

FARMACODINÂMICA:

Interação Fármaco-receptor



Prof. Dr. André Mueller
UFMT, Campus de Sinop
2021

Apoio:
Universidade Federal de Mato Grosso



ASCLEPIUS (Asclépio):

✓ relacionados:

- Hygieia (deusa da limpeza);
- Panacea (deusa do remédio universal);

✓ Pharmakón: sangue da medusa (curava e matava);

✓ *Star of life* ↗



Fonte: <https://www.ancient.eu/Asclepius/>



Fonte:
<http://www.greekmedicine.net/mythology/asclepius.html>

Histórico

Farmacologia: ~150 anos

Contém as ferramentas e métodos para converter "dados descritivos"¹ em "dados preditivos" que podem ser usados para prever a atividade de um fármaco em todos os sistemas orgânicos, incluindo a terapêutica.

¹Dados que caracterizam a atividade de um fármaco em um sistema específico.

FONTE: Kenakin, T. **A Pharmacology Primer**. 4. ed. Elsevier, 2014



Paul Ehrlich
(1854 – 1915)
Univ. de Leipzig



The Nobel Prize in
Physiology or Medicine 1908

*“Corpora non
agunt nisi fixata”*



John Newport Langley
(1852 - 1926)
Univ. de Cambridge



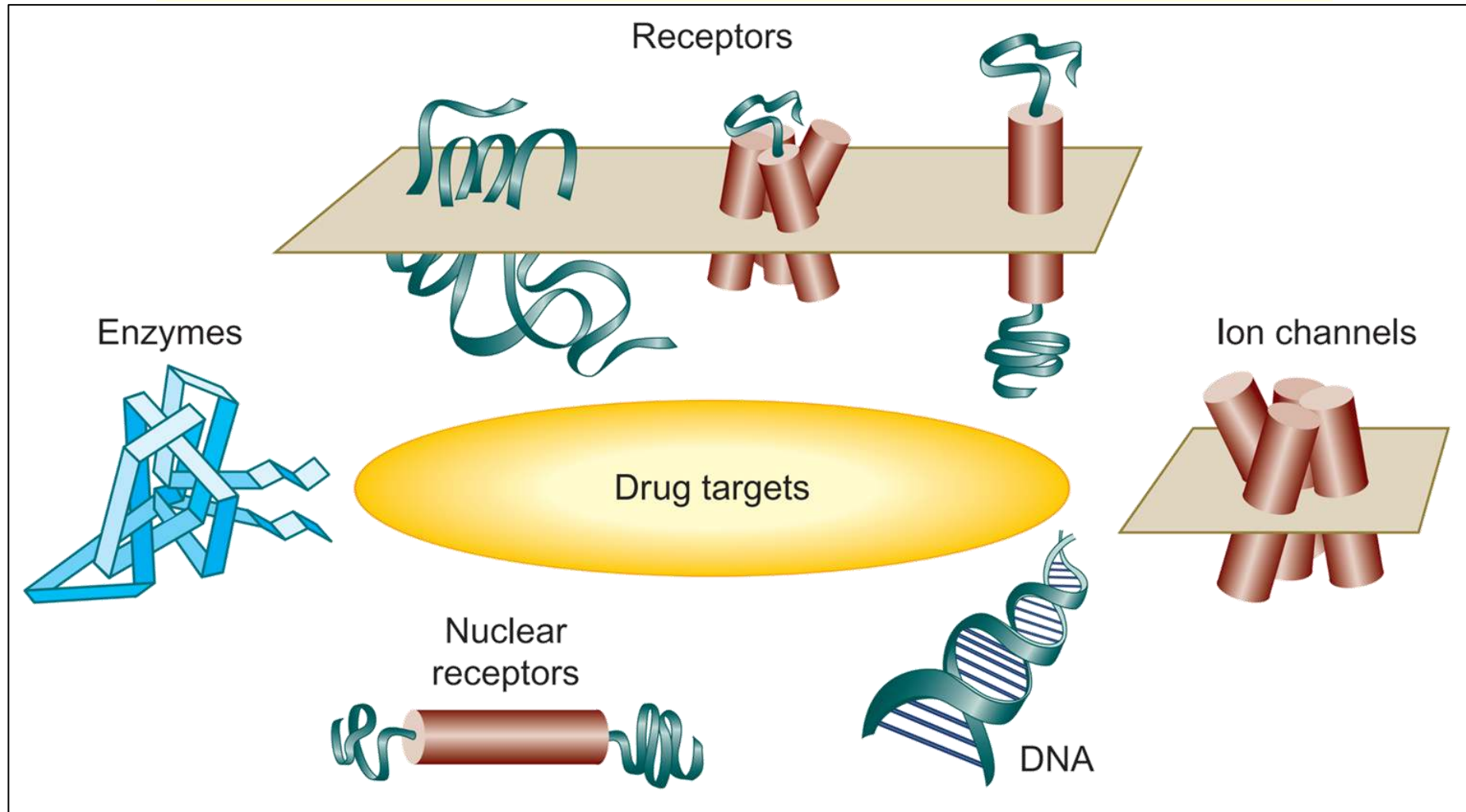
Alfred Joseph Clark
(1885 – 1941)
- King's College e
- University College (Londres).
- University of Edinburgh
(Edimburgo)



Teoria moderna de Receptor

FARMACODINÂMICA

- ✓ É o estudo da interação da molécula do fármaco com o alvo biológico.
- ✓ **Como** os fármacos desencadeiam efeitos no organismo?
 - ↳ Mecanismos gerais de ação



Fonte: Kenakin, T. A
Pharmacology Primer. 4.
ed. Elsevier, 2014. Fig. 1-8.

Conceitos farmacodinâmicos

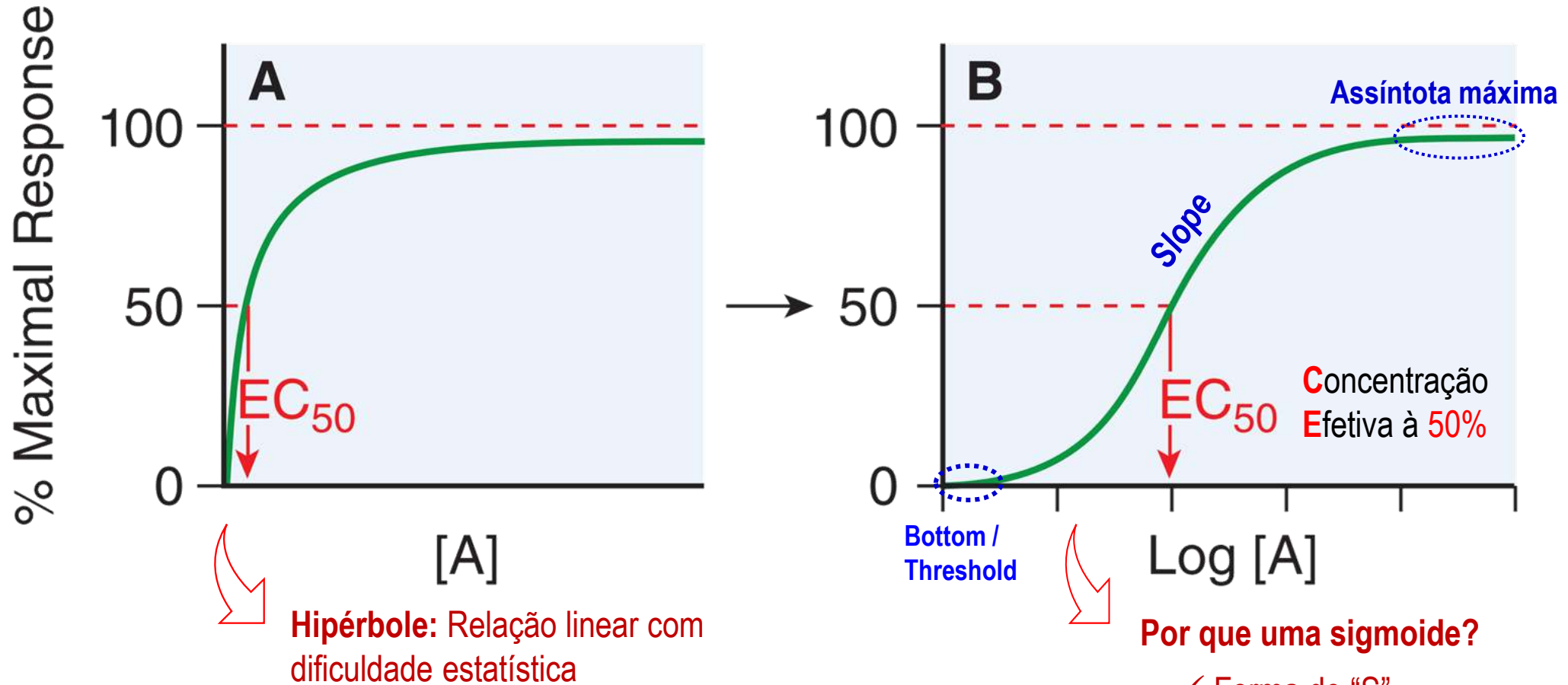
➤ **Agonista:** é um fármaco que possui afinidade por um receptor particular e causa uma modificação no receptor que resulta em um efeito observável.



Tendência do fármaco se associar a um tipo particular de receptor.

A força de atração de um fármaco por um alvo biológico é definida como *afinidade*.

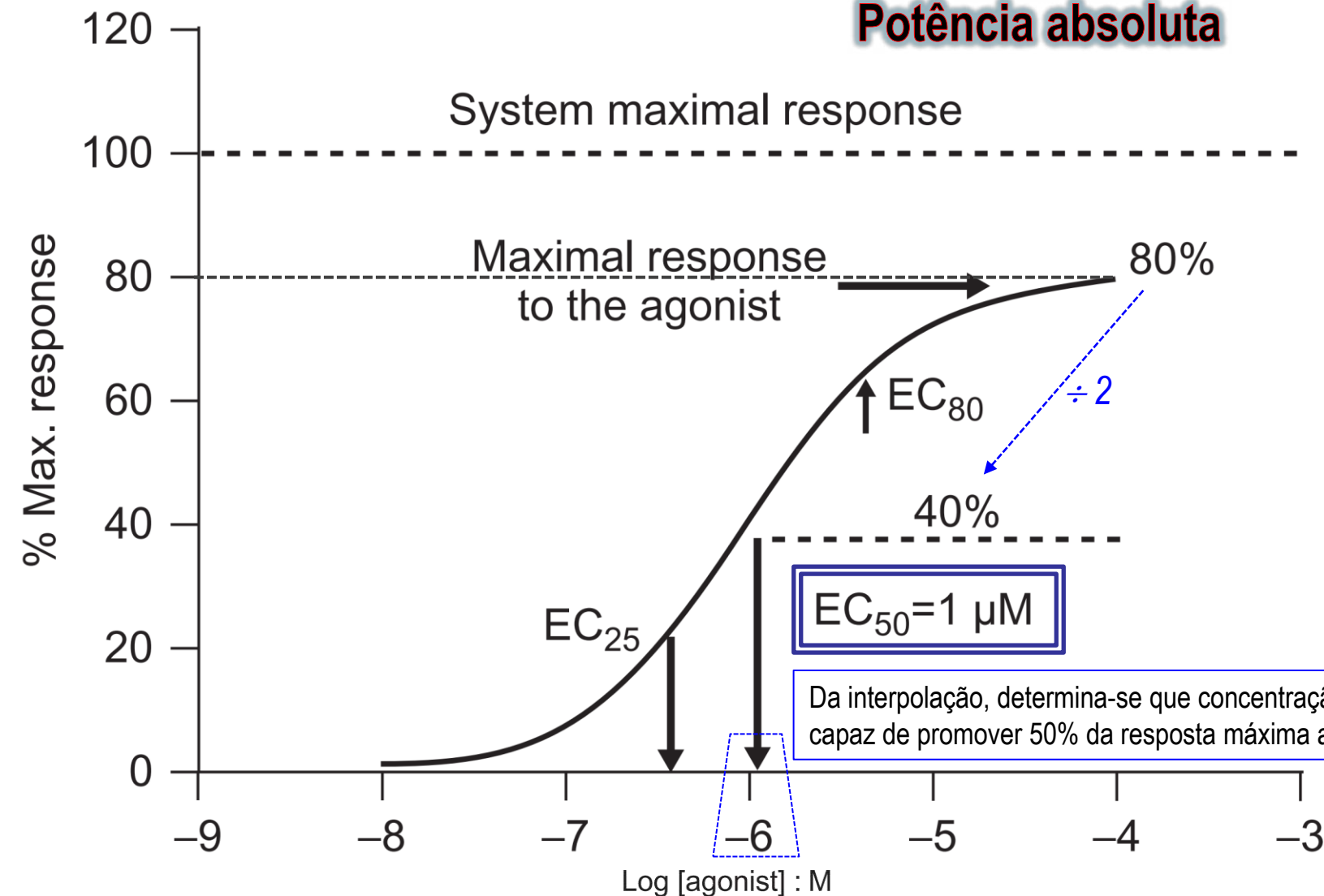
Potência absoluta



Potência (absoluta): concentração (usualmente molar) de um fármaco que é capaz de produzir um efeito definido. Frequentemente é expressa como EC_{50} (ou CE_{50} em Português) ou pEC_{50} (antigamente expresso como pD_2). No gráfico, envolve a posição/deslocamento da Curva Concentração-Resposta (CCR) ao longo do eixo X (conforme concentração logarítmica do fármaco). $E_{máx}$: resposta máxima que pode ser produzida em um dado sistema.

FONTE: BRUNTON, L.; HILAL-DANDAN, R. ; KNOLLMAN, B. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. Fig. 3-2.

Potência absoluta



Qual a pEC₅₀ , a EC₅₀?

Qual a pEC₂₅ e a EC₂₅?

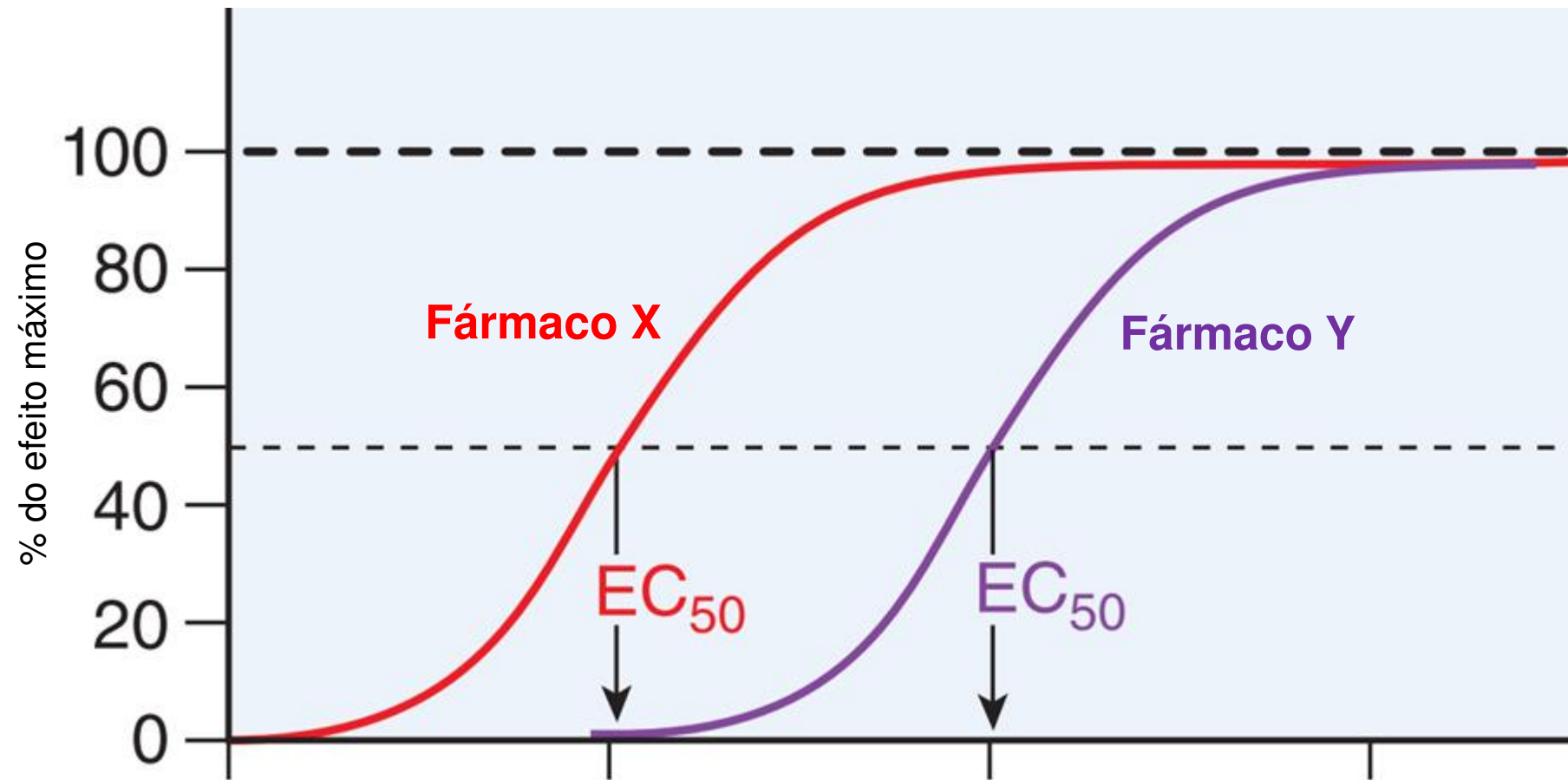
Qual o E_{max}?

Fonte: Kenakin, T. A Pharmacology Primer. 4. ed. Elsevier, 2014. Fig. 1-18.

-9	-8,5	-8	-7,5	-7	-6,5	-6	-5,5	-5	-4,5	-4	-3,5	-3
10 ⁻⁹ M	3 x 10 ⁻⁹ M	10 ⁻⁸ M	3 x 10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁷ M	3 x 10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁶ M	3 x 10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁵ M	3 x 10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁴ M	3 x 10 ⁻⁴ M	10 ⁻³ M
1 nM	3 nM	10 nM	30 nM	100 nM	300 nM	1 μM	3 μM	10 μM	30 μM	100 μM	300 μM	1 mM
ou 0,1 μM						ou 1000 nM					ou 1000 μM	

Potência relativa

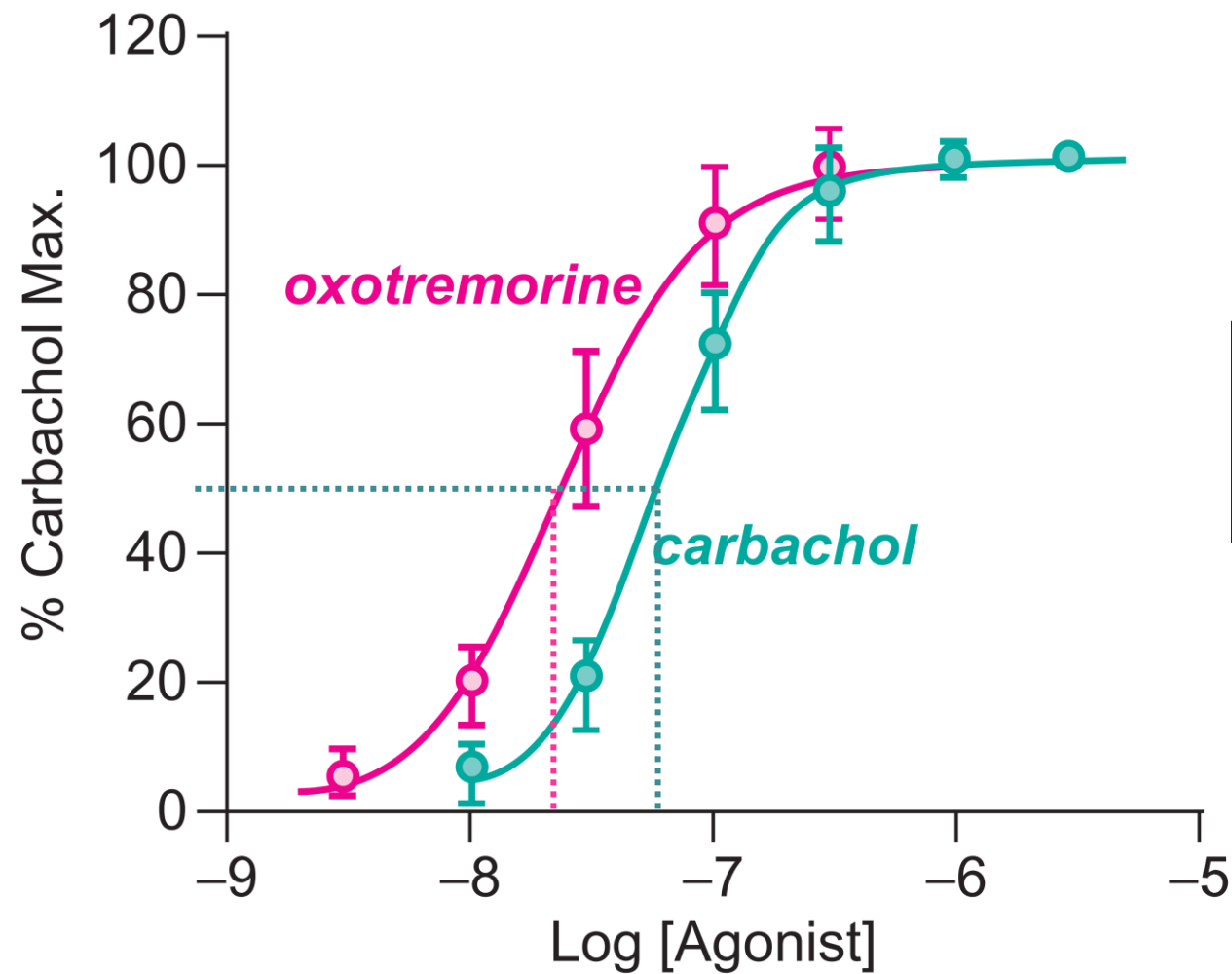
Termo relativo para comparar dois fármacos



Qual fármaco é mais potente?

Se cada marca na abscissa representa 2 casas logarítmicas, **qual a razão entre as potências?**

CCRs para os agonistas os muscarínicos oxotremorina e carbacol em íleo da cobaia



A oxotremorina é três vezes mais potente do que o carbacol.
Por quê?

Conceitos farmacodinâmicos

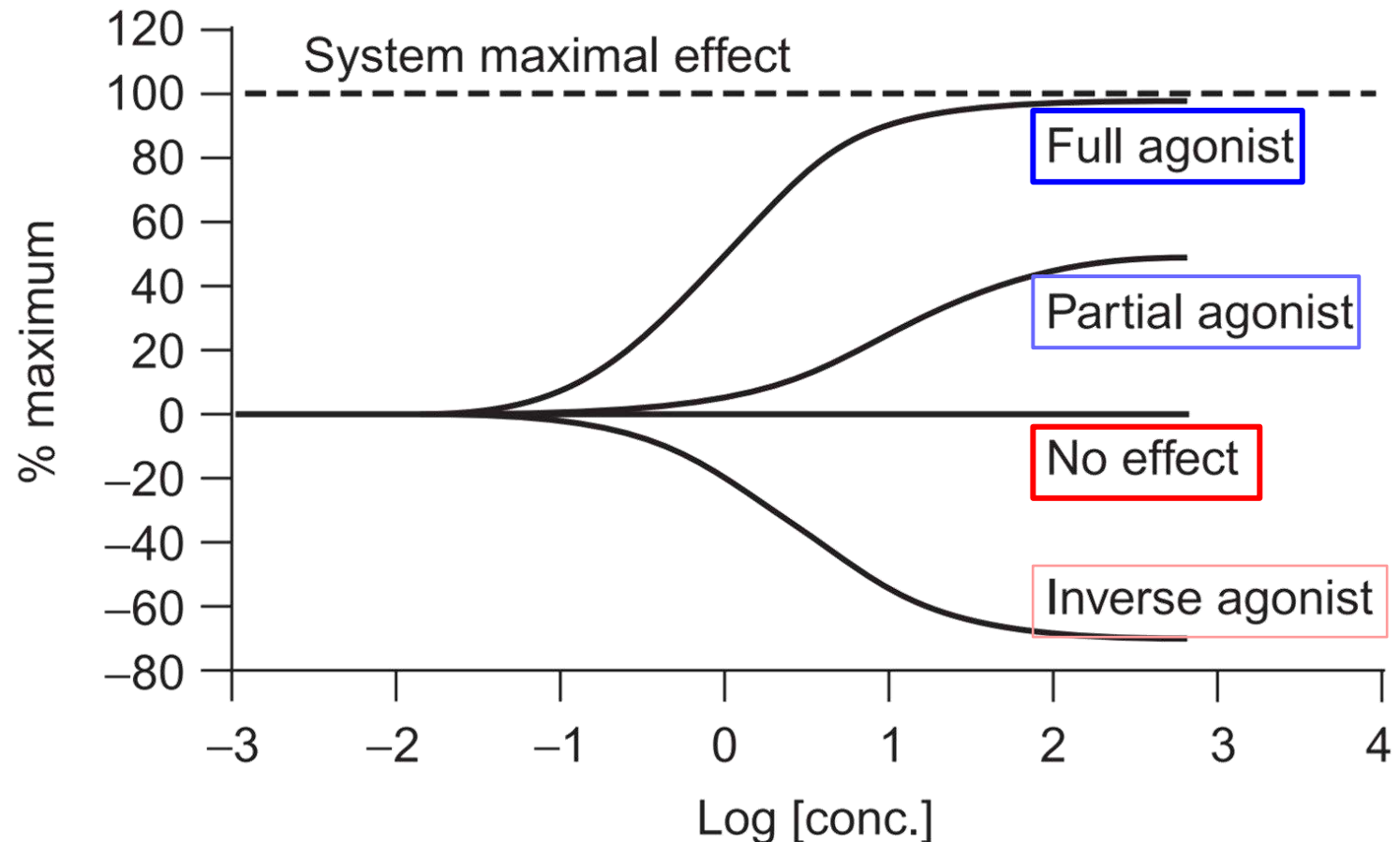
➤ **Agonista total:** liga-se ao receptor e produz uma resposta máxima ($E_{máx}$);

➤ **Agonista parcial:** liga-se ao receptor e produz **menos** que $E_{máx}$, (resposta submáxima);

➤ **Antagonista:** liga-se ao receptor e não produz uma resposta;

➤ **Agonista inverso:** liga-se ao receptor e reduz a resposta basal.

➤ **Eficácia:** apesar do agonismo inverso, em geral é propriedade da molécula em produzir uma resposta fisiológica.



FONTE: Kenakin, T. **A Pharmacology Primer**. 4. ed. Elsevier, 2014. Fig. 2-13.

Conceitos farmacodinâmicos

➤ **Antagonista:** é um fármaco que bloqueia a resposta produzida por outro fármaco ou por um ligante endógeno. São desprovidos de atividade intrínseca* (denotada α).

* Parâmetro para determinar a capacidade de um fármaco, uma vez ligado ao receptor, em produzir um efeito. Atividade intrínseca refere-se à resposta máxima de um agonista em relação a um agonista total (tido como padrão) em um mesmo sistema. Em suma, refere-se ao efeito máximo possível que pode ser produzido por um fármaco.

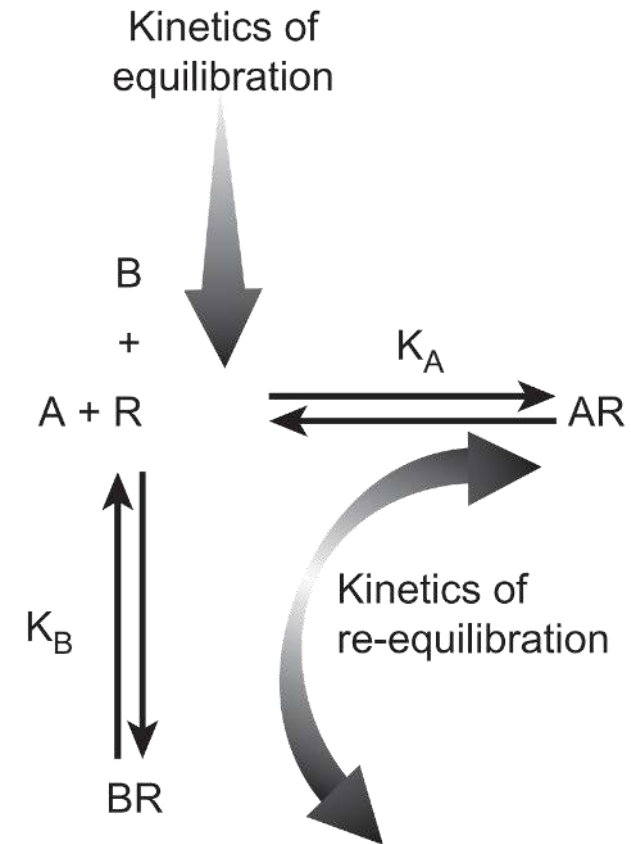
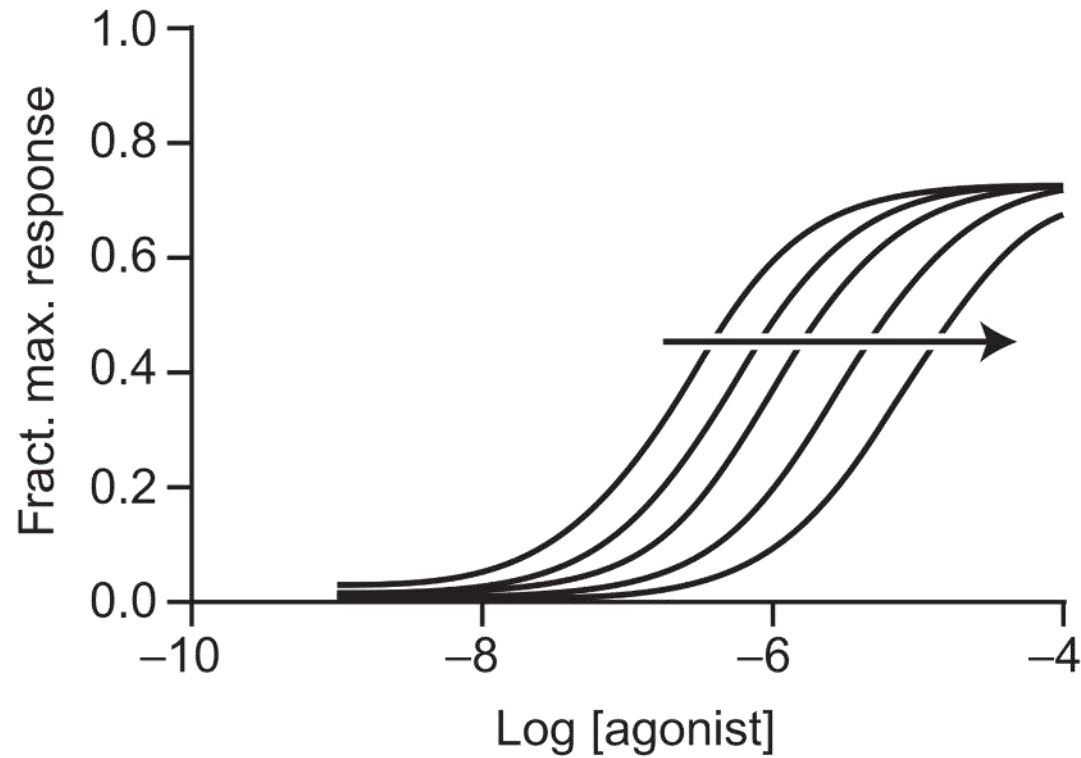
- **Agonista total $\alpha=1$**
- **Agonista parcial $0<\alpha<1$**
- **Antagonista $\alpha=0$**

- ✓ Os **agonistas totais** têm $\alpha = 1$;
- ✓ Um **agonista parcial** que produz uma resposta máxima de 50% de um agonista total tem uma atividade intrínseca de 0,5.
- ✓ Fármacos **antagonistas** têm $\alpha = 0$.
- ✓ Então, tanto agonistas quanto os antagonistas podem se ligar a um receptor, entretanto apenas agonistas ativam o receptor.

ANTAGONISMOS

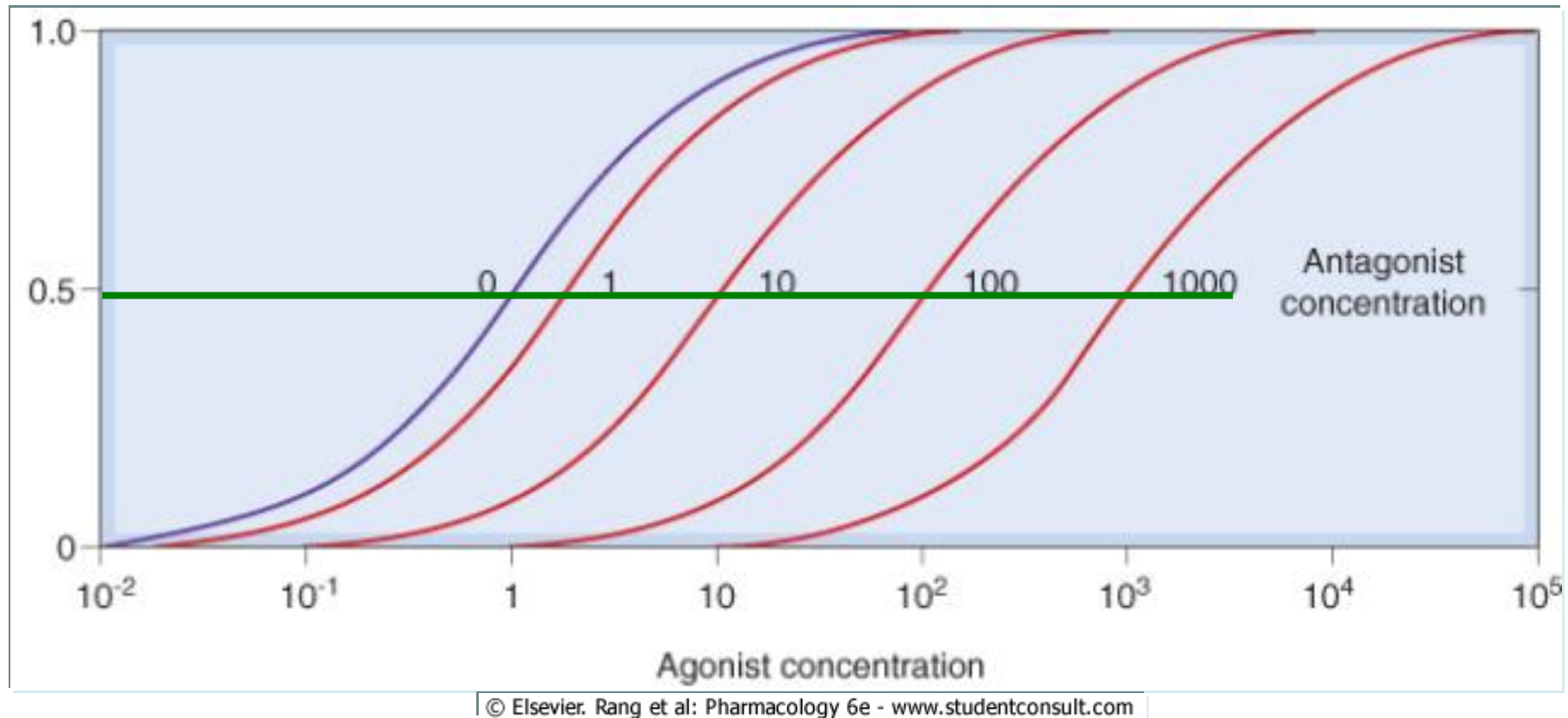
ANTAGONISMO COMPETITIVO

É um fármaco que se liga seletivamente a determinado tipo de receptor sem ativá-lo, porém com a peculiaridade de impedir o acoplamento do agonista endógeno. É dito “superável” quando reversível.



FONTE: Kenakin, T. *A Pharmacology Primer*. 4. ed. Elsevier, 2014. Fig. 6-12B e 6-3.

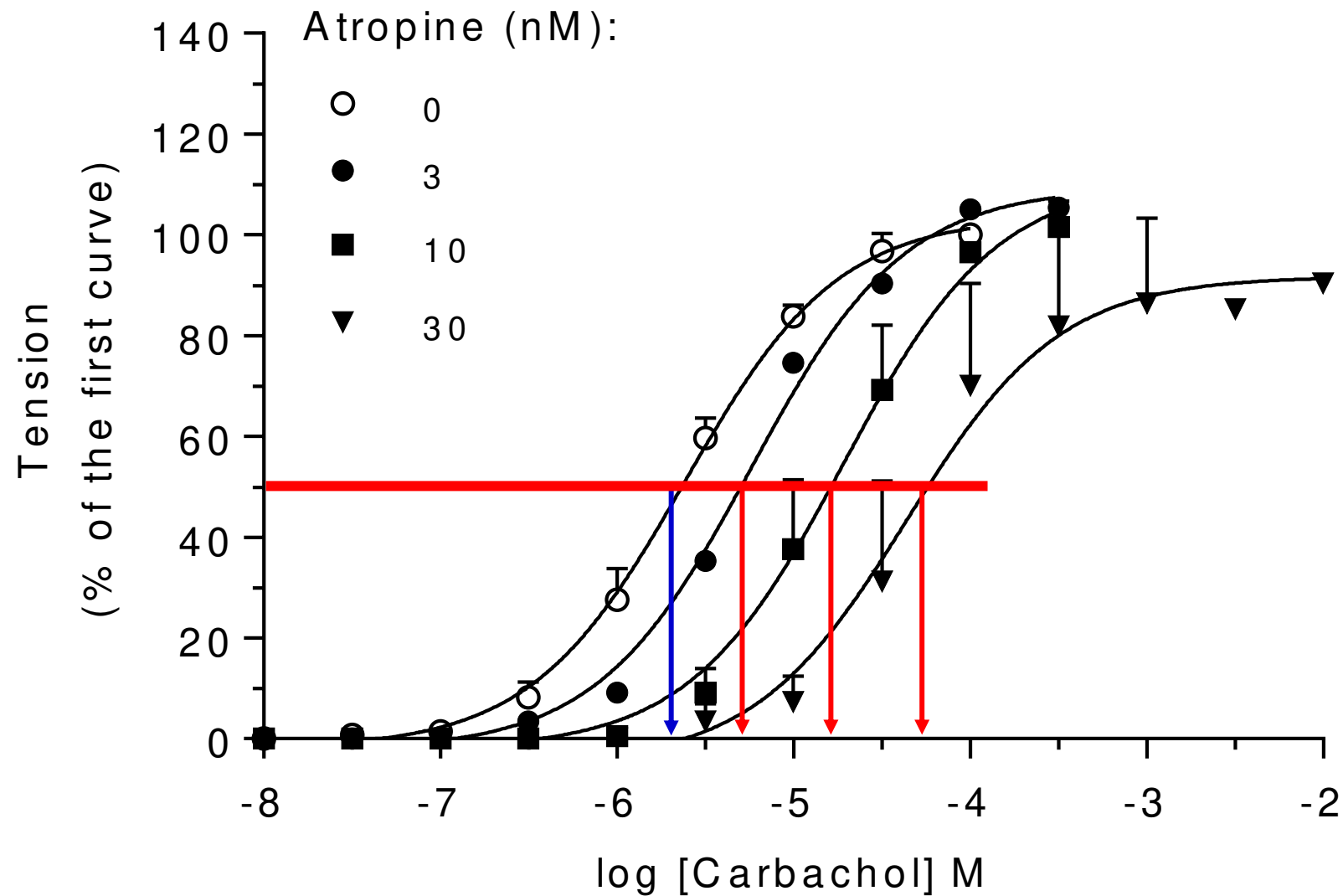
Antagonismo competitivo reversível



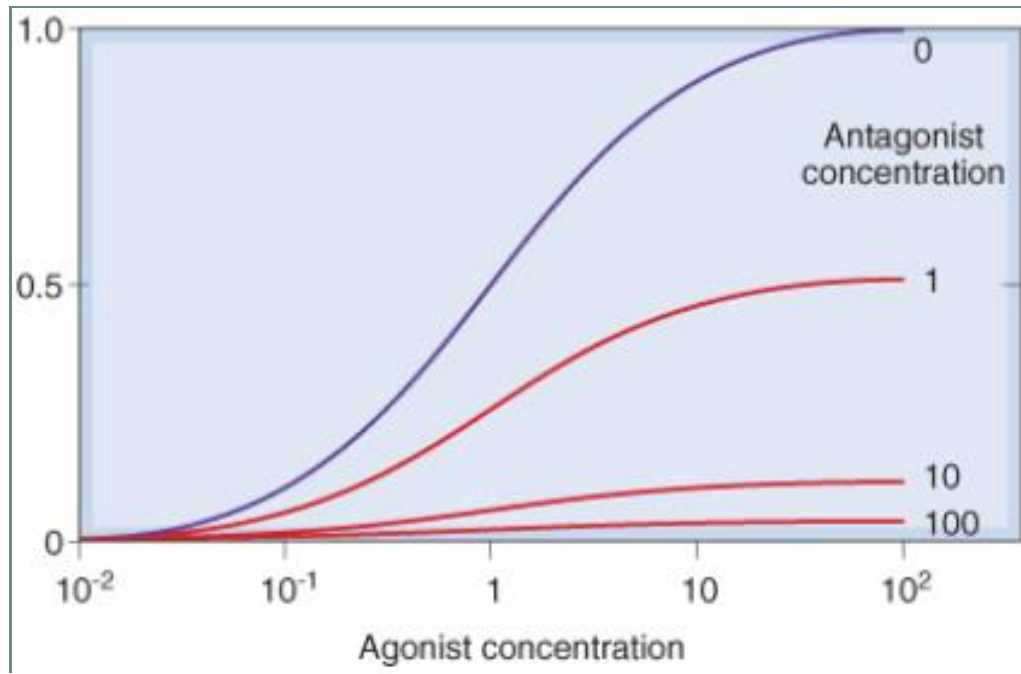
FONTE: RANG, H.P. et al. Rang & Dale farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

- ↪ Tempo para reequilíbrio entre agonista, antagonista e receptor
- ↪ Sem diminuição de E_{max}
- ↪ Deslocamento paralelo (proporcional) determinado pela $[B]$ e sua afinidade K_B
- ↪ A ligação do agonista e do antagonista no receptor é mutuamente exclusiva

Exemplo de Antagonista competitivo (atropina)

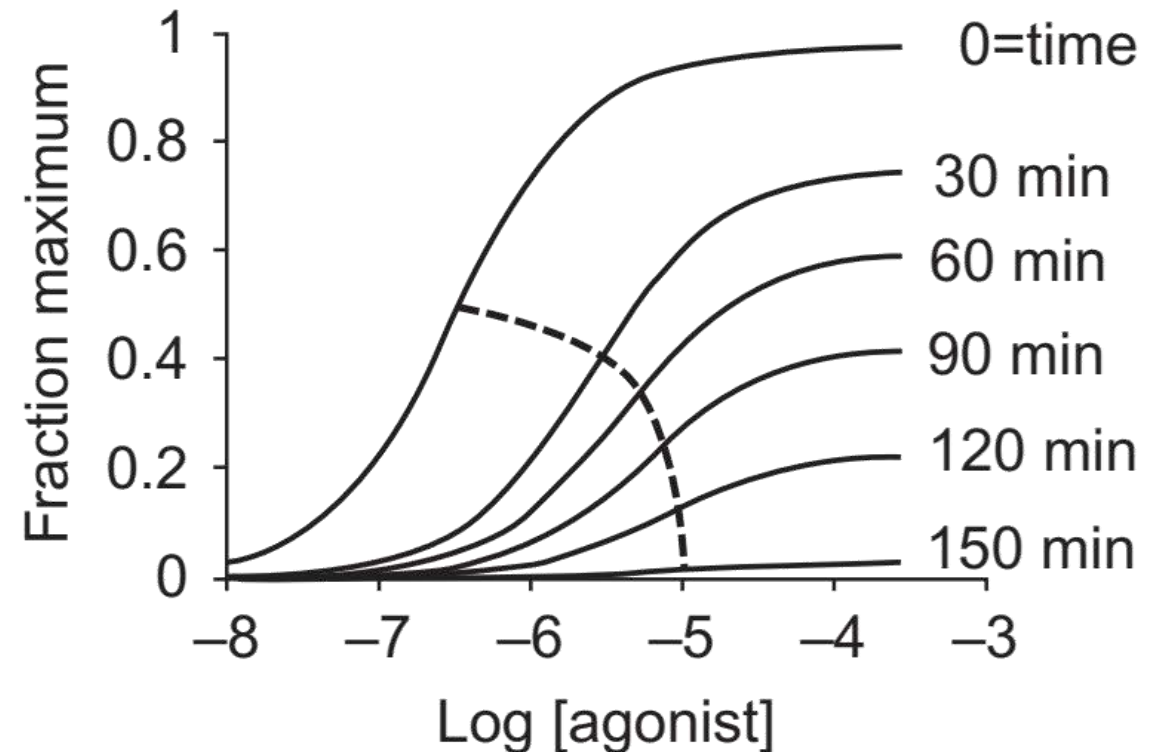


➤ **Antagonismo competitivo irreversível:** remove o receptor ou o potencial de resposta do sistema. Mesmo quando é adicionado agonista, não há superação desse antagonismo. Ex.: fenoxibenzamina (POB) que faz uma alquilação em receptores histaminérgicos, muscarínicos e α -adrenérgicos.

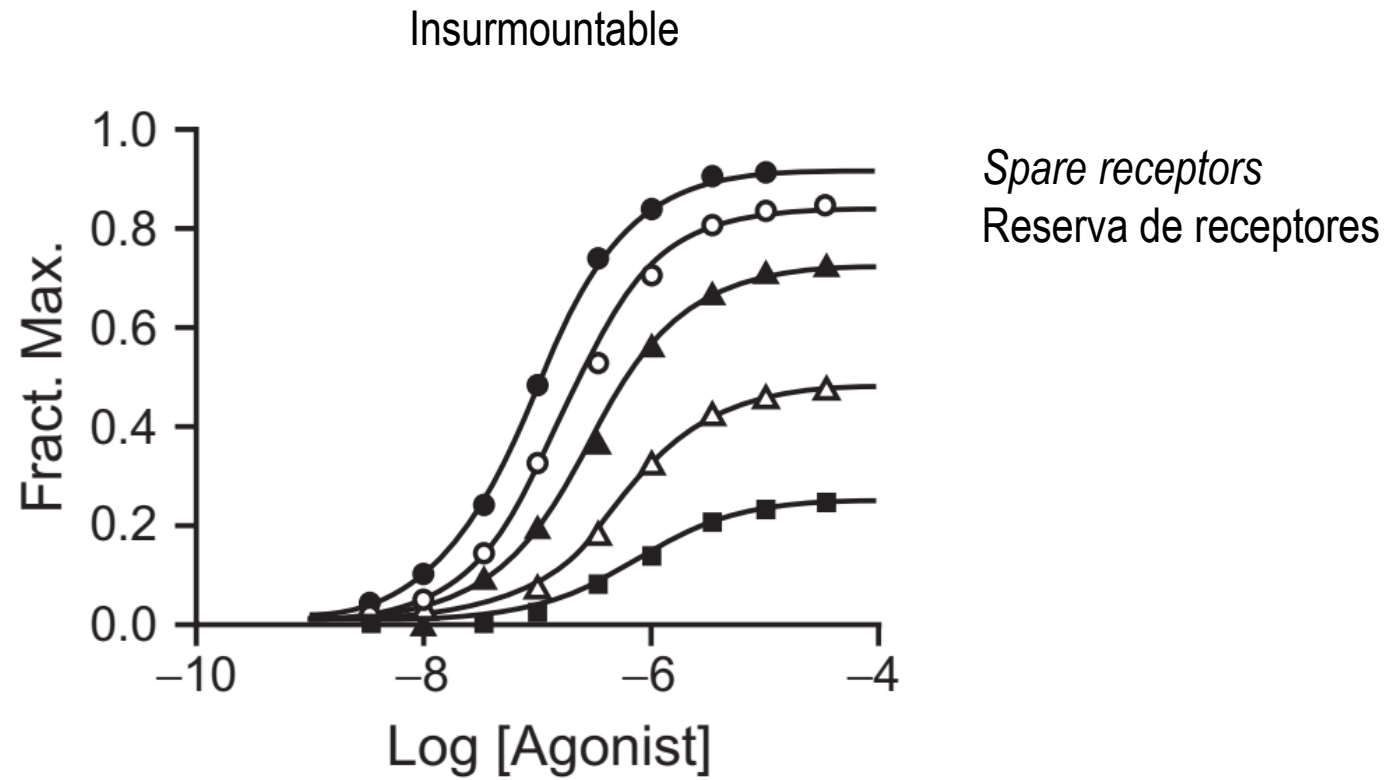


FONTE: RANG, H.P. et al. *Rang & Dale farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

Efeito de tempos crescentes de uma simples
[POB] sobre CCRs à histamina



FONTE: Kenakin, T. *A Pharmacology Primer*. 4. ed. Elsevier, 2014. Fig. 6-28.



Fonte: Kenakin, T. **A Pharmacology Primer**. 4. ed. Elsevier, 2014. Fig. 6-4.

Outros antagonismos...

Conceitos farmacodinâmicos

➤ **Seletividade:** depende de sua capacidade para produzir um efeito particular. Ex.: agonistas fenoterol ou salbutamol → são seletivos para adrenoceptores β_2 ; em doses maiores ativam β_1 .



➤ **Especificidade:** ????????

➤ **Relação Dose-efeito:** a relação entre a dose de um fármaco que foi administrado e seu efeito alcançado varia:

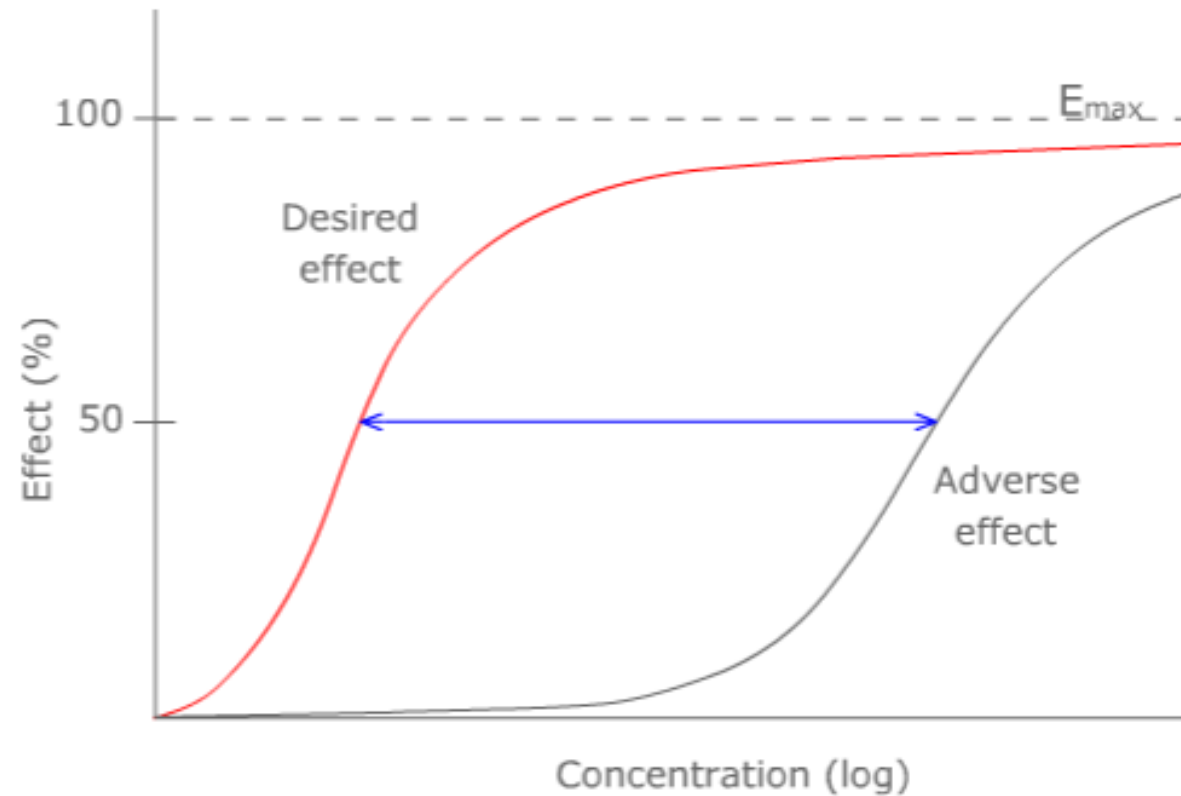
- ✓ *Entre diferentes espécies;*
- ✓ *Indivíduos da mesma espécie;*
- ✓ *No mesmo indivíduo, porém em momentos diferentes.*

Conceitos farmacodinâmicos

➤ **Índice Terapêutico**: a relação da dose que produz toxicidade com a dose que produz o efeito eficaz, ou clinicamente desejados em uma população.

$$IT = \frac{DT_{50}}{DE_{50}}$$

Quanto > o IT, > a
margem de segurança



FONTE:
http://www.icp.org.nz/icp_t7.html?htmlCond=1

Referências Bibliográficas

- ALBERTS, B. et al. **Molecular Biology of the Cell**, 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>.
- BRUNTON, L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. (Org.) **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
- BRUNTON, L.; HILAL-DANDAN, R. ; KNOLLMAN, B. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. 1744 p.
- GOLAN, David E. (Ed.) et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- KENAKIN, T. **A Pharmacology Primer**. 4. ed. Elsevier, 2014.
- RANG, H.P. et al. **Rang & Dale farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- RANG, H.P. et al. **Rang & Dale farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

Sites visitados e citados:

- http://www.icp.org.nz/icp_t7.html?htmlCond=1
- <https://www.ancient.eu/Asclepius>
- <https://www.youtube.com/watch?v=GXECgTLGLtI>. Immunology Toronto.
- <https://www.guidetopharmacology.org>
- <https://www.pharmacologyeducation.org/pharmacology>

SBFTE – Iniciativas Educacionais

(SBFTE – Education Initiatives)



Construindo Divulgação e Educação Científica em
Farmacologia e Terapêutica Experimental

*(Building on Scientific Information and Education in
Pharmacology and Experimental Therapeutics)*

Informações e contato para envio de materiais:

(contact information for material contributions)

forumppgsfarmacologia@gmail.com

Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE)

www.sbfte.org.br

Email: sbfte@sbfte.org.br

SBFTE – Iniciativas Educacionais

Este material foi disponibilizado pelo autor André Mueller para integrar o portfólio de materiais divulgados na página *online* e mídias sociais de conteúdos da Iniciativas Educacionais da SBFTE.

O conteúdo é da responsabilidade do autor.