÇÃO~~ ESTIMULAÇÃO GABAÉRGICA OU QUE REDUZEM A ESTIMULAÇÃO GLUTAMATÉRGICA SÃO ~~POSSÍVEIS~~ A BASE PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS E ANSIOLÍTICOS. NO ENTANTO, A TERAPIA FARMACOLÓGICA ASSOCIADA À PSICOTERAPIA COMPORTAMENTAL MOSTRA-SE UM CAMPO CADA VEZ MAIS PROMISSOR NO TRATAMENTO DESTES DISTÚRBIOS, EM INTERVENÇÕES QUE COMPREENDEM MUDANÇA DE ESTILO DE VIDA E ADOÇÃO DE HÁBITOS SAUDÁVEIS. POR FIM, A TERAPIA COMBINADA TAMBÉM PODE SER CONSIDERADA, SEMPRE CONSIDERANDO A INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO, EM UM CONTEXTO DE MEDICINA DE PRECISÃO.

