



CODIGO DA PROVA: ICB0011



**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.

- QUESTÃO 9: DISCUTA SOBRE AS ADOÇÕES FARMACOLÓGICAS ATUAIS PARA O TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO, DISCUTINDO OS MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTI-DEPRESSIVOS E ANSIOLÍTICOS (NECARTAMINA, BLOQUEADORES ALFA, ANTAGONISTAS DE NMDA E PSICODÉLICOS), LIMITAÇÕES TERAPÊUTICAS E INDICACIONES CLÍNICAS.

Os transtornos de ansiedade e de depressão apresentam os principais quadros psiquiátricos atuais na população mundial, promovendo uma alta demanda de impactos sociais e econômicos devido suas elevadas taxas de morbidade, atingindo faixas de idades as idades mais jovens e adultos. Os transtornos de ansiedade se caracterizam por medos excessivos, preocupações excessivas e persistentes, sensação de estar no limite, tontura muscular, insucesso, distúrbios do sono, prejuízo cognitivo e outros sintomas sendo o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) o quadro mais comum, seguido do transtorno compulsivo (TOC), transtorno do pânico (TEPT), fobias e outros tipos. Segundo dados da OMS, o Brasil desde 2019 é o país mais ansioso do mundo e com maior consumo de ansiolíticos.

Já os transtornos de humor são caracterizados por dificuldades de equilíbrio e manutenção do humor e relações sociais, sendo o principal fator caracterizado pela presença de um humor triste capaz de limitar atividades diárias. A depressão maior (ou unipolar) é o principal quadro, sendo os transtornos de humor também característicos de transtornos bipolares e mania.

Embora a ansiedade e a depressão possam ocorrer

Devido acontecimentos específicos, de ainda desconhecidas a partir de influências do ambiente, o componente gênético, com importantes alterações na funcionalidade dos sistemas de neurotransmissores é a principal base para seu desenvolvimento. É visto que milhões apresentavam maior predisposição para esses quadros, sobretudo na depressão. É conhecido que o tratamento dele são realizados com medidas farmacológica e não farmacológica.

Devido as opções farmacológicas, é visto que tanto a ansiedade quanto a depressão podem responder bem para as mesmas classes de fármacos como por exemplo os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), no entanto algumas classes parecem atuar de forma mais seletiva, como por exemplo os benzodiazepínicos (BZD) que são a primeira linha para o tratamento da ansiedade, principalmente a TAG.

Os BZD são sedativos que apresentam importante ação ansiolítica. O primeiro BZD foi o clordiazepóxido, conhecido como diazepam e segundo, lançado em 1963 esses fármacos substituíram por completo os barbitúricos, que foram amplamente utilizados no contexto da ansiedade, principalmente pelos BZD serem mais seguros e com menos efeitos sedativos/hipnóticos. Os BZD são ligantes alostéricos do receptor GABA_A. Esse receptor funciona como um canal de cloro do principal neurotransmissor inibitório do SNC que é o GABA. Quando o GABA se liga no sítio ortostérico, o canal se abre permitindo o influxo de Cl⁻ no neurônio, levando assim a sua despolarização. São conhecidas diferentes isoformas de GABA_A derivadas em 7 famílias. Cada subunidade apresenta 4 posições manufaturadas. São esse conjunto farmacológico é formado por subunidades α , β , γ . Sendo que os BZD apenas se ligam nas subunidades α (1, 2, 3 e 5) que estejam adjacentes a subunidade γ . Essa alta possibilidade de modificações do GABA_A permite a grande variedade de BZD com características de apresentando efeitos ansiolíticos. Os BZD são moduladores alostéricos positivos do GABA_A (PAMs) que não interferem no sítio de ligação do GABA, e funcionam potencializando a transmissão inibitória GABAérgica, uma vez que

ALIMENTAM A ANSIEDADE DE APROXIMADA DO ^{GABA_A} ~~GABA~~, COMBIBINDO PARA UM MAIOR INFLUXO DE Cl^- . O RECEPTOR GABA_A APRESENTA DIFERENTES SÍTOS ALTO, TANTO ONTOESTÉRIO QUANTO ALOSTÉRICO, PODENDO SOFRER INFLUÊNCIA DO MODULADORES ALOSTÉRICO, AGONISTAS ONTOESTÉRIOS E AGONISTAS INFLUENTES. O SÍTIO DE LIGAÇÃO DOS BARBITÚNICOS É DIFERENTE DOS BZDO, E ESSA CLASSE TAMBÉM FUNCIONA COMO ~~o~~ PAM, AUMENTANDO O TEMPO DE PRESENTAÇÃO DO GABA_A. BZDO DA CLASSE/FAMÍLIA 2, COMO O ZOLPIDEM ATUAM NO MESMO SÍTIO DOS BZDO, MAS ~~o~~ PRELHAS SE ~~o~~ LIGAM NA SUBUNIDADE $\alpha 1$. RECENTEMENTE, EM 2019, O FDA APROVOU O PALMIDINO MATAMIZO PARA DEPRESSÃO PÓS PARTO QUE POSSUI COMO IMPORTANTE CARACTERÍSTICA A ANSIEDADE, UM FARMACO CAPAZ DE ATUAR NO MESMO SÍTIO DO BZDO. ESSE FARMACO É UM ^{BRUXONOLONA} ~~BRUXONOLONA~~ DERIVADO, ADMINISTRADO POR INFUSÃO, COM MEIA VIDA ESTIMADA EM APROXIMADAMENTE 9 HORAS, MAS COM IMPORTANTES EFEITOS CARDIACOS E ALGUNS NÃO SE ENCONTRA DISPONÍVEL NO BRASIL.

~~Tempos de ação~~ OS BZDO TEM INÍCIO DE AÇÃO COMO 30 MIN E 2 HORAS, SENDO BEM ABSORVIDOS POR VIA ORAL E COM BIOPERMEABILIDADE ÓTIMA PARA ATRAVESSAR A BARRILHA HEMATOENCEFÁLICA (BHE). DEPENDENDO DO BZDO, ELE PODE SER EXTENSAMENTE METABOLIZADO VIA CYP E PRODUTOS METABOLITOS ATUAM COMO É O CASO DO DIAZEPAM E DO ALPRAZOLAM. OS BZDO SÃO AGRUPOADOS DE ACORDO COM SUAS CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS, PRINCIPALMENTE: O DIAZEPAM TEM INÍCIO DE AÇÃO RÁPIDO E TEM LONGA DURAÇÃO PRINCIPALMENTE POR CONTA DOS SEUS METABOLITOS ATIVOS. O ALPRAZOLAM E O LORAZEPAM TEM INÍCIO DE AÇÃO E MEIA-VIDAS INTERMEDIÁRIAS. JÁ O CLONAZEPAM TEM INÍCIO DE AÇÃO E ~~meia~~ LONGA, SENDO METABOLIZADO MAS SEM GERAÇÃO DE METABOLITOS ATIVOS. OS EFEITOS ANSIOLÍTICOS DESSA CLASSE SÃO VISUALIZADOS DE FORMA RÁPIDA E SUSTENTADA, O QUE JUSTIFICA SEU USO FARMACOLÓGICO PARA O MANEJO DE SINTOMAS AGUDOS. NO ENTANTO O USO DOS BZDO POR LONGOS PERÍODOS NÃO É ACONSELHÁVEL DEVIDO SEUS EFEITOS ADVERSOS SOBRETUDO NA COGNIÇÃO, TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA. DIFERENTES ESTUDOS JÁ DESCRIVEM O IMPACTO DOS BZDO NA MEMÓRIA E COGNIÇÃO, COM PREJUÍZOS ACENTUADOS PRINCIPALMENTE EM IDOSOS. ALÉM DISSO, O USO CONTÍNUO DOS BZDO ESTÁ ASSOCIADO À REDUÇÃO DE TOLERÂNCIA E DORADA DE EFICÁCIA, SENDO NECESSÁRIO O AUMENTO CONTÍNUO DA DOSE PARA ATINGIR OS EFEITOS TERAPÊUTICOS, UMA BUON ME

PROBLEMATICO QUANDO EM ~~FAVOR~~ CONSIDERAÇÃO O ALTO RISCO DE DEPENDÊNCIA DOS BZDs. A SEDUÇÃO E SONOLÊNCIA DEUANA SÃO OUTROS EFEITOS ADVERSOS COMUNS DOS BZDs. EMBORA MAIS SEGUROS QUE OS BARBITÚNICOS, O USO DOS BZDs COM DEPRESSÕES DO SNC, COMO O ALCÓOL, PODEM LEVAR OS PACIENTES À RISCO. NAS EMERGÊNCIAS MÉDICAS É UTILIZADO O FLUMAZENIL, UM ANTAGONISTA GABA_A CAPAZ DE REVERTER OS EFEITOS DOS BZDs. TAL CLASSE AINDA APRESENTA ~~UMA~~ GRANDE IMPORTÂNCIA CLÍNICA DO MANEJO DOS MANISSTENOS DE ANSIEDADE E A POSSIBILIDADE DE BZDs SEM PROBLEMAS COMO A TOLERÂNCIA OU DEPENDÊNCIA É DE FATO UM DESAFIO DA PESQUISA.

Sã os ISRS FORMAM INTRODUZIDOS MAI MAIS DE 35 ANOS E ATÉ LISE CONSTITUAM OS PRINCIPAIS ANTI-DEPRESSIVOS, SENDO INDICADOS PARA DEPRESSÃO E MANEJO DE ALGUNS MANISSTENOS ANSIOSOS. A FLUOXETINA É O ~~PRIS~~ ISRS MAIS UTILIZADO, APRESENTANDO DÍMIO RISCO DE ABSCONÇÃO. O DESVILUPAMENTO DESSA CLASSE FOI POSSÍVEL APÓS A OBSERVAÇÃO DO CONCELTO DAS AMENAS NA PATOFISIOLOGIA DA DEPRESSÃO, ~~QUE DE UMA MANEIRA~~ OS ISRS SÃO MOLECULAS CAPAZES DE INIBIR O TRANSPORTE DE SERTONINA REALIZADO PELA SERT, E ASSIM PROMOVEM UMA MAIOR PRESEÇA DA SERTONINA (5HT) NA FENDA SINÁPTICA. SÃO FARMACOS MAIS SELETIVOS DO QUE OS ANTI-DEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ADT) E O INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO SELETIVA DE SERTONINA E NORADRENALINA (ISRS/NA) POR ATUAREM DE FORMA MAIS SELETIVA, APRESENTAM MENOS EFEITOS ADVERSOS DO QUE AS CLASSES CITADAS ANTERIORMENTE E POR CENIA DESSO, APRESENTAM AMPLA AÇÃO CLÍNICA. É NOTÁVEL A MENOR SUJEIÇA DE DISFUNÇÃO SEXUAL POR EXEMPLO. NO MOMENTO DELE SE OBSERVA QUE O RISCO DE SERTONANEA DOS ISRS APRESENTA-DO NOS CASOS CLÍNICOS NÃO SE NOTOU NA AVALIAÇÃO DE MONDO REAL E FARMACOLÓGICA. ALÉM DESSO, A POSSIBILIDADE DE ALTA SELETIVIDADE DESSA CLASSE NÃO É DE FATO UMA CARACTERÍSTICA DE TODAS AS MOLECULAS, POR EXEMPLO A FLUOXETINA QUE APRESENTA OUTROS MECANISMOS DE AÇÃO ATUANDO POR EXEMPLO COMO ADONISTA SIGMA 1. OS ISRS PODEM SER UTILIZADOS EM DIFERENTES SITUAÇÕES DE ANSIEDADE, COMO POR EXEMPLO A ANSIEDADE PRÉ E PÓS MENSTRUAL (DISTÚRBO DISENÓRICO), PODEMDO SER UTILIZADOS POR GEBSTANTES, COM EXCEÇÃO DA PAROXETINA. RECENTEMENTE O FDA APROVOU UMA

COMBINAÇÃO DE FLUOXETINA COM QUETIAPINA, UM ANTIPSIÓTICO ATÍPICO, PARA O TRATAMENTO DA DEPRESSÃO NEURÔTICA. ALÉM DISSO, A COMBINAÇÃO TANTO DA FLUOXETINA ~~EX~~ QUANTO DE OUTROS ISRS COM ANTIPSIÓTICOS ATÍPICOS TÊM SIDO UTILIZADOS DE FORMA OFF LABEL EM TRANSTORNOS DE HUMOR.

A VORTIOXETINA OMBODA SEJA CLASSIFICADA COMO UM ANTIDEPRESSIVO ATÍPICO, APRESENTA SEMELHANÇA COM OS ISRS, SENDO TAMBÉM CLASSIFICADO COMO ISRS ATÍPICO. DE FATO, ALÉM DE INIBIR A RECAPTAÇÃO DA 5HT, A VORTIOXETINA APRESENTA OUTROS E COMPLEXOS MECANISMOS DE AÇÃO QUE JUSTIFICAM SUA APLICAÇÃO COMO MONOTERAPIA NA DEPRESSÃO.

A ~~DE~~ DESCONTINUAÇÃO ABRUPTA DOS ISRS PODE CAUSAR SINTOMAS DE ABSTINÊNCIA. ESSES FARMACOS SOFREM MUITO METABOLISMO DE FASE I PELAS CYP E DESSA FORMA, INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS IMPORTANTES PODEM ACONTECER. O RISCO DE SINDROME SERTONINÉRGICA PODE OCORRER QUANDO OS ISRS SÃO UTILIZADOS COM FARMACOS SERTONINÉRGICOS.

UM OUTRO ACHADO INTERESSANTE DOS ISRS É O FATO DO AUMENTO DE 5HT PODEM COMO MECANISMOS DE DESSENSIBILIZAÇÃO DE RECEPTORES SERTONINÉRGICOS DEVIDO A ATIVAÇÃO CONSTANTE DO AGONISTA, ~~SE~~ SENDO LUSTO ~~DE~~ QUE TAIS DESENSIBILIZAÇÕES DE RECEPTORES SERTONINÉRGICOS SÃO POSITIVAS PARA O MANEJO DA DEPRESSÃO, SOBRETUDO OS RECEPTORES 5HT_{1A}.

OUTROS ALIOS POTENCIAIS NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE E DEPRESSÃO INCLUEM OS ANTIAGONISTAS NMDA E OS PSICODÉLICOS.

NA CLASSE DOS ANTIAGONISTAS NMDA, CLARAMENTE A CETAMINA É A MOLÉCULA PRINCIPAL. A CETAMINA TEM UM HISTÓRIA FARMACOLÓGICA ANTIGA, TENDO SIDO APROVADA PELA PRIMEIRA VEZ PELA FDA COMO UM ANESTÉSICO GERAL. MAS RECENTEMENTE A CETAMINA RECEBEU APROVAÇÃO PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO NEURÔTICA E PACIENTES COM IDEIAÇÃO SUICIDA. Nesses casos a cetamina é administrada por via intranasal em uma dose menor do que aquela usada como anestésico. O PRINCIPAL MECANISMO DE AÇÃO DA CETAMINA É O ANTAGONISMO DO NMDA, MAS OUTROS MECANISMOS JÁ FORAM PROPOSTOS, COMO A SUA CAPACIDADE DE INDUZIR A SINTAPTÓGENESE, LIBERAÇÃO DE BDNF, REDUÇÃO DA NEUROINFLAMAÇÃO E OUTROS PUNTOS. O RECEPTOR NMDA É UM RECEPTOR IONOMÉTRICO QUE TEM COMO LIGANDE MODULADO O NEUROTRANSMISSOR EXCITATÓRIO,

GLUTAMATO. A LIGAÇÃO DO GLUTAMATO PERMITE A SUA ABORTIVA E INFLUXO DE Ca^{2+} . É DIVULGADO QUE EM CONTEXTOS PATOLÓGICOS DIVERSOS, COMO NA DEPRESSÃO, EXISTE UM DESBALANÇO NA PRODUÇÃO DE GLUTAMATO QUE PASSA A SE ACUMULAR NA FENDA SINÁPTICA PROMOVENDO UM ESTADO DE EXCITOTOXICIDADE GLUTAMATÉRGICA, CULMINANDO EM MAIOR ASENTIVA / ATIVIDADE DOS RECEPTORES NMDA, ATIVANDO CASCATAS DE SINALIZAÇÃO DE MONTE NEURONAL E NEUROINFLAMAÇÃO. DESSA FORMA OS ANTAGONISTAS DE NMDA INTERAGEM COM UM ~~de~~ IMPORTANTE PAPEL NO MANEJO DA DEPRESSÃO E OUTROS TRANSTORNOS MENTAIS, COMO POR EXEMPLO O AUTISMO.

PARA ALÉM DA CETAMINA, OUTROS FÁRMACOS POTENCIAIS PODERIAM ABRIR COMO ANTAGONISTAS DE NMDA, COMO OS PSICODÉLICOS. OS PSICODÉLICOS SÃO COMPOSTOS QUÍMICOS DIVERSOS, POPULARES NOS ANOS 1960-1970, POSSUINDO TANTO ORIGEM DERIVADO DE FUNGOS, MAS TAMBÉM PODENDO SER MOLECULAS SINTÉTICAS. SÃO EXEMPLOS DE PSICODÉLICOS COM POTENCIAL APLICADO NA MEDICINA A PSICOCIBINA, O LSD E A IBOGAINA. ESSAS SUBSTÂNCIAS PRESENTAM A CARACTERÍSTICA DE ATUAR EFETOS DE DITONAÇÃO DA PERCEPÇÃO, COM AÇÃO PSICOMIMÉTICA. EMBORA SEJAM RECOMENDADAS COMO SUBSTÂNCIAS PSICOMÉDICAS E INTONPECANTES EM DETERMINADOS PAÍSES, PESQUISAS RECENTES (QUE DE FATO RECOMENDAM PESQUISAS DESDE O INÍCIO PRINCIPALMENTE NOS ANOS 1970) DEMONSTRAM A CAPACIDADE DOS PSICODÉLICOS SEREM APLICADOS EM TRANSTORNOS ~~psic~~ ~~psic~~ PSICOLÓGICOS DIVERSOS, COMO DEPRESSÃO, ANSIEDADE, ESQUIZOFRENIA E ADICÇÃO. PARA ALÉM DE ATUAREM COMO ANTAGONISTAS NMDA, OS PSICODÉLICOS TAMBÉM PODEM ATUAR COMO REGULADORES SEROTONÉRGICOS E DE OUTRAS AMÍNAS, MODULADORES MUSCARÍNICOS E OUTROS COMPLEXOS MECANISMOS DE AÇÃO. ATUALMENTE EMBORA ESTUDOS PRÉ CLÍNICOS E CLÍNICOS DEMONSTRAM O POTENCIAL DOS PSICODÉLICOS, SOBRETUDO A PSICOCIBINA E O LSD, NA DEPRESSÃO, O FDA NÃO AUTORIZA SEU USO. RECOMENDADO EM AGOSTO DE 2021 O FDA REAFIRMOU AS NECESSIDADES DE UM ENSAIO CLÍNICO EM PACIENTES PORTADORES DE DEPRESSÃO REFERENCIADA DEVIDO A PROBLEMAS NO DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO. TAIS PROBLEMAS TÊM PRINCIPALMENTE POR CENÁRIO DO GRUPO PLACEBO, UMA LÍZ QUE PARA SE ALCANÇAR O EFEITO TERAPÊUTICO DOS PSICODÉLICOS, SEUS EFEITOS "INDESEJADOS" SÃO ALCANÇADOS E

DESSA FORMA ERA DIFÍCIL O DEBATE COM UM GRUPO PLACADO.
SÃO INVESTIGADOS OS ATRIBUTOS COM SUBDOSE / INEQUIDADE DE
PSICODÉLICOS, MAS OMBONA ESSA APLICAÇÃO TAMBÉM SE TORNAVA
UMA REALIDADE EM ALGUNS CONTEXTOS, MAIS ESTUDOS PRECISAM
SER REALIZADOS. SENDO ESSA UMA LINHA DE PESQUISA BASTANTE
PROMISSORA.

QUESTÃO 3: EXPLIQUE A IMPORTÂNCIA DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS (ADME) NO DESENVOLVIMENTO E TRANSIÇÃO DE FÁRMACOS.

A FARMACOCINÉTICA É A ÁREA DA FARMACOLOGIA QUE ESTUDA O MOVIMENTO DO FÁRMACO NUM ORGANISMO. SEU ESTUDO PERMITE O ENTENDIMENTO E AVALIAÇÃO DA FARMACO E SEUS METABÓLITOS DESDE A SUA INGESTÃO ATÉ ELIMINAÇÃO. OS CONCEITOS BÁSICOS DA FARMACOCINÉTICA SÃO 4: ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO E EXCREÇÃO, SENDO REFERIDO PELO ACRÔNIMO ADME. OS ESTUDOS DE FARMACOCINÉTICA SÃO INDISPENSÁVEIS PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS E INDICAÇÃO DESENVOLVIMENTO NA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA TERAPÊUTICA DE UM FÁRMACO.

A ABSORÇÃO É A ETAPA INICIAL E SE REFERE AO MECANISMO DE INGESTÃO DE UM FÁRMACO, ANTES DE SUA VIA DE ADMINISTRAÇÃO ATÉ SUA CHEGADA NA CIRCULAÇÃO SANGÜÍNEA. A BIODISPONIBILIDADE É UM CONCEITO DA FARMACOCINÉTICA CLÍNICA QUE APRESENTA IMPORTANTE CORRELAÇÃO COM A ABSORÇÃO. DIVERSOS FATORES PODEM ALTERAR A ABSORÇÃO DE UM FÁRMACO, COMO POR EXEMPLO A SOLUBILIDADE DO FÁRMACO, BEM COMO O PH DOS COMPARTIMENTOS INTRÍNSECOS, A MOTILIDADE GÁSTRICA INTESTINAL, E A PRESENÇA DE ALIMENTOS (PARA O CASO DE FÁRMACOS ADMINISTRADOS POR VIA ORAL). DE FATO A VIA ORAL É A PRINCIPAL VIA DE ADMINISTRAÇÃO POR CAUSA DA SUA COMODIDADE E SEGURANÇA, MAS MUITOS FÁRMACOS PODEM SOFRER ALTERAÇÕES SIGNIFICATIVAS NA SUA ABSORÇÃO POR CAUSA DA PRESENÇA E INTERAÇÕES COM DIVERSOS, COMO POR EXEMPLO O CANNABIDIOL (CBD), UM ANTICONSULSIVANTE QUE APRESENTA BAIXA BIODISPONIBILIDADE ORAL, SENDO UMA MOLÉCULA LIPOSSOLÚVEL. DIFERENTES ESTUDOS DEMONSTRAM QUE A ABSORÇÃO DO CBD DEPENDIA SE O INDIVÍDUO ESTIVER NO ESTADO ALIMENTADO E PRINCIPALMENTE UMA DIETA CALÓRICA RICA EM GORDURAS. DIFERENTES INVESTIGAÇÕES TENTAM MELHOR O ATRIL DE ABSORÇÃO DO CBD E SUA BIODISPONIBILIDADE ATRAVÉS DE TÉCNICAS QUE POSSAM AUMENTAR A BIODISPONIBILIDADE DESSA MOLÉCULA, COMO TÉCNICAS DE ENCAPSULAÇÃO E NANOTECNOLOGIA

A DISTRIBUIÇÃO É A ETAPA SEQUENTE E REFLETE O PROCESSO DE DISTRIBUIÇÃO NOS DIFERENTES TECIDOS. A DISTRIBUIÇÃO É MODULADA PELO FLUXO SANGÜÍNEO, POROSIDADE DO TECIDO, LIGAÇÃO DO FÁRMACO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS E PROTEÍNAS

TECIDOS, ALÉM DE SUAS CARACTERÍSTICAS. É ENTÃO QUE ÓRGÃOS ALTERNATIVAMENTE PROFUNDOS COMO CÉREBRO, CORAÇÃO, RINS E FÍGADO, RECEBEM PRIMEIRO OS FÁRMACOS. DEPOIS DE DISTRIBUIÇÃO PELOS TECIDOS É ALCANÇADO UM EQUILÍBRIO DA DISTRIBUIÇÃO DO FÁRMACO. NESSA ETAPA DE ABSORÇÃO E DISTRIBUIÇÃO, AS MEMBRANAS PLASMÁTICAS DESSEMPEHAM IMPORTANTE PAPEL. AS MEMBRANAS FORMADAS POR BICAMADAS LIPÍDICAS APRESENTAM RECEPTORES, ONDE ESSES FÁRMACOS PODEM SE LIGAR PARA SUA AÇÃO FARMACOLÓGICA, E TRANSPORTARES QUE PODEM CARRIAR OS FÁRMACOS, GERALMENTE EM TRANSPORTES TANTO PASSIVOS QUANTO DEPENDENTES DE ATP. É TUDO QUE FÁRMACOS PODEM SER ACUADOS DO BAZES POUCAS, EXISTINDO TANTO NA FORMA CARRIADA QUANTO NÃO-CARRIADA. FÁRMACOS NÃO-CARRIADOS E LIGADOS A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS TÊM A AMPLITUDE MAIS FACILMENTE AS MEMBRANAS PLASMÁTICAS BEM COMO FÁRMACOS LIPOSSOLÚVEIS, QUE INCLUSIVE APRESENTAM CAPACIDADE DE AMPLITUDE BARRIADAS COMO A MEMBRANA CÉREBRAL (BHE) E A PLACENTÁRIA. EM TALS BARRIADAS RESIDEM ALGUMAS PROTEÍNAS QUE FUNCIONAM COMO BOMBAS DE EFLUXO, COMO A GLICOPROTEÍNA P (GLP), UMA PROTEÍNA DA FAMÍLIA DOS TRANSPORTADORES ABC. FÁRMACOS QUE SÃO SUBSTRATOS DA GLP PODEM APRESENTAR MUITA DIFICULDADE DE DISTRIBUIÇÃO NO CÉREBRO, POR EXEMPLO. PÓS A SUAS PASSAGEM PELA BHE A GLP PODE PROMOVER O EFLUXO DESSE FÁRMACO. ESSE É UM PROBLEMA IMPORTANTE NO TRATAMENTO DE ALGUNS TUMORES TENDO EM VISTA QUE ESSAS CELULAS PODEM SUBSTRATOS TRANSPORTADORES ABC QUE FUNCIONAM COMO BOMBA DE EFLUXO DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS. OUTRO PROBLEMA A SER CONSIDERADO NA ETAPA DE DISTRIBUIÇÃO É A LIGAÇÃO FÁRMACO-TECIDO QUE PODE GERAR O APROXIMAMENTO DE FÁRMACOS EM TECIDOS ESPECÍFICOS, E DESSA FORMA PODENDO GERAR UMA DISTRIBUIÇÃO ABAIXO DA DOSE TERAPÊUTICA PARA ALGUNS TECIDOS ALTO. A LIGAÇÃO DOS FÁRMACOS ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS É OUTRO PONTO DE ATENÇÃO. A PRINCIPAL PROTEÍNA PLASMÁTICA LIGADA AOS FÁRMACOS É A ALBUMINA E DESSA FORMA, DE ALTORES MUITAS DE ALBUMINA PODEM AFETAR O VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO DE ALGUNS FÁRMACOS.

O METABOLISMO É A FASE ONDE OS FÁRMACOS SOFREM REAÇÕES COM A INTENÇÃO DE GERAR METABÓLITOS POLARES. ESSA É UMA ETAPA CRUCIAL E MUITO AFETADA POR DADOS GENÉTICOS. AS REAÇÕES DE BIOTRANSFORMAÇÃO OCORREM PRINCIPALMENTE

NO FígADO, SENDO CLASSIFICADAS COMO REAÇÕES DE ~~FASE I~~ FASE I E II. NA PRIMEIRA FASE SE TÊM PRINCIPALMENTE A AÇÃO DAS ENZIMAS DO CITOPLASMA PÚRO DIVERSAS ISOFORMAS DE CYPs ATUAM COM DIFERENTES VIAS QUE ENVOLVEM HIDRÓLISE E OXIDAÇÃO POR EXEMPLO. NAS REAÇÕES DE FASE II, OS METABÓLITOS ORIGINADOS DA FASE I SÃO CONJUGADOS COM MOLECULAS POLARES, USANDO A FACILIDADE DE SUA EXCREÇÃO. COMO SALVO AS ETAPAS DE BIOTRANSFORMAÇÃO, SOBRETUDO AS MODULADAS PELAS CYP, SÃO UM PONTO DE GRANDE IMPORTÂNCIA PODENDO SER MODULADAS POR ALTERAÇÕES GENEÉTICAS BEM COMO PELA INTERAÇÃO COM FARMACOS, ALIMENTOS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS. MUITOS MEDICAMENTOS SOFREM METABOLIZAÇÃO PELAS CYP. EM ALGUNS CASOS ESSA METABOLIZAÇÃO É CRUCIAL PARA ATIVAÇÃO DE UM PRO-FARMACO, COMO EXEMPLO DO ENALAPRIL, UM PRO-FARMACO QUE GERA O ENALAPRILATO, O FARMACO ATIVO QUE ATUA COMO INIBIDOR DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (ECA). ALGUNS, A METABOLIZAÇÃO VIA CYP PODE GERAR METABÓLITOS AINDA MAIS ATIVOS, COMO A EXEMPLO DO DILAZEPAM, UM ANSIEDOLÍTICO, QUE É ~~EXTENSAMENTE~~ EXTENSAMENTE METABOLIZADO POR ISOFORMAS DA CYP GERANDO METABÓLITOS ATIVOS DELICADOS QUE AUMENTAM O EFEITO E TEMPO TERAPÊUTICO DESSA DROGA. MAS AS CYPs PODEM SER MODULADAS POR DIVERSAS SUBSTÂNCIAS, CARACTERIZANDO AS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS QUE SÃO CRÍTICAS EM DIVERSOS PROTOCOLOS TERAPÊUTICOS. POR EXEMPLO NO CONTEXTO DO USO MEDICINAL DOS PRODUTOS DE CANNABIS, OS PRINCIPAIS FITOCANABINOIDES COM EFEITO TERAPÊUTICO SÃO O CBD E O Δ⁹TETRAHIDROCANNABENOL (THC), QUE MUITAS VEZES APRESENTAM EFEITOS TERAPÊUTICOS ANTAGÔNICOS. O THC É METABOLIZADO PRINCIPALMENTE PELA CYP 2C19 E CYP 2C9 GERANDO OS METABÓLITOS 11-HIDROXI-THC E 11-CARBOXI-THC. JÁ O CBD É METABOLIZADO PRINCIPALMENTE PELAS CYP 2C19 E 3A4 GERANDO OS METABÓLITOS 7-HIDROXI-CBD E 7-CARBOXI-CBD. MAS PRINCIPALMENTE O CBD FUNCIONA COMO MODULADOR DE CYP SENDO CAPAZ DE INIBIR AS CYP 2C19, 2C9, 3A4 ENTRE OUTROS. NESSE CONTEXTO O CBD SERIA CAPAZ DE ATRASAR O METABOLISMO DO THC PROMOVENDO O SEU ACÚMULO. DIVERSOS ESTUDOS PRECLÍNICOS E CLÍNICOS JÁ DEMONSTRAM QUE BAIXAS DOSES DE ~~THC~~ CBD PODEM POTENCIALIZAR BAIXAS DOSES DE THC AUMENTANDO POR EXEMPLO OS EFEITOS ADJUVANTES DO THC COMO A INSÔNIA E PSICOSE.

A EXCINEÇÃO É A ETAPA ~~PRINCIPAL~~ FINAL E NECESSITA A ILUMINAÇÃO DO FARMACO DO MECANISMO. A EXCINEÇÃO DETERMINA PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS CLÍNICOS COMO A DEPURAÇÃO (CLARENÇA) E A MEIA VIDA DE UM FARMACO. A CLARENÇA OCORRE PRINCIPALMENTE POR UMA ROTAS PRINCIPAIS DA URINA, MAS TAMBÉM PODE ACONTECER PELAS FEZES, BILE, SUOR, RESPIRAÇÃO E LITE MATILADO. COM O ESTUDAMENTO DO IMPORTANTE PAPEL DAS RIMS NA EXCINEÇÃO DE FARMACOS, UMA PRECIPUAÇÃO NECESSÁRIA SÃO OS CUIDADOS EM PACIENTES RENAIS, SENDO MUITAS VEZES NECESSÁRIOS AJUSTES NO PROTOCOLO FARMACOTERAPÊUTICO.

TODAS AS ETAPAS DA FARMACOCINÉTICA, BEM COMO OS PARÂMETROS DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA DEVEM SER LEVADOS EM CONSIDERAÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO DE FARMACOS E NA MANEIRA DE ADMINISTRAÇÃO. EM MODOS PRECLÍNICOS MAIS CONCEITOS E PARÂMETROS DEVEM SER MEDIDOS PARA ASSIM MINIMIZAR RISCOS NOS TESTES CLÍNICOS E PROMOVER A SEGURA APLICAÇÃO DE NOVAS MEDICAMENTOS. ENSAIOS DE BIODISPOSIÇÃO E FARMACOCINÉTICA PODEM SER APLICADOS COM A INTENÇÃO DE PRELIMINAR O COMPORTAMENTO FARMACOCINÉTICO DE FARMACOS E ASSIM OTIMIZAR AS PESQUISAS E DESCOBERTAS DE FARMACOS. MAS TAMBÉM PODEM SER APLICADOS PARA PREVENIR E MELHORAR PROTOCOLOS TERAPÊUTICOS, POR EXEMPLO A REALIZAÇÃO DE TESTES FARMACOCINÉTICOS PARA AVALIAÇÃO DAS ENZIMAS METABOLIZADORAS DE PSICOFARMACOS COMO ISRS E QUINOLONS. ESSES TESTES FORNECEM INFORMAÇÕES INDIVIDUALIZADAS DO COMPORTAMENTO METABÓLICO DE FARMACOS DE ACORDO COM INFORMAÇÕES GENÉTICAS DO PACIENTE, FORNECENDO PREVISIBILIDADE E DESSA FORMA UMA ~~ESSA~~ ESCOLHA MAIS ASSENTUA NA ESCOLHA DE UM MEDICAMENTO, LEVANDO EM CONSIDERAÇÃO OS PARÂMETROS DO SEU METABOLISMO, E PODEM TAMBÉM EVITAR INTENÇÕES MEDICAMENTOSAS IMPORTANTES.

QUESTÃO 01: RECEPTORES E MECANISMOS DE TRANSDUÇÃO.

o complexo e completo entendimento dos mecanismos de funcionalidade dos receptores e vias de sinalização são de extrema importância para a descoberta de novos fármacos e posicionamento de fármacos já conhecidos.

Os receptores são moléculas capazes de se ligarem a efetores endógenos e exógenos e dessa forma constituem o principal alvo biológico de fármacos.

Os ligantes dos receptores farmacológicos podem atuar como agonistas, antagonistas, agonistas inusuais ou ainda como moduladores alostéricos (positivos ou negativos).

Dentre as classes de receptores, se destacam os acoplados à PTV G (GPCR), os canais iônicos e os receptores do tipo tirosina quinase que funcionam como receptores catalíticos que após a interação com ligante, sofrem alteração conformacional promovendo sua atividade catalítica tirosina quinase.

Os GPCR formam a principal família alvo de fármacos, além de serem os principais receptores biológicos. São receptores com 7 passagens transmembranares, acoplados na face citossólica à PTV G uma PTV trimerica formada pelas subunidades α , β , γ . Com a interação de um ligante (agonista ortostérico) ocorre uma mudança conformacional na GPCR que possibilita a separação das subunidades α e $\beta\gamma$. A subunidade α está envolvida com a ativação de vias de sinalização relacionada a "atividade clássica" da PTV G. As PTV G são de vários "tipos" estando a ativação da α relacionada aos tipos de PTV G. Uma PTV G_s irá ativar via α a adenilato ciclase e essa a formação do AMPc e ativação da PKA (GS/AC/AMPc/PKA). Já a PTV G_i, via α promove a inibição da adenilato ciclase e da cascata da PKA. Uma PTV G_q está associada a ativação do fosfatidil inositol 3-bisfosfato que sequencialmente leva a formação do IP3 e do diacilglicerol (DAG). DAG atua sobre formas de PKC promovendo o IP3 ativa receptores específicos na

MEMBRANA DO RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO PROMOVENDO O FLUXO DE Ca^{2+} PARA O CITOSOL. O Ca^{2+} ATUA DIFERENTES VIAS DE SINALIZAÇÃO CELULAR PRINCIPALMENTE PLC E PKC/ CALMODULINA. EXISTEM OUTRAS ISOFORMAS DE PKC COMO $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \zeta$ QUE ATUAM VIAS E PROTEÍNAS E DESSA FORMA AS PKCs PODEM ATUAR DIFERENTES FUNÇÕES CELULARES TANTO EM ESTADO DE SAUDE QUANTO DOENÇA. A ANGIIT É UM POTENTE VASOCONSTRICTOR QUE SE LIGA A RECEPTORES AT1 LOCALIZADOS EM DIFERENTES TECIDOS. NO MODELO A VIA ANGIIT-AT1-PLC β -IP3-DAG-PKC É ENVOLVIDA COM A VASOCONSTRIÇÃO. ANTAGONISTAS AT1 PROMOVEM O BLOQUEIO PESSA VIA, LEVANDO A VASODILATAÇÃO. DURANTE UM TEMPO SE MANTINHA QUE O COMPLEXO PKC NÃO TINHA ACÃO. MAS HOJE SE SABE DA GRANDE IMPORTANCIA DA SINALIZAÇÃO PKC. ESSES DIFERENTES TECIDOS ENVOLVIDAS COM CASCATAS DE SINALIZAÇÃO QUE PODEM LEVAR A MODIFICAÇÃO DE CANAIS IÔNICOS PRESENTES TANTO EM MEMBRANA PLASMÁTICA QUANTO EM MEMBRANAS. POR EXEMPLO CANAIS DE POTASSIO. ALÉM DISSO A PKC ESTÁ ENVOLVIDA COM A ATIVAÇÃO DA β ADRENERGICA. POR SUA VEZ A β ADRENERGICA PROPORCIONA UMA PLATAFORMA DE ANCORAGEM NO GRCO CAPAZ POR EXEMPLO DE ATUAR VIAS COMO A MAPK E G12/13, ALÉM DE POSSUIR UM PAPEL IMPORTANTE NO PROCESSO DE MITOCONDRIALIZAÇÃO E DESSENSIBILIZAÇÃO DE GPCR. ESSE PROCESSO DE INTERNALIZAÇÃO É FREQUENTE NOS RECEPTORES ORCÍIDES, SOBRETUDO O RECEPTOR MU, ALIADO PRINCIPAL DE ORCÍIDES COMO A MORFINA E METADONA. ESTANDO ESSE PROCESSO ASSOCIADO AO DESENVOLVIMENTO DE TOLERÂNCIA DESSA CLASSE DE FARMACOS.

OS RECEPTORES QUE FUNCIONAM COMO CANAIS IÔNICOS ESTÃO ENVOLVIDOS EM DIFERENTES PROCESSOS COMO A EXCITABILIDADE DE MEMBRANAS E A LIBERAÇÃO DE NEUROTRANSMISSORES, POR EXEMPLO. ELAS SÃO MODULADAS POR LIGANTES MAS TAMBÉM PELA CARGA DAS MEMBRANAS, COMO POR EXEMPLO OS CANAIS DE SÓDIO E CÁLCIO SENSÍVEIS À VOLTAGEM, SÃO IMPORTANTES NA PATOFISIOLOGIA DAS EPILIPSÍAS E DESSA FORMA COMO ALIADO DE MANTENIMENTO. NESTA CLASSE SE DESTACA O CBD, UM ANTIEPILÉTICO COM ACÃO MISTA. ATUALMENTE SE SABE QUE O ANTAGONISMO DE GPCR5 (UM GPCR) SIMULTANEAMENTE COM O AGONISMO DE TRPV1 (UM CANAL IÔNICO SENSÍVEL À LIGANTES) SÃO A BASE PARA O EFEITO ANTIEPILÉTICO

DO CBD. MAS PESQUISAS ADICIONAIS, EM ANIMAIS PRÉ CLÍNICOS, TÊM ELUCIDADO O PAPEL DO CBD EM MODULAR CANAIS DE Na^+ E Ca^{+2} VOLTAGEM DEPENDENTES, TORNAVENDO ASSIM A FARMACOLOGIA DESSA MOLECULA AINDA MAIS COMPLEXA.

OS RECEPTORES DO TIPO TIROSINA QUINASE SÃO RECEPTORES ENVOLVIDOS EM MÚLTIPAS RESPOSTAS BIOLÓGICAS SOBretudo NO SISTEMA IMUNOLÓGICO. O AUMENTO DE PESQUISAS TRANSLACIONAIS TEM POSSIBILITADO UM MELHOR ENTENDIMENTO DESES RECEPTORES PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVAS TERAPIAS PARA O CANCER POR EXEMPLO. EM OUTROS CONTEXTOS COMO E DOENÇAS AUTOIMUNES. O USO DE TERAPIAS-ALVO, COMO PESQUISAS MOLECULARES E ANTICORPOS, CAPAZES DE MODULAR A ATIVIDADE INTRÍNSECA DESES RECEPTORES, COMO SUAS VIAS ADJACENTES DE SINALIZAÇÃO, SÃO FUNDAMENTAIS NAIS E MODERNAS QUE APRESENTAM ÓTIMOS RESULTADOS TERAPÊUTICOS, AINDA QUE A COMPLEXIDADE DESSAS VIAS E RECEPTORES POSSAM OFERECER DESAFIOS, PRINCIPALMENTE EM RELAÇÃO A MODULAÇÃO SELETIVA NO CONTEXTO DE DOENÇAS. FATORES DE INESCLARECIDO SÃO UM EXEMPLO DE LIGANTES QUE POSSUAM COMO ALVOS RECEPTORES TIROSINA QUINASE E QUE EM ALGUNS CONTEXTOS APRESENTAM UMA FOSFORILAÇÃO CONSTITUTIVA INDEPENDENTE DE LIGANTE, PROPORCIONANDO SINAIS PATOLÓGICOS INTENSOS.