



CODIGO DA PROVA: ICB003



**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 4:

OS RECEPTORES FARMACOLÓGICOS SÃO UM DOS PRINCIPAIS ALVOS TERAPÊUTICOS NO TRATAMENTO ATUAL E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ATRAVÉS DA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO, SENDO ESSENCIAL O ENTENDIMENTO DAS SUAS RESPECTIVAS VIAS DE SINALIZAÇÃO E TRANSDUÇÃO DE SINAL. A MODULAÇÃO DOS RECEPTORES PODE SE DAR ATRAVÉS DA INTERAÇÃO COM UM AGONISTA (LIGANTE QUE PROVOCA ATIVAÇÃO DO RECEPTOR GERANDO UMA CASCATAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR; PODENDO SER PLENO GERANDO EFEITO MÁXIMO, OU AINDA PARCIAL PROVOCANDO UMA EFICÁCIA MENOR QUE 100%); INTERAÇÃO COM ANTAGONISTA (LIGANTE QUE LIGA AO RECEPTOR E NÃO GERA RESPOSTA INTRACELULAR, BLOQUEANDO O EFEITO DO AGONISTA); OU AINDA LIGAÇÃO COM ANTAGONISTA INVERSO (INTERAÇÃO COM O RECEPTOR REDUZINDO A CASCATAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR ATRAVÉS DO BLOQUEIO DE UMA ATIVIDADE CONSTITUTIVA INTRÍNSECA DO RECEPTOR).

A CLASSE DE RECEPTORES GPCR (RECEPTORES ACOPADOS À PROTEÍNA G), TAMBÉM CHAMADOS DE METABOTRÓPICOS, SÃO RECEPTORES QUE ATRAVESAM A MEMBRANA PLASMÁTICA DA CÉLULA. QUANDO ATIVADOS, OCORRE A TROCA DE GDP PARA GTP NA SUBUNIDADE α DA PROTEÍNA G, PROVOCANDO A SUA DISSOCIAÇÃO COM AS DEMAIS SUBUNIDADES $\beta\gamma$, O QUE LEVA À UMA CASCATAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR A DEPENDER DE QUAL PROTEÍNA G ESTÁ ACOPADA A DETERMINADO RECEPTOR. AS PRINCIPAIS SÃO: G_q , G_s , G_i e $G_{12/13}$.

OS RECEPTORES ACOPADOS À PROTEÍNA G_q , QUANDO ATIVADOS, PROVOCA ATIVAÇÃO DA FOSFOLIPASE C (PLC) QUE DEGRADA FOSFOLÍPIDOS DE MEMBRANA CELULAR COMO PIP_2 , GERANDO IP_3 (INOSITOL TRIFOSFATO) E DAG (DIACIL GLICEROL), AMBOS CHAMADOS DE 2º MENSAGEIROS PROVOCAM A AMPLIFICAÇÃO DO SINAL CELULAR ATRAVÉS DA ATIVAÇÃO DE PKC, KINASE RESPONSÁVEL EM FOSFORILAR DIVERSOS RESÍDUOS INTRACELULARES. O IP_3 AINDA ATUA EM SEUS RECEPTORES EM COMPARTIMENTOS INTRACELULARES, COMO O RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO

1



Comissão Organizadora do Concurso
Gabinete da Direção
ICB - UFRJ

QUESTÃO 14

↳ PROMOVENDO O AUMENTO DA CONCENTRAÇÃO DE Ca^{2+} INTRA-CELULAR, ATRAVÉS DESSA POSSIBILIDADE.

OS RECEPTORES ACOPLADOS À PROTEÍNA G_s E G_i PROMOVEM ATIVAÇÃO OU ~~ATIVAÇÃO~~ ^{INIBIÇÃO} DA ADENILATO CICLASE (AC), O QUE LEVA AO AUMENTO OU REDUÇÃO DO AMPc, RESPECTIVAMENTE. AINDA ASSIM, O AUMENTO DE AMPc INTRA-CELULAR PROMOVE A ATIVAÇÃO DE PKA, ENQUANTO A REDUÇÃO DE AMPc INIBE A PKA.

OS RECEPTORES ACOPLADOS À PROTEÍNA $G_{12/13}$ PROMOVE A ATIVAÇÃO DE RHOA, UMA PROTEÍNA, DA SUPERFAMÍLIA RAS, DE BAIXO PESO MOLECULAR, O QUE LEVA A ATIVAÇÃO DA KINASE RHO (ROCK). ESSA VIA DE ATIVAÇÃO É MUITO IMPORTANTE PARA ALTERAÇÃO NA MORFOLOGIA CELULAR, MIGRAÇÃO E ATIVAÇÃO DE DIVERSAS VIAS PARA EXPRESSÃO GÊNICA.

UM CONCEITO IMPORTANTE DENTRO DO ASSUNTO GPCR É O DE ~~AGONISTA~~ AGONISTA ENVULTO (DO INGLÊS "biased agonist"), ONDE UM DETERMINADO AGONISTA AO SE LIGAR NO GPCR PROMOVE UMA ESTABILIZAÇÃO EM UMA DETERMINADA CONFORMAÇÃO QUE FAVORECE A ATIVAÇÃO DE UMA VIA DE SINALIZAÇÃO INTRA-CELULAR EM DETRIMENTO DE OUTRA, DESSE MODO OBTENDO UMA RESPOSTA CELULAR MAIS ESPECÍFICA.

A SINALIZAÇÃO GPCR DE TRANSDUÇÃO DE SINAL TAMBÉM PODE SER DESENCADEADA PELA ANCORAMENTO DE β -ARRESTINA, ENVOLVIDO NA DESENSIBILIZAÇÃO DO GPCR. BASICAMENTE, A ATIVAÇÃO CONTÍNUA DE ALGUNS RECEPTORES GPCR LEVA AO AUMENTO INTRA-CELULAR DE KINASES COMO PKA E PKC QUE FOSFORILAM E ATIVAM KINASES DO RECEPTOR GPCR (GRKS), QUE POR SUA VEZ, FOSFORILA RESÍDUOS INTRA-CELULARES DE SERINA OU THREONINA DO GPCR, O QUE SINALIZA PARA O ANCORAMENTO E INTERNALIZAÇÃO DO GPCR DEPENDENTE DAS β ARRESTINA 1 OU β ARRESTINA 2. EM SEQUÊNCIA, O RECEPTOR PODE SER O RECICLADO PARA A MEMBRANA OU DEGRADADO POR LISSOSOMAS. ESSA É UMA IMPORTANTE VIA PARA FREIAR A ATIVAÇÃO DE GPCRS, OBSERVADO POR EXEMPLO NO MECANISMO DE AÇÃO DE ALGUNS FÁRMACOS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO-TRANSMISSÍVEIS (DCNT) COMO CARVEDILOL, DING J-7 E INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS).

OS RECEPTORES DE TIPO KINASE (OU KINASE) QUANDO ATIVADOS SOFREM DIMERIZAÇÃO E FAVORECE A AUTOFOSFORILAÇÃO DE RESÍDUOS INTRA-CELULARES PARA LEVAR A UMA SÉRIE DE RESPOSTAS INTRA-CELULARES DESENCADEANDO UMA COMPLEXA CASCATA DE SINALIZAÇÃO. ESTÃO MUITO ENVOLVIDOS COM CRESCIMENTO E PROLIFERAÇÃO CELULAR POR MEIO DA INDUÇÃO DE FATORES ANGIOGÊNICOS, COMO POR EXEMPLO O FATOR DE CRESCIMENTO DO ENDOTÉLIO VASCULAR (VEGF), FATOR DE CRESCIMENTO DE FIBROBLASTO (FGF), ETC. OUTRO EXEMPLO É O RECEPTOR DE INSULINA, SENDO ALVO TERAPÊUTICO NA INSULINO TERAPIA PARA O TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS DO TIPO 2 (OUTRA IMPORTANTE DCNT).

QUESTÃO (4)

OS CANAIS IÔNICOS, TAMBÉM CHAMADOS DE IONOTRÓPICOS, SÃO RECEPTORES QUE QUANDO ATIVADOS SOFREM UMA MUDANÇA CONFORMACIONAL QUE PERMITE A ABERTURA DO CANAL IÔNICO (PORO), FAZENDO RECEBER O EFLOXO E INFLOXO DE DIFERENTES IONS COMO K^+ , Cl^- , Na^+ e Ca^{2+} .

OS RECEPTORES DE CANAIS IÔNICOS PODEM SER FORMADOS POR DIFERENTES SUBUNIDADES E QUANTIDADE PARA FORMAÇÃO DO PORO. POR EXEMPLO, CANAIS IÔNICOS TRIPLETES (FORMADO POR 3 SUBUNIDADES) COMO É O CASO DE RECEPTORES PURINÉRGICOS DA FAMÍLIA P2X, COMO O P2X7, IMPORTANTE PARA ATIVAÇÃO DE COMPLEXOS PROTEICOS INTRACELULARES, CHAMADOS DE INFAMASSOMA, NA RESPOSTA IMUNE INATA; COMO EXEMPLO DE CANAIS IÔNICOS PENTÁMEROS (5 SUBUNIDADES) OS CANAIS IÔNICOS ATIVADOS POR GABA, PRINCIPAL NEUROTRANSMISSOR INIBITÓRIO SENDO ALVO DE DCNT COMO A CLASSE DE BENZODIAZEPÍNICOS PARA TRANSTORNOS DE ANSIEDADE. OS RECEPTORES DE CANAIS IÔNICOS SÃO MUITO IMPORTANTES PARA A EXCITABILIDADE DA CÉLULA, PROMOVENDO FLUTUAÇÕES NO POTENCIAL DE MEMBRANA ATRAVÉS DA HIPERPOLARIZAÇÃO DA CÉLULA COM O EFLOXO DE K^+ E A DESPOLARIZAÇÃO DA CÉLULA ATRAVÉS DO INFLOXO DE Na^+ e Ca^{2+} , O QUE LEVA A ATIVAÇÃO SUBSEQUENTE DE CANAIS DEPENDENTE DE VOLTAGEM.

* POTENCIAIS DE INOVAÇÃO: LONTE CENHO AS DIFERENTES VIAS DE TRANSDUÇÃO DE SINAL DOS RECEPTORES FARMACOLÓGICOS E QUE EM MUITAS PATOLOGIAS DAS DCNT ENVOLVEM A REGULAÇÃO POSITIVA OU NEGATIVA DESSAS VIAS DE SINALIZAÇÃO ALGUNS AVANÇOS IMPORTANTES NA IDENTIFICAÇÃO DE NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS PARA PESQUISA TRANSLACIONAL. POREMOS CITAR ALGUNS EXEMPLOS, COMO:

• FASUDIL → ESTÁ EM FASE PRÉ-CLÍNICA. É UM INIBIDOR SELETIVO DA KINASE DE RHO SENDO TESTADO PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER, ONDE A PATOGÊNESE INCLUI NEURODEGENERAÇÃO E NEUROINFLAMAÇÃO DEVIDENTE DA FORMAÇÃO DE PLACAS SENIS COMPÓSITAS DE ACÚMULO DA DEPOSIÇÃO DE β AMILOIDE E HIPERFOSFORILAÇÃO DA PROTEÍNA TAU. FASUDIL TEM MOSTRADO EM MODELO DE RATO REDUÇÃO DA APOPTOSE NEURONAL NO HIPÓCAMPO, REDUÇÃO DA NEUROINFLAMAÇÃO ATRAVÉS DA REDUÇÃO DE CITOCINAS PRO-INFLAMATÓRIAS ($IL-1\beta$ e TNF α) E REDUÇÃO DO DEPÓSITO DE β AMILOIDE.

• GALLÉN → ESTÁ EM FASE PRÉ-CLÍNICA. É UM INIBIDOR DA SUBUNIDADE β DO GPCR QUE FAZ SINALIZAÇÃO COM GPCR-2. ESTÁ SENDO TESTADO PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES, COMO A ISQUEMIA CEREBRAL. GPCR-2 É RESPONSÁVEL PELA DESSENSIBILIZAÇÃO DE RECEPTORES β -ADRENÉRGICOS EM CARIÓTIPO E É CONSIDERADO UM FATOR DE RISCO PARA A PROGRESSÃO DA DOENÇA ENDOCRINA NA REDUÇÃO DO NO (ÓXIDO NÍTRICO) E AUMENTO DE ROS (ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO). GALLÉN TEM MOSTRADO EFEITO CARDIO-PROTECTOR.

QUESTÃO (4):

↳ • OUTRO EXEMPLO, RECENTEMENTE APROVADO, É O SORAFENIB PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER RENAL. É INIBIDOR DA KINASE ~~DA~~ VEGF, IMPORTANTE PARA O CRESCIMENTO TUMORAL E ANGIOGÊNESE, NO MICROAMBIENTE TUMORAL, RESPONSÁVEL PELA FORMAÇÃO DE NOVOS VASOS SANGÜÍNEOS PARA SUPLENTO DE O_2 E NUTRIENTES, ALÉM DE ESTIMULAR PROLIFERAÇÃO CELULAR.

4

QUESTÃO (3)

OS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS SÃO EXTREMAMENTE IMPORTANTES NAS FASES PRÉ-CLÍNICAS E CLÍNICAS DURANTE A PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS POR ANALISAR PARÂMETROS QUE IRÃO DESCRVER A SEGURANÇA DOS FÁRMACOS E EFICÁCIA DOS FÁRMACOS.

ASSIM COMO NA PESQUISA TRANSLACIONAL, UMA VEZ QUE FÁRMACOS DE BAIXO PERFIL FARMACOCINÉTICO NÃO CONSEGUIRÁ AVANÇAR NAS PRÓXIMAS ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO CLÍNICO. DE FATO, UMA GRANDE PARTE DE ESTUDOS CLÍNICOS PRECISAM SER INTERROMPIDOS RECURRENTE DESSA LIMITAÇÃO.

DE UMA FORMA MAIS SIMPLÉRIA, A FARMACOCINÉTICA (PK) DESCRVE O QUE O ORGANISMO FAZ COM O FÁRMACO QUANDO ENTRE OS PROCESSOS DE ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO, EXCREÇÃO (ADME).

A ABSORÇÃO PODE SER DEFINIDA COMO A PASSAGEM DO FÁRMACO A PARTIR DO SEU LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO (ADM) ATÉ ALCANÇAR O COMPARTIMENTO CENTRAL (CORRENTE SANGÜÍNEA). O PROCESSO DE ABSORÇÃO DO FÁRMACO VAI DEPENDER DE VÁRIOS FATORES COMO: GRAU DE IONIZAÇÃO, PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO, ESVAZIAMENTO GÁSTRICO, ÁREA DE SUPERFÍCIE DE CONTATO, COEFICIENTE DE PARTIÇÃO ÓLEO/ÁGUA, LISSOLUBILIDADE, ~~etc~~ INTERAÇÃO ALIMENTAR E MEDICAMENTOSA, MECANISMO DE EFLEXO DA Glicoproteína P, etc.

A MAIORIA DOS FÁRMACOS É ABSORVIDA POR DIFUSÃO PASSIVA, ONDE O FÁRMACO SERÁ ABSORVIDO DE ACORDO COM O GRADIENTE DE CONCENTRAÇÃO E O GRAU DE IONIZAÇÃO. A MAIORIA DOS FÁRMACOS SÃO ÁCIDO E BASE FRACAS E O ESTADO DE IONIZAÇÃO SERÁ DEPENDENTE DO PH DO MEIO, SEGUINDO A EQUAÇÃO DE HENDERSON-HASSELBALCH:

$$\text{Para ácidos fracos: } \text{pH} = \text{pK}_a + \log \left(\frac{[A^-]}{[AH]} \right)$$

$$\text{Para bases fracos: } \text{pH} = \text{pK}_a + \log \left(\frac{[BH^+]}{[B]} \right)$$

ONDE O pK_a DO FÁRMACO REPRESENTA UMA CONSTANTE DE DISSOCIAÇÃO E O VALOR DE pK_a DESCRVE O PH NO QUAL O FÁRMACO ESTARÁ 50% NA FORMA IONIZADA E 50% NA FORMA NÃO IONIZADA, QUE É IGUAL AO ESTADO DE EQUILÍBRIO.

CONSIDERANDO A VIA TRANSCELULAR, O FÁRMACO PRECISA APRESENTAR CERTO GRAU DE LIPOFILIDADE PARA ATRAVESSAR A BICAMADA LIPIDÍFICA DA MEMBRANA CELULAR E ESTAR NA FORMA NÃO IONIZADA. CONSIDERANDO A VIA DE ADM MAIS CONVENIENTE, SEGURA E ÚNICA, QUE É A VIA ORAL (VO), A ABSORÇÃO SE DÁ MAJORITARIAMENTE POR REDE ESPECIALIZADA NAS MICROVILOSIDADES DO EPITÉLIO INTESTINAL, DEVIDO MAIOR SUPERFÍCIE DE CONTATO.

UM FATOR CLÍNICO DEPENDENTE DESSE PROCESSO PODE IMPORTANTE PARA

QUESTÃO 3

A TRANSFORMAÇÃO DOS FÁRMACOS É A BIODISPONIBILIDADE (F) QUE VAI ANALISAR A QUANTIDADE DO FÁRMACO ^{ABSORVIDO} ~~ABSORVIDO~~ NO PLASMA SOBRE A QUANTIDADE DO FÁRMACO ADMINISTRADO RECORRENTE DA DOSE, DE FORNTE DA VIA INTRAVENOSA (V.I), NA QUAL O FÁRMACO É ADMINISTRADO DIRETAMENTE NA CORRENTE SANGÜÍNEA, OU SEJA, $F = 100\%$. A VO APRESENTA ALGUMAS LIMITAÇÕES IMPORTANTES, ONDE A BIODISPONIBILIDADE SEMPRE REDUZIDA, OU SEJA, $0 < F < 1$.

O PRINCIPAL MECANISMO QUE IMPACTA NA (F) É O CHAMADO EFEITO DE 1ª PASSAGEM, NO QUAL O METABOLISMO DO FÁRMACO É INICIADO ANTES MESMO DE SER ABSORVIDO ATRAVÉS DA CIRCULAÇÃO ENTERO-HEPÁTICA. EXEMPLO DE FÁRMACO COM BAIXA BIODISPONIBILIDADE É O β -BLOQUEADOR NÃO SELETIVO DE 1ª GERAÇÃO PROPRANOLOL, ALTAMENTE LIPÓFILO. A TAXA DE ABSORÇÃO, OU SEJA, A VELOCIDADE DESSE PROCESSO TAMBÉM É FATOR IMPACTANTE NA (F).

A DISTRIBUIÇÃO DESCREVE O PROCESSO DO FÁRMACO NO COMPARTIMENTO CENTRAL ATÉ O SEU LOCAL DE AÇÃO. A DISTRIBUIÇÃO ESTÁ DIRETAMENTE RELACIONADA COM A PERFUSSÃO E VASULARIZAÇÃO DOS DIFERENTES ÓRGÃOS, SENDO OS MAIS VASCULARIZADOS O RIM, CÉREBRO E FÍGADO. LOGO, O FÁRMACO SEMPRE DISTRIBUIRÁ PRIMARIAMENTE PARA ESSES ÓRGÃOS MENOS VASCULARIZADOS COMO PELE, MÚSCULO VISCERAIS E GORNO, O FÁRMACO QUERERÁ MAIS PARA SER DISTRIBUÍDO. ISSO SEMPRE IMPORTANTE PARA ENTENDER A DEPENDER DO LOCAL DE AÇÃO DO FÁRMACO COMO POR EXEMPLO, O INÍCIO DE AÇÃO DO EFEITO FARMACOLÓGICO.

UM IMPORTANTE PARÂMETRO CLÍNICO DERIVADO DESSE ETAPA É O VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO (Vd). Vd É UM PARÂMETRO TEÓRICO QUE ULTIMA O VALOR DE DISTRIBUIÇÃO APARENTE QUE O FÁRMACO PRECISARIA PARA SER DISTRIBUÍDO NO ORGANISMO, PONENDO ATÉ ULTRAPASSAR VALORES REAIS DO LÍQUIDO NO ORGANISMO, MAS QUE É IMPORTANTE PARA O ESTUDO E ENTENDIMENTO DO FÁRMACO NA DISTRIBUIÇÃO DO ORGANISMO. UM IMPORTANTE ASPECTO NESSE SENTIDO É O GRAU DE LIGANDO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (PRINCIPALMENTE ALBUMINA PARA FÁRMACOS ÁCIDOS E A PROTEÍNA ÁCIDA α_2 PARA LIGAROS COM BOMOS FÁRMACOS BASES). DE MANEIRA GERAL, SE O FÁRMACO OU COMPOSTO A FÁRMACO APRESENTA ALTA LIGANDO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS, SIGNIFICA QUE ELE TERÁ UM BAIXO VALOR DE Vd, ESTANDO MAIS CONCENTRADO NO COMPARTIMENTO CENTRAL DO QUE DISTRIBUÍDO PELO ORGANISMO.

O METABOLISMO DOS FÁRMACOS É IMPORTANTE PARA A ETAPA SUBSEQUENTE DA EXCREÇÃO, SENDO O PROCESSO INICIAL DE ELIMINAÇÃO DO FÁRMACO E PARA LESSAR O EFEITO FARMACOLÓGICO. O METABOLISMO DO FÁRMACO APRESENTA 3 ASPECTOS IMPORTANTES:

• **CINÉTICA DE 1ª ORDEM:** O METABOLISMO DO FÁRMACO ^{EM DOSES TERAPÊUTICAS} É PROPORCIONAL À QUANTIDADE DO FÁRMACO NA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA, OU SEJA, A TAXA DE METABOLISMO É LIVRE.

• **CINÉTICA DE ORDEM ZERO:** É RELACIONADA AO MECANISMO SATURÁVEL DE METABOLIZAÇÃO DO FÁRMACO OU EM CENÁRIOS DE ALTAS DOSES (INTOXICAÇÃO). LOGO,

Questão 3

↳ A QUANTIDADE DO FÁRMACO A SER METABOLIZADO É CONSTANTE, INDEPENDENTE DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA. ESSE CONCEITO É MUITO IMPORTANTE PARA ESTUDOS DE TOXICIDADE, COMO POR EXEMPLO NO FÁRMACO PARACETAMOL (ACETILMINOFENO) ONDE A ADM DE ALTAS DOSES SATURA O MECANISMO CONVENCIONAL DE GLUCONIDAS, GERANDO METABOLITOS TÓXICO E CAUSANDO HEPATOTOXICIDADE.

• SISTEMA DE ENZIMAS INATIVÁVEIS: CONSIDERANDO O PRINCIPAL MECANISMO DE METABOLIZAÇÃO DE FÁRMACOS COMO A FAMÍLIA DE PROTEÍNAS DO CITOCROMO P450 FORMADO POR VÁRIAS ISOFORMAS DAS CYPs HEPÁTICAS QUE PODEM SOFRER INIBIÇÃO OU INIBIÇÃO POR FATORES GENÉTICOS (IMPORTANTE NA TRANSDIAGNÓSTICA NA PESQUISA DE PRECISÃO → AVALIAÇÃO INDIVIDUAL DO FÁRMACO) E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. ALGO, DIVERSAS DOENÇAS DE ALTA COMPLEXIDADE COMO O CASO DAS DCNT A PRESENÇA DE COMORBIDADES E POLIFARMÁCIA IMPACTA DIRETAMENTE NUMA MAIOR OU MENOR METABOLIZAÇÃO DO FÁRMACO, DIMINUINDO OU AUMENTANDO A SUA BIODISPONIBILIDADE, RESPECTIVAMENTE.

CONSIDERANDO QUE A MAIORIA DOS FÁRMACOS APRESENTAM CERTO GRAU DE LIPOFILIDADE, O PRINCIPAL OBJETIVO DO METABOLISMO ^{ou biotransformação} É INSERIR GRUPOS POLARES NA ESTRUTURA QUÍMICA DEIXANDO-A MAIS SOLÚVEL PARA SEGUIR PELA ETAPA DE EXCREÇÃO. COM ISSO, AS REAÇÕES DE FASE I SÃO OXIDAÇÃO E REDUÇÃO PREPARAM O FÁRMACO PARA AS REAÇÕES SUBSEQUENTES DE FASE II, GERALMENTE DEGRADAÇÃO DA CONJUGAÇÃO DO FÁRMACO COM O ÁCIDO GLUCÔNICO.

OS FÁRMACOS PODEM AINDA SER EXCRETADOS INALTERADOS OU NAS PRECISAREM DA FASE I E SEGUIR DIRETAMENTE PARA A FASE II, Acelerando o processo. ALGUNS FÁRMACOS COMO O ~~ANTIAGREGANTE~~ ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIO, ANTAGONISTA IRREVERSÍVEL DO RECEPTOR PURINÉRGICO P2Y₁₂ (ATIVADO POR ADP ENDÓGENO), CLOPIDOGREL, SÃO PRO-FÁRMACOS E NECESSITAM SER ATIVADOS POR REAÇÃO ENZIMÁTICA PARA GERAR O METABOLITO ATIVO E PODER EXERCER O EFEITO TERAPÊUTICO.

A EXCREÇÃO SE DÁ PRINCIPALMENTE POR VIA RENAL, MAS PODEM POR EXEMPLO OCORRER DIRETAMENTE NAS FEZES, COMO É O CASO DA DIGOXINA. O PROCESSO DE EXCREÇÃO É REGULADO POR 3 ETAPAS FUNDAMENTAIS: 1) FILTRAÇÃO GLOMERULAR; 2) SECREÇÃO TUBULAR ATIVA; 3) REABSORÇÃO TUBULAR (PROCESSO PASSIVO); APÓS O PROCESSO DE BIOTRANSFORMAÇÃO DOS FÁRMACOS, ELAS PODEM ALCANÇAR O LÚMEN DO TUBULO RENAL TANTO PELA FILTRAÇÃO GLOMERULAR, COMO PELA SECREÇÃO TUBULAR (MAIOR FORMA PARA A ENTRADA NO TUBULO RENAL DOS FÁRMACOS), QUE É UM TRANSPORTE ATIVO, DIFERENTE CONTRA O GRADIENTE DE CONCENTRAÇÃO DO FÁRMACO ATRAVÉS DE UM CARIÓTIPO. A REABSORÇÃO TUBULAR É IMPORTANTE PARA REABSORÇÃO DE ELETRÓLITOS E H₂O E PARA OS FÁRMACOS O VALOR pH DA URINA E O GRAU DE IONIZAÇÃO TAMÉM SÃO DETERMINANTES. EM UMA URINA MAIS ALCALINA, OS FÁRMACOS MAIS FRACOS ESTARÃO CONSIDERAVELMENTE MAIS IONIZADOS, IMPEDINDO A SUA REABSORÇÃO TUBULAR.

QUESTÃO 8

É CONSEQUENTE QUENTE, AUMENTANDO A EXCREÇÃO DESSES FÁRMACOS. A MESMA LÓGICA APLICA-SE PARA BASES FRACAS, OU SEJA, NA URINA HÁVIA ESPÉCIES MAIS IONIZADAS E SÃO

EXCRETADAS MAIS RÁPIDO

ESSE CONCEITO É IMPORTANTE EM CASOS DE INTERAÇÃO POR FÁRMACOS (ALIAS DA BASE FRACA), ONDE PODEREMOS MANIPULAR A VELOCIDADE DE EXCREÇÃO ATRAVÉS DA ALTERAÇÃO NOS VALORES DE PH DA URINA.

OUTROS PARÂMETROS CLÍNICOS IMPORTANTES SÃO: A QUANTIDADE DO FÁRMACO E O TEMPO DE META-VIA ($t_{1/2}$) QUE DESCREVE O TEMPO NECESSÁRIO PARA O FÁRMACO ALCANÇAR 50% DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA. ESSES PARÂMETROS SÃO IMPORTANTES PARA IMPLEMENTAÇÃO DO REGIME POSOLÓGICO DE ADOÇÃO DO FÁRMACO NOS ENSAIOS CLÍNICOS COM A FINALIDADE DE SE MANTER A CONCENTRAÇÃO DE EQUILÍBRIO DENTRO DA JANELA TERAPÊUTICA.

OUTROS PARÂMETROS IMPORTANTES NOS ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS ATRAVÉS DOS ESTUDOS DE PK É A OBTENÇÃO DO CE_{50} OU DE_{50} (CONCENTRAÇÃO OU DOSE QUE ATINGE 50% DO EFEITO MÁXIMO, RESPECTIVAMENTE); EFICÁCIA: EM ESTUDOS DE CONCENTRAÇÃO RESPOSTA OBTÉM A RESPOSTA MÁXIMA (=100%); OU DOSE RESPOSTA NECESSÁRIA PARA ^{PARA LEVAÇÃO DE} ~~ALCANÇAR~~ 50% DA AMOSTRA - ESTUDOS EM ANIMAIS. *

QUESTÃO 9

DENTRE AS DCNT DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, A DEPRESSÃO E ANSIEDADE SÃO 2 PATOLOGIAS DE ALTA PREVALÊNCIA NA POPULAÇÃO MUNDIAL.

A CLASSE FARMACOLÓGICA DOS INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (S-IT) TEM COMO ALVO FARMACOLÓGICO O TRANSPORTADOR SERT E AVANÇAM OS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS), O QUAL O PROTÓTIPO DA CLASSE É A PEROXETINA. O AVANÇO NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPRESSÃO COM OS ISRS SE DEU DEVIDO AO SEU BAIXO CUSTO E RELATIVA SEGURANÇA EM RELAÇÃO ÀS CLASSES DE INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE (MAO) E ANTIDEPRESSIVOS TRÍCÍCLICOS (ATC) QUE APRESENTAM VASTA GAMA DE EFEITOS ADVERSOS, INTERAÇÃO FARMACOLÓGICA E ALIMENTAR. DISTÚRBIO SEXUAL SÃO EFEITOS ADVERSOS DOS ISRS.

OS ISRS AUMENTAM A NEUROTRANSMISSÃO SEROTONINÉRGICA AO BLOQUEAR O SERT, QUE É RESPONSÁVEL PELA RECAPTAÇÃO PRÉ-SINÁPTICA DA S-IT PARA ESTOQUE VESICULAR. LOGO, O BLOQUEIO DE SERT AUMENTA CONSIDERAVELMENTE O NEUROTRANSMISSOR DE S-IT NA FENDA SINÁPTICA PARA ATUAR EM SEUS RECEPTORES PRÉ- E PÓS-SINÁPTICOS. UM IMPORTANTE FATOR NO MECANISMO DE OUÇO DA CLASSE É A DESSENSIBILIZAÇÃO DE AUTORECEPTORES DE S-IT, O QUE LEVA A UMA LIBERAÇÃO RENOVADA INICIALMENTE DE S-IT POR ESSE MECANISMO DE RETRO ALIMENTAÇÃO NEGATIVA. ALÉM DISSO, ESTUDOS TEM INICIAO O PAPEL DE NEUROTRANSMISSORES COMO A S-IT E NA NEUROGÊNESE, ESTIMULANDO O FATOR NEURONAL DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) ESTIMULANDO SINAPSES E O CRESCIMENTO DOS NEURÔNIOS. ESSAS PROVAÇÕES MAIS TARDIAS SÃO A BASE DA EXPLICAÇÃO PARA A LATÊNCIA DO INÍCIO DE AÇÃO DESSSES FÁRMACOS, ALÉM DA NORMALIZAÇÃO DA RESPOSTA DOS RECEPTORES PRÉ-SINÁPTICOS EXPRESSOS. OUTRA CLASSE IMPORTANTE QUE DEVE SER CITADA SÃO OS INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA (ISRN) QUE ALÉM DE BLOQUEAR SERT TAMBÉM BLOQUEIAM O TRANSPORTADOR DE NORADRENALINA (NET), AUMENTANDO NÃO SÓ A NEUROTRANSMISSÃO SEROTONINÉRGICA, MAS TAMBÉM NORADRENÉRGICA, POTENCIANDO ESSES EFEITOS. OS FÁRMACOS DESSA CLASSE MAIS UTILIZADOS NO CONTEXTO DE DCNT SÃO DULOXETINA E VENLAFAXINA.

UMA CLASSE IMPORTANTE É DOS BENZODIAZEPÍNICOS (BDZ) QUE SÃO MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVO DO RECEPTOR IONOTÁRPICO GABA_A. O GABA É O PRINCIPAL NEUROTRANSMISSOR INIBITÓRIO, POTENCIANDO, DURANTE, A NEUROTRANSMISSÃO GABÉRGICA. O GABA SE LIGA AO RECEPTOR GABA_A EM 2 SÍTIOS PRESENTES ENTRE AS SUBUNIDADES α E β DO CANAL IÔNICO PENTÁMERO (APRESENTA 5 UNIDADES FORMANDO O CANAL IÔNICO). LOGO, QUANDO 2 QUÍMICAS GABA SE LIGAM AO RECEPTOR OCORRE UMA MUDANÇA CONFORMACIONAL, ATIVANDO O RECEPTOR E PERMITINDO O INFLUXO DE Cl^- CAUSANDO HIPERPOLARIZAÇÃO DO NEURÔNIO. SÓ OS BENZODIAZEPÍNICOS SE LIGAM EM OUTRO SÍTIO (ALOSTÉRICO) ENTRE A SUBUNIDADE β E δ DO RECEPTOR GABA_A. ESSA INTERAÇÃO AUMENTA A AFINIDADE DO GABA PELO SEU RECEPTOR, CONSEQUENTEMENTE,

Questão 1

↳ AUMENTANDO A FREQUÊNCIA DE ABERTURA DO CANAL E "DOWNSTREAM" DA VIA DE SINALIZAÇÃO. EXISTEM VÁRIOS FÁRMACOS DA CLASSE INIBIDORES PARA O TRATAMENTO DA ANSIEDADE AGUDA, COMO ALPRATOLOL, DIAZEPAM, DEVIDO AO SEU POTENCIAL DE ABUSO. ESSSES FÁRMACOS APRESENTAM INTERAÇÃO SIGNIFICATIVA COM OUTROS DEPRESSORES DO SNC COMO ALCOOL E OS SEDATIVOS.

PORTANTO, NO TRATAMENTO AGUDO PREFERIRIAO RECOMENDAR-SE INICIAR COM BZO E A CONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO A LONGO PRAZO COM ISRS ou IRSU.

OUTRAS CLASSES FARMACOLÓGICAS ALTERNATIVAS SÃO OS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE NMDA, COMO O CASO DA KETAMINA. A KETAMINA REVER A NEUROTRANSMISSÃO GLUTAMATERICA, ATRAVÉS DO BLOCHEIO DO RECEPTOR NMDA DE GLUTAMATO. GLUTAMATO É O PRINCIPAL NEUROTRANSMISSOR EXCITATÓRIO, COM ISSO, ~~REVER~~ A KETAMINA REVER A EXCITABILIDADE NEURONAL QUE PODE USAR VÁRIOS CÉLULAS DE DIVERSOS NEURÔNIOS, ALÉM DE USAR INFLAMATÓRIO PELA LIBERAÇÃO DE CITOCINAS PRO-INFLAMATÓRIAS. ESSA CASATA DE SINALIZAÇÃO É IMPORTANTE NA PATOGÊNESE DA DEPRESSÃO E ANSIEDADE.

* POTENCIAL DE INOVAÇÃO: O SISTEMA CANNABINOIDE TEM SE ENQUADRO COMO O PRINCIPAL ALVO PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE, COM ALVO NAS 2 PRINCIPAIS ENZIMAS HIDROLÁSES RESPONSÁVEIS PELA REGULAÇÃO DE CANNABINOIDES ENDEÓGENOS, ATUANDO INDETERMINADAMENTE O SISTEMA DE CANNABINOIDES, AUMENTANDO A CONCENTRAÇÃO DOS ENDO CANNABINOIDES PARA DILAR EM RECEPTORES CB_1 E CB_2 .

AS 2 ENZIMAS ALVO SÃO A "MAGL" (do inglês mono acid glycerol lipase) E A "FAAH" (do inglês fat acid amide hydrolase). OS FÁRMACOS QUE ESTÃO SENDO ESTUDADOS COM ABUJO NESSAS ENZIMAS ALVO ESTÃO EM DESENVOLVIMENTO EM ENSAIOS CLÍNICOS, SÃO ELIS:

↳ (ABX) = INIBIDOR DA MAGL QUE TAMBÉM APRESENTA DIFÍCIL NA REGULAÇÃO DA NEUROTRANSMISSÃO GLUTAMATERICA, REDUZINDO A VIA EXCITATÓRIA DO SNC.

↳ (SND) = INIBIDOR DA FAAH QUE TAMBÉM APRESENTOU RESULTADOS PROMISSORES.

* LIMITAÇÕES TERAPÊUTICAS: A COMPLEXIDADE DOS DISTÚRBIOS DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE SÃO DESENVOLVIDOS DE FATORES BIOLÓGICOS, AMBIENTAIS E PSICOLÓGICOS, SENDO UM MODELO DE ESTUDO PRÉ-CLÍNICO BASTANTE DESAFIADOR PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS. MODELOS PARA ESTUDAR A DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO (DRT) É AINDA MAIS DESAFIADOR. SENDO ASSIM, PENSANDO NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS E POTENCIAIS DE INOVAÇÃO, ALGUNS MODELOS ANIMAIS ESTÃO SENDO DESENVOLVIDOS PARA MELHOR TRANSLACIONALIDADE E ESTUDO NO MODELO DE DRT. A MAIORIA DOS MODELOS ATUAIS SÃO GERADOS A PARTIR DE POPULAÇÃO GENÉTICA DE FATORES DE INDUÇÃO DE ESTRESSE, ENTRETANTO,

QUESTÃO 04

O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO ATUAL CONSEGUE DESFAZER A ALTERAÇÃO COMPORTAMENTAL Nesses ANIMAIS EM CERCA DE 50%. DIFICULTANDO O ESTUDO DA DRT.

ALGUNS MODELOS QUE ESTÃO EM DESENVOLVIMENTO SÃO: 1) MODELO DE RATO WISTAR-KIOTO QUE NO MODELO DE INDUÇÃO DE ESTRESSE SE MOSTROU RESISTENTE AO TRATAMENTO COM PRAOXETINA E SERTRALINA, SE MOSTRANDO UM MODELO PROMISSOR; 2) MODELO COM DIETA "High Fat" (DE ALTO TEOR DE GORDURA) TAMBÉM COM INDUTORES DE ESTRESSE SE MOSTROU RESISTENTE AO TRATAMENTO ATUAL; 3) MODELO COM INJEÇÃO E SUPEREXPRESSÃO DE IL-6 NA PRESENÇA DE INDUTORES DE ESTRESSE QUE TAMBÉM MOSTROU RESPOSTA REDUZIDA AO TRATAMENTO ATUAL;

ESSES MODELOS SÃO UM PASSO IMPORTANTE PARA A PESQUISA DE NOVOS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS, ESPECIALMENTE NA DRT, COMO TAMBÉM NO MELHOR ENTENDIMENTO DOS MECANISMOS SUBJACENTES À PATOGÊNESE DA DEPRESSÃO E ANSIEDADE.