

15. Coefficiente de Hill e relação “Concentração-Efeito”

F. Noël, janeiro 2020

Nos casos “normais” de reações bimoleculares no equilíbrio, precisa-se aumentar a concentração do fármaco em cem vezes (duas unidades logarítmicas) para que o seu efeito passe de 10% a 90% do efeito máximo. Esta regra geral se aplica a qualquer tipo de efeito que esteja sendo avaliado, quer seja um efeito medido ao nível de resposta de um órgão isolado, produção de segundo mensageiro, inibição de atividade enzimática ou inibição de ligação de um radioligante em um ensaio de competição, como previsto pela equação simples de Langmuir-Hill, amplamente discutida nos livros-texto de Farmacologia.

Em certos casos, porém, as curvas log concentração-efeito podem ter uma inclinação diferente do esperado, o que é percebido pelo fato do efeito do fármaco ocorrer numa faixa de concentração menor ou maior do que o normal (vide acima). Nestes casos onde a inclinação da curva parece atípica, é recomendado usar uma equação mais geral para descrever os resultados, na qual é incluído um parâmetro adicional (coeficiente de Hill) cujo valor determina a inclinação da curva: se menor do que 1, a curva é menos inclinada; se maior do que 1, a curva é mais inclinada do que o normal. Como este aspecto é raramente abordado nos livros-texto de Farmacologia, nos pareceu oportuno discutir a origem, definição e interpretação do coeficiente de Hill tendo em visto seu amplo uso em vários aspectos da pesquisa em Farmacologia, inclusive na triagem de novas substâncias ativas dentro do processo de descoberto de novos fármacos, termo discutido em matéria anterior deste glossário (<https://www.sbftc.org.br/wp-content/uploads/2019/12/14.-DDD.pdf>).

Coefficiente de Hill (n_H): este parâmetro foi introduzido em 1910 por Archibald Hill quando derivou a equação conhecida como equação de Hill (equação logística de 3 parâmetros – vide abaixo), originalmente para descrever a curva sigmoideal de ligação de O_2 à hemoglobina. Com esta equação, Hill se propôs a descrever de forma mais geral a relação entre a concentração de um fármaco e a ligação ao seu receptor, sendo depois utilizada também para analisar qualquer tipo de curva concentração-efeito. É importante salientar que esta equação foi desenvolvida originalmente como uma descrição fenomenológica da ligação de oxigênio à hemoglobina e não se baseia em qualquer princípio mecanístico de ligação, como às vezes extrapolado de forma errada ao se atribuir uma relação entre o valor do coeficiente de Hill e o número de sítios de ligação do fármaco no seu receptor. Esta foi mais uma contribuição para Farmacologia quantitativa deste estudante de matemática que passou a se interessar pelas ciências naturais quando iniciou seus trabalhos de fisiologia sob a supervisão de William Langley, o primeiro a propor a existência de receptores.

$$E = \frac{E_{\max} \cdot [F]^n}{CE_{50}^n + [F]^n} \quad \text{Equação de Hill}$$

Onde: [F] é a concentração do fármaco; E_{\max} é o efeito máximo; n é o coeficiente de Hill (n_H) e CE_{50} = concentração de fármaco necessária para produzir 50% do efeito máximo do fármaco.

Dito isso, vejamos a seguir quais são as situações que podem gerar coeficientes de Hill diferentes de 1:

$n_H < 1$:

- Multiplicidade de enzimas, receptores ou sítios de ligação para os quais um fármaco teria afinidades diferentes;
- Cooperatividade negativa entre diferentes sítios, quer sejam localizados em um mesmo receptor ou em protômeros diferentes (no caso de oligômeros, como dímeros por exemplo).

$n_H > 1$ (menos frequente):

- Cooperatividade positiva entre diferentes sítios;
- Ligação/inibição irreversível;
- Fenômeno inespecífico.

Referências:

Copeland R.A. Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery. A Guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists (2005) John Wiley & Sons, Inc, Publication Hoboken, New Jersey.

Hill A.V. The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves. *J. Physiol. Suppl.* 40:iv-vii, 1910.

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>

Noël F. Ensaios de binding: fundamentos teóricos, aspectos práticos e aplicações no desenvolvimento de fármacos (2017), e-book. François Germain Noël – Rio de Janeiro. ISBN 978-85-923439-0-3.
https://www.sbfte.org.br/wp-content/uploads/2019/01/LIVRO_INTEIRO_SBFTE_3.pdf