

12. Tipos de antagonismo

(antagonismo superável/não superável; competitivo/não competitivo-alostérico)

François Noël, novembro 2019

(revisado pelo Prof. Newton G. Castro, ICB/UFRJ)

1. Introdução

Enquanto que o conceito de antagonismo (“*quando o efeito de um fármaco é diminuído ou abolido pela presença de outro fármaco*”) parece consensual, notamos a existência de diferenças quanto à classificação dos diferentes tipos de antagonismo, encontrada nos livros-texto de Farmacologia, assim como a existência de certos “erros/simplificações”, mesmo em livros de referência como o “Goodman & Gilman”. Desta forma, nos pareceu interessante propor uma classificação que esteja não somente de acordo com a nomenclatura adotada pela IUPHAR (Neubig et al., 2003), mas também clara e prática, pois hierarquizada em dois níveis: um primeiro, descritivo, e um segundo, mecanístico.

2. Classificação

A classificação descrita abaixo se baseia na proposta original de Gaddum de separar os tipos de antagonismo em função da descrição dos seus efeitos, independentemente dos mecanismos moleculares, os quais são geralmente desconhecidos *a priori* o que implica na necessidade de experimentos mais detalhados caso se deseja discriminar os possíveis mecanismos: “*Na ausência do conhecimento preciso dos mecanismos envolvidos é melhor usar termos que não dependem de qualquer teoria, e é por esta razão que o termo “não superável” é usado para descrever antagonismos que não podem ser superados pelo aumento da concentração da substância ativa*” (Gaddum e cols., 1955).

Desta forma, esta proposta separa dois tipos de antagonismo (antagonismo superável e não superável) baseando-se na descrição do efeito da presença do antagonista na curva concentração-efeito do agonista. Depois, num segundo nível, há distinção dos mecanismos moleculares que podem ser responsáveis pelos efeitos observados.

NÍVEL 1: TIPOS DE EFEITOS – Alteração de CE_{50} ou E_{max}

I. Antagonismo superável:

Conceito: A inibição exercida pelo antagonista é vencida quando se aumenta suficientemente a concentração do agonista.

Representação gráfica: Neste caso, observa-se um aumento do CE_{50} do agonista sem modificação do seu efeito máximo ($CE_{50} : \uparrow$ e $E_{max} : \leftrightarrow$).

II. Antagonismo não superável:

Conceito: A inibição exercida pelo antagonista não é vencida mesmo quando se aumenta suficientemente a concentração do agonista.

Representação gráfica: Neste caso, observa-se uma diminuição do efeito máximo do agonista, sem alteração, ou com aumento, do seu CE_{50} ($CE_{50} : \leftrightarrow$ (ou \uparrow) e $E_{max} : \downarrow$).

NÍVEL 2: MECANISMOS MOLECULARES

Antes de entrar nos possíveis mecanismos de ação, vamos definir “Antagonismo competitivo” e “Antagonismo não competitivo”, segundo a IUPHAR (Neubig e cols., 2003).

- ***Antagonismo competitivo.*** Este termo é usado para descrever a situação na qual agonista e antagonista se ligam ao mesmo sítio de reconhecimento, ou em sítios de reconhecimento que apresentam sobreposição, na macromolécula receptora. Neste caso a ligação do antagonista e do agonista é mutualmente exclusiva.

- ***Antagonismo não competitivo.*** Este termo é usado para descrever a situação na qual antagonista e agonista podem se ligar simultaneamente no receptor. Ademais a IUPHAR recomenda que este termo seja restrito a ação de antagonistas que atuam no mesmo receptor do agonista (*para diferenciar do antagonismo indireto, vide 2.2.3.*). Baseado nesta definição, podemos concluir que este termo, mais antigo, seria equivalente ao antagonismo alostérico cuja nomenclatura foi revista mais recentemente em detalhes pela IUPHAR (Christopoulos e cols., 2014) e já comentada em outra matéria deste glossário: (<https://sbfte.org.br/wp-content/uploads/2017/05/8.Alosterismo.pdf>).

2.1. Possíveis mecanismos moleculares geradores de antagonismo superável:

2.1.1. Antagonismo competitivo reversível: neste caso, o antagonista compete com o agonista para o mesmo sítio de ligação, ou se liga em um sítio adjacente que tem sobreposição com o sítio ortostérico, e sua ligação é reversível. Como exemplo, podemos citar o bloqueio do efeito do carbacol em traqueia de rato, exercido pela pirenzepina (Kenakin & Boselli, 1989).

2.1.2. Antagonismo alostérico: modulador alostérico negativo afetando somente a afinidade do agonista. Neste caso, o antagonista se liga a um sítio alostérico do receptor (vide matéria 8 deste glossário sobre alosterismo), tendo efeito (diminuição), somente, sobre a afinidade do agonista. Como exemplo, podemos citar o bloqueio exercido pela galamina sobre efeito de inibição da contratilidade de aurícula de cobaia mediado pela acetilcolina no receptor muscarínico M2 (Keov e cols., 2011).

2.2. Possíveis mecanismos moleculares geradores de antagonismo não superável:

2.2.1. Antagonismo competitivo irreversível: neste caso, o antagonista compete com o agonista para o mesmo sítio de ligação, ou se liga em um sítio adjacente que tem sobreposição com o sítio ortostérico, mas sua ligação é irreversível. Como exemplo, podemos citar o bloqueio do efeito do agonista UK 14,304 ao nível do receptor α_{2A} -adrenérgico, em células CHO transfectadas (Bodenstein e cols., 2005).

NB. Caso houver receptores de reserva, observa-se aumento de CE_{50} sem alteração de E_{max} do agonista em baixas concentrações de antagonista, havendo diminuição de E_{max} somente quando se usa altas concentrações do antagonista (quando não há mais receptores de reserva).

2.2.2. Antagonismo alostérico: modulador alostérico negativo afetando somente a eficácia do agonista. Neste caso, o antagonista se liga a um sítio alostérico do receptor tendo efeito, predominantemente, sobre a eficácia do agonista (diminuição). Como exemplo, podemos citar o efeito do CPCCOEt sobre a hidrólise de fosfoinosítídeo mediada por glutamato (via receptor mGlu1) em células CHO (Litschig e cols., 1999).

NB. É frequente observar o uso do termo “antagonismo não competitivo” no caso de bloqueadores de canal, como no caso da cetamina, um clássico bloqueador de canal que diminui o efeito máximo que o glutamato exerce quando este interage no sítio ortostérico do receptor NMDA.

2.2.3. Antagonismo indireto. Este é um caso particular de antagonismo funcional, quando o antagonista bloqueia a cadeia de eventos entre ocupação dos receptores e produção do efeito. Como exemplo, podemos citar o bloqueio do efeito contraturante da noradrenalina em artéria mesentérica superior de rato (via receptor α_1 -adrenérgico), exercido pela flunarizina, um bloqueador de canal de cálcio (Godfraind, 1983).

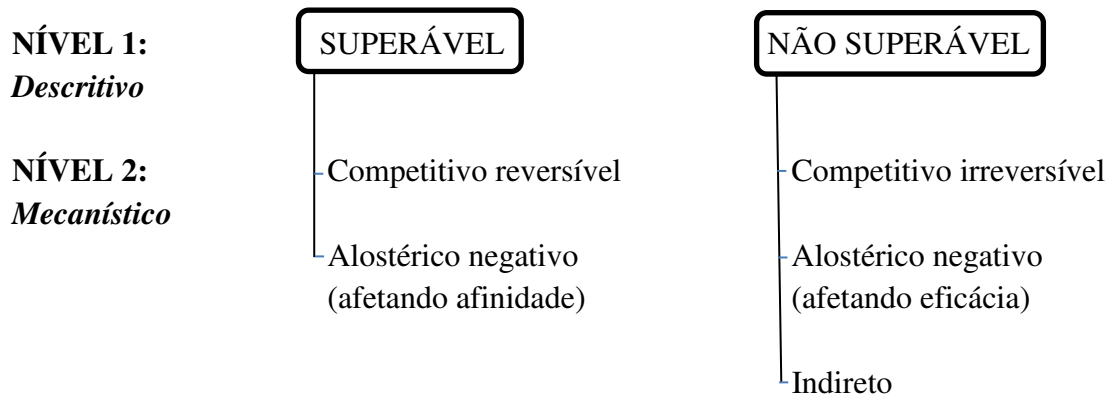
NB. A IUPHAR define o antagonismo como “funcional” quando ele ocorre em sítio celular diferente do receptor ativado pelo agonista. Dentro desta categoria, temos o antagonismo indireto descrito acima e o antagonismo fisiológico, que ocorre quando a ação de um agonista exerce um efeito oposto ao do agonista original como, por exemplo, no caso do efeito vasoconstritor da adrenalina, agonista do receptor α_1 -adrenérgico, que se opõe ao efeito vasodilatador da histamina, agonista do receptor H_1 .

3. Inconsistências encontradas em livros texto de referência

Na 13ª edição do Goodman & Gilman, há várias simplificações que induzem a interpretações errôneas como, por exemplo, na figura 3-4 B, onde é indicado que a ligação pseudoirreversível de um antagonista no sítio ortostérico (antagonismo competitivo irreversível) corresponderia a um “antagonismo não competitivo”, em clara divergência com a determinação da IUPHAR (Neubig e cols., 2003). Notem que esta confusão se deve, talvez, à terminologia usada em cinética enzimática onde uma diminuição do V_{max} da enzima sem alteração do seu K_m caracteriza uma inibição “não competitiva”.

Da mesma forma, na figura 3-4 C, é mostrado que um inibidor alostérico diminuiria o efeito máximo do antagonista, o que não ocorre necessariamente, podendo haver somente diminuição de potência do agonista (até mais comum), ou somente diminuição do efeito máximo do agonista (vide matéria 8 deste glossário e a revisão da IUPHAR: Christopoulos e cols., 2014).

4. Árvore proposta para classificação de antagonistas, baseada na hierarquização em dois níveis proposta nesta matéria



Referências:

Bodenstein J., Venter D.P. & Brink C.B. Phenoxybenzamine and Benextramine, but Not 4-Diphenylacetoxy-N-[2-chloroethyl]piperidine Hydrochloride, Display Irreversible Noncompetitive Antagonism at G Protein-Coupled Receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 314:891–905, 2005. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.083568>

1. Christopoulos A. et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XC. Multisite Pharmacology: Recommendations for the Nomenclature of Receptor Allostereism and Allosteric Ligands. *Pharmacol. Rev.* 66:918-947, 2014. <https://doi.org/10.1124/pr.114.008862>.

2. Gaddum J.H., Hameed K.A., Hathaway D.E. & Stephens F.F. Quantitative studies on antagonists for 5-hydroxytryptamine. *Q. J. Exp. Physiol.* 40:49–74, 1955. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1955.sp001097>

3. Goodman & Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics, 13th edition, 2018, McGraw-Hill Education.

4. Godfraind T. & Dieu D. The inhibition by flunarizine of norepinephrine-evoked contraction and calcium influx of rat aorta and mesenteric arteries. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 217:510-515, 1981.

5. Kenakin TP & Boselli C. Pharmacologic discrimination between receptor heterogeneity and allosteric interaction: resultant analysis of gallamine and pirenzepine antagonism of muscarinic responses in rat trachea. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 250:944-952, 1989.

6. Keov P., Sexton P.M., Christopoulos A. Allosteric modulation of G protein-coupled receptors: A pharmacological perspective. *Neuropharmacol.* 60: 24-35, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.07.010>

7. Litschig, S. *et al.* CPCCOEt, a noncompetitive metabotropic glutamate receptor 1 antagonist, inhibits receptor signaling without affecting glutamate binding. *Mol. Pharmacol.* 55:453–461, 1999.
8. Neubig R.R., Spedding M., Kenakin T. & Christopoulos A. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on Terms and Symbols in Quantitative Pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 55: 597–606, 2003. <https://doi.org/10.1124/pr.55.4.4>