



CODIGO DA PROVA:

MC 047/0020



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

Distúrbios de ansiedade e depressão são as principais doenças mentais no mundo, acometendo mais de 15% da população ao menos uma vez na vida. De acordo com dados recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2023), o Brasil é o país número um em tais transtornos. Eles podem ocorrer simultaneamente, sendo um causa de outro ou consequência. Entretanto, o indivíduo pode apresentar apenas um desses transtornos. É necessário um tratamento crônico, sendo que após uma resposta inicial, inicia-se uma fase de manutenção do tratamento que pode durar por 6 meses ou mais. Infelizmente, muitos indivíduos apresentam recidiva após a retirada da medicação que estava sendo utilizada por um ou mais anos.

Alguns medicamentos podem ser utilizados para ambos os transtornos como é o caso dos antidepressivos da classe inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS). Eles inibem os transportadores de recaptação de serotonina (SERT), que iriam remover a serotonina (5-HT) da fenda sináptica de volta para o neurônio pré-sináptico. Esse transporte seria importante para finalizar a neurotransmissão serotoninérgica, pois a 5-HT (como as outras aminas do Sistema Nervoso Central (SNC)) não é degradada na fenda sináptica. Assim, os ISRS promovem um aumento de 5-HT na fenda sináptica e esse neurotransmissor pode se ligar aos seus receptores.

Eles se ligam a receptores dos tipos 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>7</sub> em



Comissão Organizadora do Concurso  
Gabinete da Direção  
ICB - UFRJ

neurônios (o corpo celular destes) no núcleo da raphe e a receptores 5-HT<sub>2A</sub> em outros locais. A ativação de autorreceptores inibitórios inicialmente reduz a liberação de 5-HT (retroalimentação negativa). Entretanto, posteriormente, tais receptores são dessensibilizados por internalização ~~dos~~ receptores metabotrópicos que deveriam estar na membrana citoplasmática e /ou comprometimento de alguma proteína das suas vias de sinalização celulares. Assim, nesse momento posterior ~~com~~ dessensibilização, ocorre aumento dos níveis de 5-HT e esta pode ativar seus receptores, agora em <sup>em</sup> quantidade ~~de~~ adequada. Este fato estaria relacionado com a demora para o início dos efeitos terapêuticos após o início do tratamento com ISRS. (Cerca de 4 semanas). Outra possível explicação seria o tempo necessário para a neurogênese se estabelecer, pois esta envolveria fatores de transcrição e o fator neurotrófico derivado do cérebro (sigla em inglês, BDNF), com estímulo para transcrição gênica e síntese de proteínas. Assim, apenas após algumas semanas ocorre um aprimoramento da arborização dendrítica e melhora da conectividade neuronal, deficitária nos transtornos de ansiedade e de pressão.

Essa demora para o início dos efeitos terapêuticos é uma limitação. Tais medicamentos não podem ser utilizados sozinhos em crises de ansiedade e/ou de pressão. Nestes casos, eles devem ser associados a fármacos que começam a agir mais rapidamente.

Outra limitação terapêutica é a possibilidade de interações medicamentosas. Os ISRS são metabolizados principalmente pelas enzimas CYP2C19, que podem ser induzidas ou inibidas por outros fármacos, alterando as concentrações plasmáticas dos ISRS. No caso da fluoxetina, ela inibe a CYP3A4, uma enzima que metaboliza vários fármacos. Logo, a fluoxetina utilizada concomitantemente com eles promove o aumento de suas concentrações plasmáticas.

A fluoxetina e outros ISRS precisam ser utilizados em doses menores em pacientes idosos ou com comprometimento hepático, pois o metabolismo deles será prejudicado. Por exemplo, no início do tratamento, a fluoxetina geralmente é administrada na dose de 20 mg em adultos saudáveis.



Contudo, aqueles grupos de pacientes mencionados precisam iniciar com dose de 10mg e chegar a uma dose final menor do que a de adultos saudáveis (que costuma ser de até 80mg).

Outra limitação terapêutica são os efeitos adversos promovidos pelos ISRS. O aumento de 5-HT promove sintomas gastrointestinais, como náuseas e diarreia, além de comprometer as funções sexuais, causando anorgasmia e impotência sexual. Tais efeitos reduzem a qualidade de vida do paciente e a adesão ao tratamento.

Outra classe de medicamentos utilizada na ansiedade é a dos benzodiazepínicos (BZPN). Eles são moduladores alostéricos positivos do receptor de ácido-gamaaminobutírico (GABA) do tipo A. O GABA é um neurotransmissor inibitório do SNC e quando ele se liga ao GABA<sub>A</sub>, este receptor ionotrópico se abre permitindo a entrada de íons cloreto. Assim, ocorre hiperpolarização da membrana, inibindo o neurônio. Os BZPN ligam-se em um sítio diferente do GABA no receptor GABA<sub>A</sub> aumentando a frequência de abertura deste canal e, conseqüentemente, a entrada de cloreto e a hiperpolarização.

Dependendo do tipo de subunidades que compõe o GABA<sub>A</sub> e da sua localização ~~no~~ a ativação dele pode promover diferentes efeitos (relaxante muscular, amnésico, anticonvulsivante, hipnótico). Os receptores GABA<sub>A</sub> contendo as subunidades  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ , ou  $\alpha_5$  estão relacionados com o efeito ansiolítico.

Uma limitação terapêutica importante dos BZPN é o desenvolvimento de tolerância farmacodinâmica que ocorre com o uso deles. Assim, é necessário utilizar doses maiores para ter efeitos que eram obtidos com doses menores. Ademais, a retirada abrupta promove síndrome de abstinência grave, com efeitos contrários aos que os BZPN estavam promovendo, podendo haver agitação, insônia e até convulsões. Assim, é necessário reduzir progressivamente as doses.

Outra limitação é a possibilidade de interação com outros depressores do SNC, fármacos ou drogas como o álcool. Nestes casos pode ocorrer depressão respiratória potencialmente fatal.

Os efeitos adversos são outra limitação importan-

te, pois podem promover letargia, sonolência e acidentes ao se manipular máquinas ou dirigir. É necessária atenção redobrada em pacientes idosos pelo risco de quedas.

Esses medicamentos não devem ser utilizados por longos períodos devido a esses riscos e à possibilidade de dependência. Eles seriam úteis em alguns casos de crise aguda de ansiedade, ~~mas o tratamento~~ porque possuem rápido início de ação. Entretanto, para tratamento crônico, outros fármacos devem ser utilizados no lugar deles. Exemplos de BZPN são o diazepam e o clonazepam.

Alguns antagonistas de receptor N-metil D-aspartato (NMDA) podem ser utilizados para tratar a depressão. É o caso da cetamina e do dextrometorfano, sendo este último um primariamente utilizado como antitussígeno por se ligar também a receptores opioides. Ele pode ser utilizado em associação com a bupropiona, um anti-depressivo que atua em receptores 5-HT<sub>2A</sub> e tem início de ação demorado (cerca de 4 semanas).

A vantagem destes antagonistas de NMDA é justamente o início de ação mais rápido. A cetamina ~~foi~~ era utilizada como anestésico geral por via intravenosa e verificou-se seu efeito antidepressivo rápido. Foi desenvolvida uma formulação para administração por via inalatória e ela é então usada inicialmente duas vezes na semana. Posteriormente, a administração de manutenção passa a ser uma vez na semana e pode durar por 9 meses.

Além do custo elevado, ela tem limitações terapêuticas como a possibilidade de desenvolver dependência, necessidade de administração em serviço de saúde pelo risco de comprometimento respiratório e da pressão arterial. O paciente precisa aguardar um tempo após a administração dela neste local com profissionais de saúde. Há também risco de alucinação dissociativa, mesmo ela sendo utilizada em doses menores do que as anestésicas nestes casos para tratar a depressão.

O NMDA é um receptor de glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do SNC. A modulação dele pode influenciar em outros neurotransmissores.

Os psicodélicos como a dietilamina do ácido lisérgico (LSD, sigla em inglês) e a psilocibina atuam em



receptores serotoninérgicos. A ativação serotoninérgica ~~é~~ promovida por ISRS como a fluoxetina, citalopram e sertralina ~~é~~ indireta, como explicada anteriormente. Assim, ela difere do mecanismo dos psicodélicos, mas o efeito final é o mesmo, através da via serotoninérgica que está deficitária na ansiedade e depressão.

Possibilidades de inovação nessa área seria a modulação direta de BDNF ou de outros fatores de transcrição relacionados com sinaptogênese e neurogênese.

Contudo, tratamentos novos precisam ser avaliados cuidadosamente quanto à segurança.

Cabe mencionar que apesar de já serem utilizados há um tempo na clínica, há controvérsias sobre um aumento nos casos de suicídio em pacientes tratados com ISRS. Assim, essa pode ser também uma preocupação no uso de psicodélicos.

### Questão 3

A absorção é fundamental para a ação do fármaco, pois é a primeira etapa farmacocinética (e a administração não é por via intravenosa). Ela consiste na passagem do fármaco através de membranas biológicas do local de administração até a circulação.

Fatores como lipossolubilidade e grau de ionização (no caso de ácidos e bases fracas) são importantes para ~~o fármaco~~ facilitar a absorção (lipofili-  
dade maior e predominância de formas não-ionizadas ~~no~~ do fármaco), atravessando a bicamada fosfolipídica das membranas celulares. Caso contrário, o fármaco precisará ser transportado por transportadores ~~ou~~ através de ensaios in silico e in vitro, pode-se avaliar as características físico-químicas ~~do~~ substâncias ~~que~~ candidatas a novos fármacos, verificando se elas são favoráveis à absorção.

A utilização de ensaios in vitro com células ~~é~~ tem limitação com relação aos organismos vivos, pois as ~~substâncias~~ substâncias podem acessar mais facilmente os alvos, estejam estes nas membranas celulares ou dentro da célula. Assim, para a translacionalidade o uso de tecidos e órgãos é mais vantajoso do que o

de células.

Entretanto, ~~para~~ estes modelos ~~de~~ também possuem limitações ~~para~~ com relação à distribuição do fármaco que ocorreria em organismos vivos. Esta etapa farmacocinética consiste no transporte do fármaco ~~do~~ do sangue para os tecidos, sendo reduzida se ocorrer alta ligação a proteínas plasmáticas ou se um fármaco administrado por via ~~intravenosa~~ ~~intravenosa~~ não tiver boa lipossolubilidade para atravessar membranas. A permeabilidade capilar e perfusão dos tecidos também é importante para propiciar a distribuição.

A passagem por membranas artificiais pode prever como um candidato a fármaco terá maior ou menor distribuição. Além das avaliações ~~in-silico~~ ~~in-silico~~ da interação com proteínas plasmáticas (principalmente a albumina) também são importantes no desenvolvimento de fármacos, pois podem ser fonte de interações medicamentosas. Ademais, no contexto de distribuição, é importante estabelecer se ela é desejada ou não para o SNC, pois pode ser necessária para o efeito terapêutico (no caso de neurofármacos) ou pode promover efeitos adversos neste local.

Já no caso de tratamento de mulheres em idade fértil ou grávidas, a distribuição da substância através da placenta para o feto pode promover aborto, efeitos teratogênicos ou comprometer o desenvolvimento do feto. Conviém mencionar que devido à diferenças entre seres humanos e ~~os~~ animais, sobretudo roedores e ~~os~~ outros não-primatas, as vezes nem mesmo ensaios pré-clínicos ~~in-vivo~~ com estes animais podem prever efeitos deletérios ~~que~~ em seres humanos. Infelizmente, esse foi o caso da Talidomida, um medicamento teratogênico que promoveu ~~em~~ ~~em~~ vários casos de mal-formações no passado e hoje tem seu uso rigorosamente controlado para grávidas não o utilizarem.

Com relação ao metabolismo de fármacos a transformação química deles no organismo, novamente ensaios ~~in-silico~~ ~~in-silico~~ e ~~in-vitro~~ (agora com enzimas isoladas ou preparações microsomais) são importantes no desenvolvimento de fármacos. É necessário determinar quais são as enzimas envolvidas no metabolismo deles. Elas podem



reações de fase I (também chamadas de reações de funcionalização, com introdução ~~de~~ exposição de um grupo funcional), sendo as principais as enzimas do sistema do citocromo P-450 (CYPs) presentes no retículo endoplasmático. ~~Essas~~ Essas reações tendem a aumentar a polaridade ~~de~~ da substância e a inativação dela, mas existem ~~metabólitos~~ ~~que~~ metabólitos ~~de~~ das reações ~~de~~ desse tipo que ainda são ativos ou ~~que~~ elas podem até ser responsáveis pela ativação de substâncias originalmente inativas (como é o caso dos pró-fármacos).

Já as reações de fase II conjugam a substância originalmente administrada ou um metabólito de fase I dela com co-fatores endógenos (principalmente glutationa <sup>ou</sup> ácido glúcurônico). Os metabólitos gerados ~~logo~~ são altamente polares e também tendem a ser inativos, apesar de haver exceções como a morfina  $\beta$ -glicuronídeo, ~~que é um metabólito de fase II da morfina que é ativo.~~ ~~que~~ ~~um~~ ~~metabólito~~ ~~de~~ ~~fase~~ ~~II~~ ~~da~~ ~~morfina~~ ~~que~~ ~~é~~ ~~ativo~~.

O metabolismo é uma fase farmacocinética muito importante no contexto de desenvolvimento de fármacos porque pode haver a geração de substâncias tóxicas (metabólitos) ou pode gerar metabólitos até mais ativos. Ademais, o metabolismo pré-sistêmico que ocorre principalmente no fígado, mas também no intestino no caso de administração oral, pode limitar o efeito terapêutico de uma substância que ~~era~~ ~~teve~~ ~~uma~~ ~~boa~~ atividade farmacológica.

Assim, pode ser necessário ajustar a dose ou administrar por outras vias que evitam ~~este~~ ~~o~~ ~~metabolismo~~ ~~pré~~ ~~sistêmico~~ ~~de~~ ~~ela~~ ~~→~~ o chamado efeito de primeira passagem.

O estudo do metabolismo é importante também devido ao risco de interações medicamentosas e alimentares. Isso ocorre porque as substâncias podem induzir ou inibir enzimas metabólicas alterando ~~o~~ ~~metabolismo~~ ~~de~~ ~~fármacos~~ ~~utilizados~~ ~~concomitantemente~~.

É importante considerar também a excreção dos fármacos e metabólitos. Ela é principalmente renal para a maioria dos casos. É importante considerar a função renal (além de hepática) dos pa-

cientes com doenças crônicas não-transmissíveis, pois ela pode estar comprometida. Assim, haverá alteração em parâmetros como tempo de meia-vida (aumentará) podendo provocar intoxicações.

Avaliação de amostras clínicas de animais e pessoas (sangue e urina) são importantes para determinar a ~~extensão~~ extensão e velocidade de absorção caracterizadas pelo área sob a curva no gráfico de concentração plasmática em função do tempo. A comparação com o valor obtido por via IV demonstra a biodisponibilidade do fármaco e nos dá a posologia ajustada de dose necessária.

Questão 4.



~~Outros~~ Um tipo de alvo presente nas membranas celulares ~~o~~ <sup>1o</sup> receptores acoplados a proteína G, também chamados de metabotrópicos ~~são~~ os principais alvos ~~de fármacos~~ da maioria dos fármacos, a ativação deles promove ~~o~~ a troca de GDP por GTP na subunidade  $\alpha$  da proteína G. Isso promove uma mudança conformacional, fazendo tal subunidade se separar das outras  $\beta$  e  $\gamma$ . Estes podem modular canais de  $K^+$  e  $Ca^{2+}$  e proteína cinase C. Já a subunidade  $\alpha$  pode modular diferentes enzimas efetoras. Se ela for do tipo  $\alpha_q$  ela ativa fosfolipase C (PLC) ~~(PLC)~~. Se ela for  $\alpha_s$  ativa adenilato ciclase (AC) e se for  $\alpha_i$  inibe esta mesma enzima.

Essas enzimas geram segundo mensageiros. No caso da AC, é a adenosina monofosfato cíclico (AMPc) que ativa a fosfolipase  $A_2$  (PLA<sub>2</sub>). ~~esta~~ <sup>esta</sup> enzima ~~ativa~~ <sup>ativa</sup> fosfolípidos de membrana gerando diacilglicerol e PIP<sub>2</sub> e depois, inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>). O IP<sub>3</sub> possui receptor no retículo sarcoplasmático e ao ativá-lo, libera o cálcio estocado, aumentando os níveis de cálcio disponíveis no citosol que pode ativar ~~proteína~~ <sup>proteína</sup> cinase A (PKA). Toda essa sinalização é estimulada por receptores ~~do tipo~~ acoplados à proteína G e inibida pelos G<sub>i</sub>.

~~Se a ativação de PKA~~  
Além dessa sinalização considerada clássica, esses receptores possuem ~~uma~~ a via da  $\beta$  arrestina, ela foi inicialmente conhecida apenas por promover a dessensibilização ~~dos~~ <sup>de</sup> outros receptores ~~por~~ <sup>por</sup> ~~este~~ <sup>este</sup>. Posteriormente, descobriu-se que ela está relacionada com ~~a~~ via de sinalização intracelular independente de proteína G.

no desenvolvimento de fármacos, pode-se ter moduladores de enzimas ~~das~~ <sup>das</sup> vias de sinalização ou que influenciam nos níveis de segundos mensageiros, além de ligantes extracelulares agonistas ou antagonistas desse tipo de receptor.

Mais recentemente, foi postulada a possível vantagem de ligantes que tenham diferença

na eficácia intrínseca e/ou potência para ~~para~~ <sup>esses</sup> ~~de~~ rias. É a chamada seletividade funcional ou agonismo enviesado. Essa característica poderia ~~ser~~ melhorar eficácia terapêutica e reduzir efeitos adversos em comparação com fármacos já utilizados no tratamento de doenças crônicas não-transmissíveis.

Outro tipo de receptor presente na membrana celular é o receptor ionotrópico. Ele é um canal iônico que quando ativado é aberto e permite a passagem de íons. O efeito é ~~mais~~ mais rápido do que o promovido pelos receptores metabotrópicos (escala de milissegundos e não de segundos) porque o receptor é o próprio efetor. Além, não ocorre cascata de amplificação do sinal nem envolvimento de segunda mensageiros.

O efeito dependerá do tipo de íon entrando ou saindo da célula. Um exemplo é o receptor nicotínico de acetilcolina que quando ativado, permite a entrada de  $Na^+$  e a consequente despolarização da membrana. Esses alvos podem ter sua ação bloqueada por antagonistas.

No contexto de pesquisa translacional, o uso de camundongos humanizados expressando receptores humanos é uma maneira de transpor as diferenças entre as espécies, num ~~avaliado~~ modelo mais próximo da fisiologia humana do que células transfectadas.

Os receptores tirosina quinase vem ganhando muito como alvos. Eles ~~podem~~ envolvem JAK/STAT e cinases citosólicas fosforilando e influenciando da transcrição gênica. Além, efeito de mais longo prazo do que os outros. Camundongos transgênicos podem ser usados com aumento ou diminuição do expressão.