



CODIGO DA PROVA: \_\_\_\_\_

ICB0002



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.

### ③ Princípios de Farmacocinética

A farmacocinética é um dos pilares fundamentais da farmacologia. Ela descreve o que o corpo faz com o fármaco, em oposição à farmacodinâmica, que descreve o que o fármaco faz com o corpo.

A farmacocinética é estudada em termos da Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção, frequentemente denominada pela sigla ADME.

A absorção descreve como o fármaco passa do local de administração para a circulação sistêmica. A distribuição trata da difusão dos fármacos pelos órgãos e tecidos. O metabolismo se trata de como os fármacos são biotransformados no corpo. Por fim, a excreção descreve como esses fármacos são eliminados.

O estudo da farmacocinética é essencial para o desenvolvimento e translacionalidade de fármacos para doenças crônicas não transmissíveis. O conhecimento de parâmetros farmacocinéticos em etapas pré-clínicas de pesquisa é chave para que esses produtos sejam transformados em descobertas iniciais possam ser testadas em ensaios clínicos. Nesse cenário, o conhecimento de dados ADME permite a estimativa de doses iniciais seguras para os ensaios clínicos de fase I. Nos estudos clínicos, por sua vez, os estudos de farmacocinética são cruciais para a determinação da eficácia e segurança de um candidato a fármaco. Eles permitem

1



Comissão Organizadora do Concurso  
Gabinete da Direção  
ICB - UFRJ



CODIGO DA PROVA: \_\_\_\_\_



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.

realizar ajustes de dose para certificar concentrações plasmáticas dentro da janela terapêutica, identificar metabolitos ativos e inativos, e avaliar a distribuição por tecidos-alvo e as vias de eliminação principais.

No que se refere à absorção, a via oral é a mais utilizada e que tem maior adesão dos pacientes. Após passar pelas etapas farmacêuticas de desintegração e dissolução, o fármaco é absorvido no intestino, passa pelo sistema porta e fígado, antes de atingir a circulação sistêmica. Esta etapa é importante, pois fármacos administrados por essa via sofrem metabolismo de primeira passagem, resultando em biodisponibilidade menor que 1. Portanto, no contexto de pesquisas translacionais, o estudo da permeabilidade pelo epitélio intestinal é chave para o sucesso da pesquisa. Neste contexto, modelos simulando membranas paralelas artificiais (PAMPA) e culturas celulares de epitélio intestinal, utilizando, por exemplo, células Caco-2, são amplamente ~~utilizados~~ empregados. Em estudos clínicos, a determinação de parâmetros cruciais como o  $C_{max}$  (concentração máxima atingida na corrente sanguínea) e o  $T_{max}$  (tempo para atingir o  $C_{max}$ ) refletem a absorção do fármaco. Outras vias de administração

Outras vias de administração também são relevantes no estudo da farmacocinética. A via intravenosa é frequentemente utilizada por fármacos que não têm biodisponibilidade oral adequada. Vias como a subcutânea e intramuscular permitem a administração de maneira gradual.





de fármacos. A via respiratória é útil para o tratamento de doenças crônicas não-transmissíveis como a asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica.

A distribuição é importante para avaliar como os fármacos chegam aos tecidos-alvo para exercer sua ação. O parâmetro chave associado à distribuição é o  $V_d$  (volume de distribuição), que descreve a distribuição aparente do fármaco pelos tecidos e órgãos. Neste sentido, quanto maior o volume de distribuição, mais o fármaco está distribuído e menor será sua concentração plasmática. Parâmetros estudados em pesquisa translacional relacionados à distribuição são a capacidade destes fármacos se ligarem em proteínas plasmáticas. Quanto maior a ligação às proteínas plasmáticas, menor será a difusão para os tecidos e menor será a distribuição. Dentre as proteínas plasmáticas, albumina predominantemente se liga a fármacos ácidos e a glicoproteína ácida  $\alpha_2$  se liga a fármacos básicos. Outros parâmetros estudados são a capacidade de fármacos se acumularem em tecidos específicos. Por exemplo, fármacos lipossolúveis tendem a se acumular no tecido adiposo, osses e dentes podem acumular fármacos capazes de quelar cálcio, como os tetraciclina e a heparina hematoencefálica bloqueia a distribuição de diversos fármacos para o sistema nervoso central, permitindo a passagem de fármacos com maior característica lipofílica.

O estudo do metabolismo é essencial para compreender como as substâncias são biotransformadas, para favorecer a sua eliminação. De maneira geral, os metabólitos são mais hidrofílicos e tendem a ser excretados pela via renal, podendo, em menor extensão, ser excretados pela bile e fezes.

As reações de biotransformação são frequentemente divididas em reações de Fase I e Fase II, para gerar estes metabólitos. As reações de Fase I consistem em reações de oxidação, redução e hidrólise. As reações de oxidação são as mais comuns e envolvem as enzimas oxidativas da família dos citocromo P450. Essas reações são frequentemente estudadas em estudos pré-clínicos, a partir de ~~em~~ microsossomos de fígado, de



forma a identificar a formação de potenciais metabólitos que terão influência em estudos clínicos. Desta maneira, o estado do metabolismo oxidativo é uma etapa importante em pesquisas translacionais em fármacos, permitindo tanto a otimização de candidatos a fármacos em estudos pré-clínicos, como a identificação de metabólitos ativos ou inativos em estudos clínicos.

O metabolismo de Fase II também é bastante estudado e envolve reações de conjugação com moléculas como o ácido glicônico, glicina, sulfato, acetato e glutatíon. Estes metabólitos tendem a ser mais hidrofílicos e serem eliminados pela via renal.

Outro ponto importante relacionado ao metabolismo em pesquisas translacionais são os fatores que afetam estas reações de biotransformação. Por exemplo, polimorfismos genéticos são relevantes para a diferenciada metabolização de fármacos em  $\pm$  grupos populacionais distintos, afetando a ação dos fármacos. Neste contexto, estudos de sequenciamento genético em estudos clínicos multicêntricos de Fase III, como PCR e NGS (Next generation Sequencing), ~~podem~~ são importantes para detectar essas variações. Outros fatores como idade, onde idosos e crianças tem o metabolismo mais lento, presença de comorbidades, como insuficiência hepática, também podem afetar a ação dos fármacos em pesquisas translacionais.

A avaliação da excreção também é essencial, pois permite avaliar ao vivo e a velocidade que um fármaco é eliminado. A excreção é realizada principalmente pela via renal, apesar de também poder ocorrer pela bile e fezes.

O favorecimento da excreção pela via renal está associado ao fato da perfusão renal corresponder a aproximadamente 25% do fluxo sanguíneo total, permitindo a adequada exposição do fármaco aos rins.

A artéria aferente insere no glomerulo os fármacos ligados às proteínas plasmáticas e livres. Somente o fármaco livre sofre filtração glomerular para o túbulo renal. A excreção decorre de um equilíbrio entre a filtração glomerular, a secreção tubular e a



reabsorção tubular. Os fármacos que não sofrem com ~~secreção~~ filtração glomerular podem ser secretados ativamente no túbulo renal e os fármacos com características mais lipofílicas podem ser reabsorvidos para a circulação sistêmica. A depuração é o principal parâmetro associado à excreção, descrevendo o volume de sangue "limpo" do fármaco por unidade de tempo. A determinação da depuração fornece informações sobre a velocidade de eliminação do fármaco e pode ~~inferir~~ auxiliar no estabelecimento do regime de doses. Outro parâmetro importante é o tempo de meia-vida ( $T_{1/2}$ ). O tempo de meia-vida descreve o tempo necessário para que a concentração do fármaco seja diminuída em 50%. A determinação destes parâmetros é essencial para realizar os cálculos de dosagem em estudos clínicos, realizar estudos de modelagem PK/PD e manter as concentrações do fármaco dentro da janela terapêutica.

#### 4. Receptores Farmacológicos e Mecanismos de Transdução - estratégia de seleção de Alvos Terapêuticos direcionados às Doenças Crônicas Não Transmissíveis.

Os receptores farmacológicos e mecanismos de Transdução exercem papel central na ação dos fármacos. Após a ligação do fármaco em seu receptor, mediada por interações intermoleculares, mudanças conformacionais no receptor promovem a modificação de sua função e sinalização para a transdução dos sinais. A transdução dos sinais, frequentemente acompanhada por mecanismos de amplificação do sinal, resulta em modificação da função celular e resposta biológica.

Os estudos dos receptores farmacológicos e mecanismos de transdução de sinais são essenciais para a identificação de novos alvos terapêuticos associados às Doenças Crônicas Não Transmissíveis, uma vez que estes receptores ou mecanismos de transdução tem funcionamento alterado como fator contribuinte para essas doenças. Portanto, o estudo das funções dos receptores e sua modulação, ou a identificação de vias de transdução alteradas pode resultar em novos projetos de pesquisa translacional em fármacos e, potencialmente, inovações terapêuticas que possam melhorar a qualidade de vida de pacientes e promover impactos na saúde pública.

Dentre os receptores farmacológicos, os receptores acoplados a proteína G representam uma das principais famílias de alvos modulados por fármacos. Estes receptores se caracterizam por terem 7 hélices alfa passando pelo domínio transmembranar e são essenciais para regular funções básicas da homeostase como o controle do sistema cardiovascular, a secreção de hormônios e a modulação de sistema nervoso. Estes receptores se ligam a uma série de agonistas endógenos como os neurotransmissores monoaminérgicos, a acetilcolina e peptídeos, como a Angiotensina II.

Estes receptores podem se homodimerizar, heterodimerizar e oligomerizar, o que pode regular sua função. Adicionalmente, eles podem ser fosforilados ou se ligarem a arrestinas, o que pode inibir estes receptores,



simulizar para sua retirada das membranas celulares e promover os respostas por vias não canônicas mediadas pela  $\beta$ -arrestina. De fato, a modulação de receptores acoplados a proteína G (GPCR), visando a modulação de vias associadas à  $\beta$ -arrestina, em agônismos tardios, tem sido cada vez mais estudado em pesquisas translacionais em fármacos.

As proteínas G são os principais efetores associados a estes receptores. Estas proteínas heterotrimericas são constituídas das subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ .

~~Estado~~ Em estado basal a proteína G $\alpha$  está associada ao GDP e às subunidades  $\beta$  e  $\gamma$ , no complexo G $\alpha$ -GDP: $\beta\gamma$ . Após a ação do agonista e modificação conformacional do receptor, ocorre a troca GDP/GTP e a subunidade G $\alpha$ -GTP se dissocia das subunidades  $\beta\gamma$ . A subunidade G $\alpha$ -GTP é responsável por ~~afetar~~ ~~proteínas efetoras e~~ ~~para~~ modular proteínas efetoras e promover a transdução de sinais, enquanto as subunidades  $\beta\gamma$  auxiliam na localização celular.

Existem diversos subtipos de proteínas G $\alpha$ , onde a G $\alpha_s$ , G $\alpha_i$  e G $\alpha_q$  são os principais associados às ações dos fármacos. A proteína G $\alpha_s$  ativa a enzima adenilato ciclase, que promove a conversão de ATP em AMP cíclico. O AMP cíclico participa de diversas ações celulares, sendo a ativação da PKA (proteína quinase A) responsável por múltiplas ações biológicas. A proteína quinase A fosforila fatores de transcrição como o CREB e outras proteínas efetoras e fatores como a EPAC. A ação mediada pelo AMP cíclico é interrompida pelas fosfodiesterases e a proteína G $\alpha_i$  inibe a ação de isoenzimas da adenilato ciclase.

A proteína G $\alpha_q$  é responsável pela ativação da proteína fosfolípase C- $\beta$  (PLC- $\beta$ ), que promove a quebra de fosfolípidos da membrana PI $_2$  (fosfatidil inositol-2-fosfato) em IP $_3$  (fosfatidil inositol-3-fosfato) e DAG (diacilglicerol). O DAG ativa a PKC (proteína quinase C), que vai fosforilar efetores e o IP $_3$  se liga a receptores no retículo endoplasmático liberando estoques de cálcio no citoplasma.

Estas ações modulam diversas ações como liberação de neurotransmissores e contração do músculo liso.



Desta maneira, pelos GPCR modular funções críticas da homeostase, inúmeros fármacos modulam suas ações, como os antagonistas dos receptores AT<sub>1</sub> para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica e os agonistas dos receptores adrenérgicos  $\beta_2$  para o tratamento da asma.

Da maneira semelhante, diversos ~~outros~~ moduladores de GPCR vêm sendo investigados em ensaios clínicos para Doenças Crônicas Não Transmissíveis, como os agonistas dos receptores Mas, para o tratamento da hipertensão, ~~os~~ moduladores dos receptores de orexina, associados à depressão e ansiedade e moduladores do receptor sigma-1 para o tratamento de Alzheimer, promovendo efeitos neuroprotetivos.

Os receptores tirosina quinase são outra classe relevante para a pesquisa translacional em fármacos. Após a aprovação do primeiro inibidor de receptor tirosina quinase pelo FDA, em 2001, o imatinibe, dezenas de novos inibidores foram aprovados para o tratamento de cânceres. ~~Os~~

Os receptores tirosina quinase atravessam uma única vez a membrana e tem domínios citosólicos catalíticos, capazes de ~~os~~ fosforilar resíduos de tirosina em outras proteínas para promover a transdução de sinais. Após a ligação de ligantes, como fatores de crescimento, estes receptores se dimerizam e se autofosforilam, tornando-se ativos. Posteriormente, desativam proteínas efetoras que vão realizar a transdução dos sinais, por vias de sinalização como a PI3K-AKT-mTOR e as vias dos ~~os~~ MAPKs.

O imatinibe é um inibidor da tirosina quinase BCR-ABL, uma proteína anormal, expressa em 99% dos casos de leucemia mieloide crônica, devido a uma translocação gênica entre os cromossomos ~~os~~ 9 e 22, sendo um biomarcador para essa doença.

As pesquisas ~~em~~ em medicina de precisão, com o objetivo de identificar oncogenes que pudessem ser novos alvos para pesquisas translacionais permitiram o desenvolvimento de diversos ~~outros~~ novos fármacos dessa classe, como o inibidor ~~do~~ fator de crescimento.



receptor do fator de crescimento epidermico (EGFR) gefitinibe.

Os canais iônicos são uma terceira classe de receptores farmacológicos relevantes. Estes canais são responsáveis por permitir a passagem de íons pela membrana e modular o equilíbrio eletroquímico. Estes receptores são divididos em três classes principais. Os canais iônicos modulados por ligantes, os canais iônicos modulados por voltagem e os canais iônicos modulados por segundo mensageiro.

Os canais iônicos modulados por ligantes são ativados por neurotransmissores como a acetilcolina (ACh) e glutamato e o ácido gama-aminobutírico (GABA).

Os receptores ativados pela ACh, abrem com a sua ação, permitindo o influxo de  $H^+$  íons sódio e a promoção de impulsos nervosos. Os receptores de glutamato também permitem a entrada de íons sódio, sendo associados à excitabilidade neural. Dentre os receptores de glutamato, o receptor NMDA destaca-se por estar associado à excitotoxicidade quando hiperativado, promovendo a degradação neuronal. Desta maneira, antagonistas deste receptor são utilizados para o tratamento da doença de Alzheimer (memantina) e depressão maior (escitalopram). Adicionalmente, estes moduladores estão associados à promoção de neurogênese.

Os receptores modulados por segundo mensageiro incluem receptores de  $IP_3$ , responsáveis pela liberação de cálcio intracelular e modulação da liberação de neurotransmissores e contração de músculo liso, sendo importantes para a resposta de diversos fármacos.

Por sua vez os canais iônicos regulados por voltagem estão associados à modulação de potenciais de ação. Os canais de sódio modulados por voltagem promovem o potencial de ação, deslocando a membrana de  $-70$  a  $+20$  mV.

Os canais de cálcio modulam o tempo e forma do potencial de ação. Ambos permitem o influxo

Os íons que modulam, sódio e cálcio, respectivamente. Os canais de potássio regulados por voltagem permitem o efluxo desses íons pela membrana favorecendo o retorno ao potencial de repouso ( $-70$  a  $-90$  mV).

Um exemplo da importância desses receptores é a aprovação em janeiro de 2025 da suzotrigina, um bloqueador do canal de sódio dependente de voltagem (Nav1.8) para o tratamento da dor. Este fármaco é o primeiro analgésico não opioide com esse mecanismo de ação, representando uma inovação terapêutica.

Os canais de potássio regulados por voltagem também têm importância nos estudos pré-clínicos. Inibidores de canais desse tipo codificados pelo gene hERG estão associados a cardiotoxicidade, por arritmias cardíacas associadas ao prolongamento do intervalo QT. Além de levar à retirada da resiglitazone do mercado, atualmente fármacos que possuem modular esse canal iônico normalmente não avançam em estudos clínicos, sendo um ponto de parada de decisão  $C_{50}/IC_{50}$  para estudos pré-clínicos e um parâmetro de segurança.



## 9. Abordagens Terapêuticas dos Transtornos de Ansiedade e Depressão: Estratégias Farmacológicas Atuais e Potenciais de Inovação.

A ansiedade e depressão são condições de saúde pública que afetam milhões de pessoas no mundo. Além disso, as condições podem coexistir, o que pode aumentar a carga psicológica e social.

Apesar de compartilharem mecanismos neurobiológicos, essas condições também têm características únicas.

Na depressão observam-se ~~uma~~ um desequilíbrio nos neurotransmissores serotoninina, dopamina e norepinefrina, conhecida como hipótese monoaminérgica. Também observam-se o aumento nos níveis de cortisol, associada a disfunção do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal. Outro ponto importante é a neuroplasticidade reduzida, associada a danos cognitivos.

Na ansiedade observam-se a hiperreatividade do sistema límbico, especialmente na amígdala e córtex pré-frontal. Também observam-se a disfunção do sistema GABAérgico, com diminuição da atividade de GABA. Adicionalmente, observa-se a desregulação da noradrenalina, associada a hipervigilância e tempo de atenção.

Estas informações fisiopatológicas resultaram no desenvolvimento de terapias baseadas em hipóteses neuroquímicas. Atualmente, as pesquisas Translacionais em fármacos também têm se voltado para aspectos como a neuroplasticidade e neuroinflamação, especialmente no tratamento da depressão.

Os inibidores da recaptação de serotonina são amplamente utilizados para o tratamento da depressão e ansiedade. Eles atuam inibindo o transportador de serotonina (SERT), aumentando sua disponibilidade na fenda sináptica. Como consequência, há a modulação do humor, felicidade e ansiedade do paciente.

Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) têm alta adesão devido ao seu perfil de



segurança. Exemplos são o escitalopram, a sertralina e a fluoxetina. Alguns efeitos adversos incluem a disfunção sexual e náuseas.

Os inibidores da ~~re~~ recaptação de serotonina e noradrenalina, como a duloxetina, são usados para o tratamento da depressão, principalmente associada a dor crônica. Estes medicamentos também podem ser utilizados para o tratamento da ansiedade, no entanto, os pacientes devem ser monitorados quanto ao aumento inicial dos sintomas ansiosos, o que pode requerer ajustes de doses.

Os antidepressivos tricíclicos também inibem a recaptação de serotonina e noradrenalina, no entanto, têm menor adesão por apresentarem maior potencial de efeitos adversos, como sonolência, ganho de peso e efeitos anticolinérgicos como constipação, boca seca e ~~uma~~ visão turva. Amitriptilina é um exemplo e estes fármacos são principalmente utilizados para o tratamento da depressão.

Os ~~benzodiazep~~ benzodiazepínicos (BZD) são amplamente utilizados para o tratamento a curto prazo da ansiedade. Eles são moduladores alostéricos positivos do receptor de GABA, promovendo o influxo de íons cloro, ~~e~~ a inibição neuronal e a sensação de calma e relaxamento. Exemplos são o clonazepam, diazepam e lorazepam. Apesar de efetivos, seu uso a longo prazo é limitado pelo potencial de dependência e tolerância significativas. Adicionalmente, sua interação com o álcool pode ser um risco, levando a depressão do sistema nervoso central.

Uma terapia relevante em complemento aos BZDs é a buspirona, um agonista parcial dos receptores serotoninérgicos  $5HT_{1A}$ , com menor potencial de tolerância e dependência. No entanto, seus efeitos ansiolíticos só são observados de 2 a 4 semanas após o início do tratamento.

Ainda em relação aos moduladores do receptor GABA, a zuranolona foi recentemente aprovada



Para o tratamento da Depressão Pós-Parto, sendo  
 um mecanismo disponível pela via oral e  
 este mediador adterno positivo do GABA receptor  
 5HT<sub>2A</sub>

Devido ao declínio do tratamento da Depressão  
 e ansiedade, novos mecanismos têm sido investigados  
 especialmente para a depressão recorrente, onde  
 aproximadamente 30% dos pacientes não respondem  
 bem ao tratamento.

Os antagonistas do canal iônico NMDA, como  
 a escetamina, têm sido utilizados para o  
 tratamento da Depressão Maior, sendo associada  
 dor a promogão do neurogênese e plasticidade  
 plasticidade sináptica. A imbrin a ação da glutamato  
 fe, que é neuroestimulatória, estes geram um  
 imbrin a excitotoxicidade e previnem a perda  
 de sinápticos. Os psicodélicos, como a psilocibina  
 também tem sido investigados pela sua capacidade  
 de promover a neuroplasticidade e neurogênese.  
 Sendo úteis no tratamento de transtornos  
 transtornos

Inovações emergentes nessa área incluem  
 mediadores da neuroplasticidade, como os antagonistas  
 dos receptores P2X<sub>7</sub> e Adicionamente, têm sido  
 amplamente estudados em estudos pré-clínicos e  
 melhora da neuroplasticidade e interação com o eixo  
 inflamatório no eixo intestino-cérebro.

Portanto, as novas terapias para o tratamento  
 da ansiedade e de pessoas vivem superior efeitos  
 com a possibilidade de tolerância e dependência,  
 enquanto foram em terapia que podem promover a  
 neuroplasticidade, combatendo a neuroinflamação e  
 abordar aspectos neuroquímicos através da modulação  
 de múltiplos alvos.