

# FARMACODINÂMICA: Interação Fármaco-receptor



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

Apoio:  
**Universidade Federal de Mato Grosso**



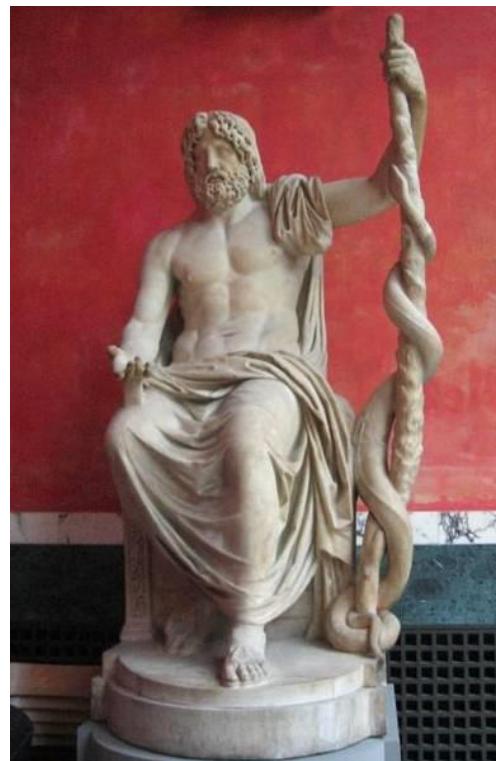
## ASCLEPIUS (Asclépio):

✓ 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>

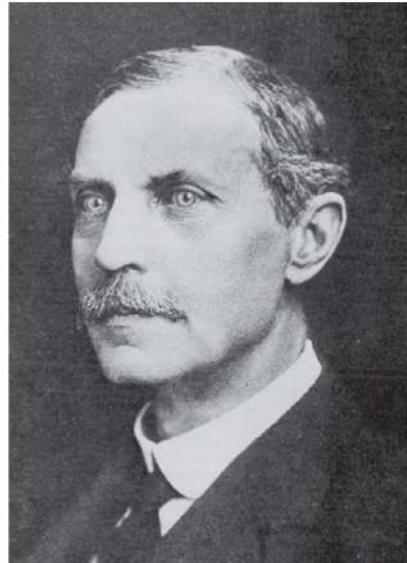
# Histórico



**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

## Farmacologia: ~150 anos

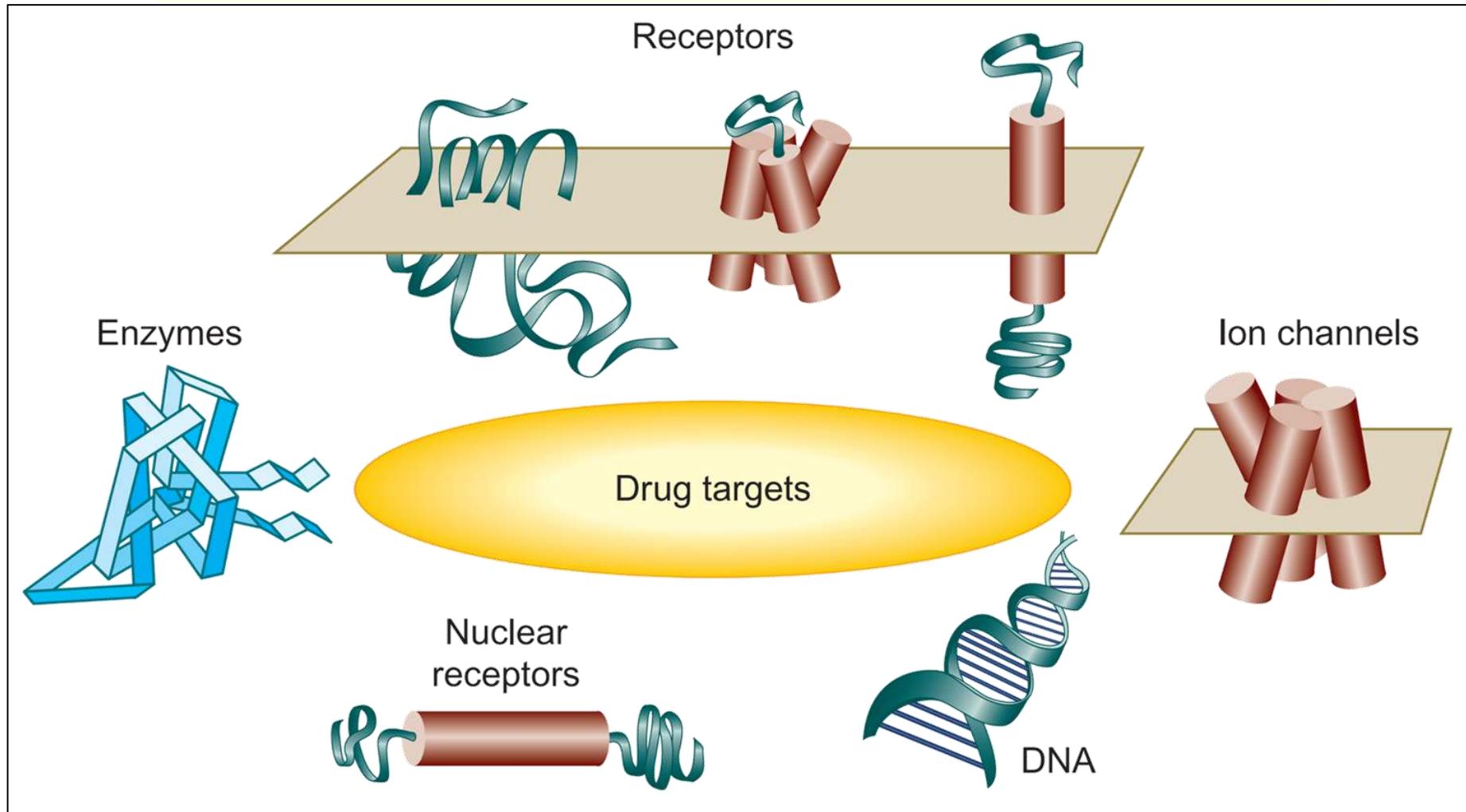
Contém as ferramentas e métodos para converter "dados descritivos"<sup>1</sup> em "dados preditivos" que podem ser usados para prever a atividade de um fármaco em todos os sistemas orgânicos, incluindo a terapêutica.

<sup>1</sup>Dados que caracterizam a atividade de um fármaco em um sistema específico.

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

# 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

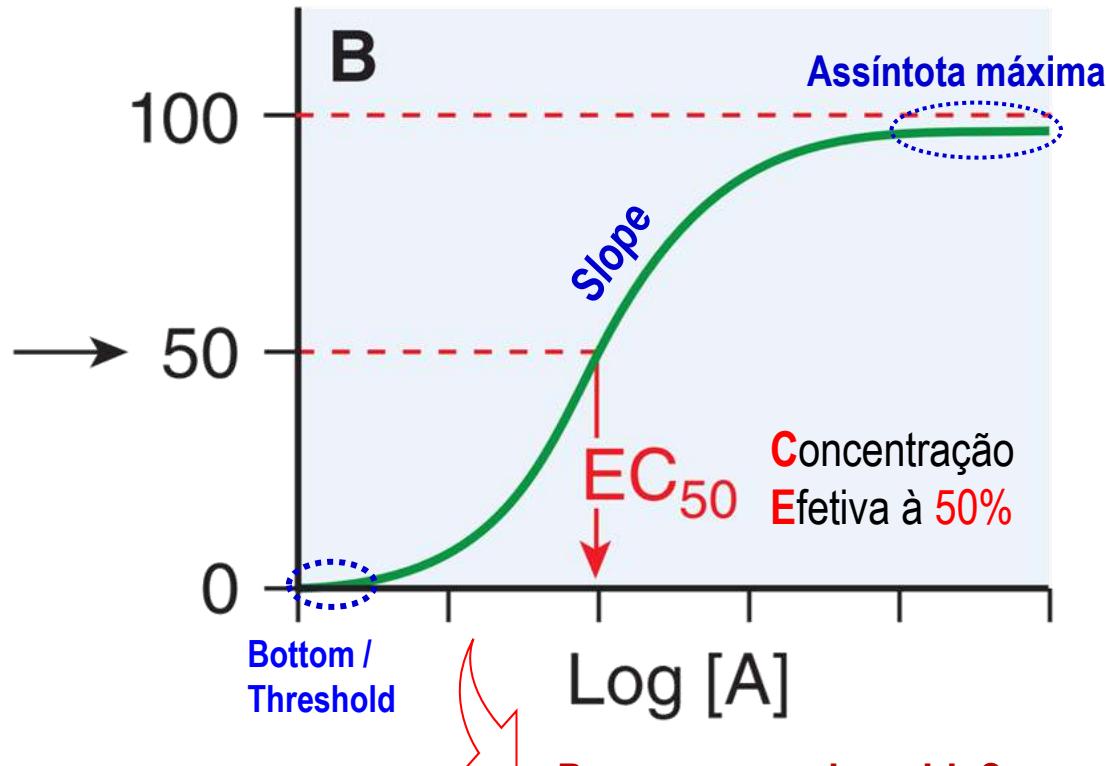
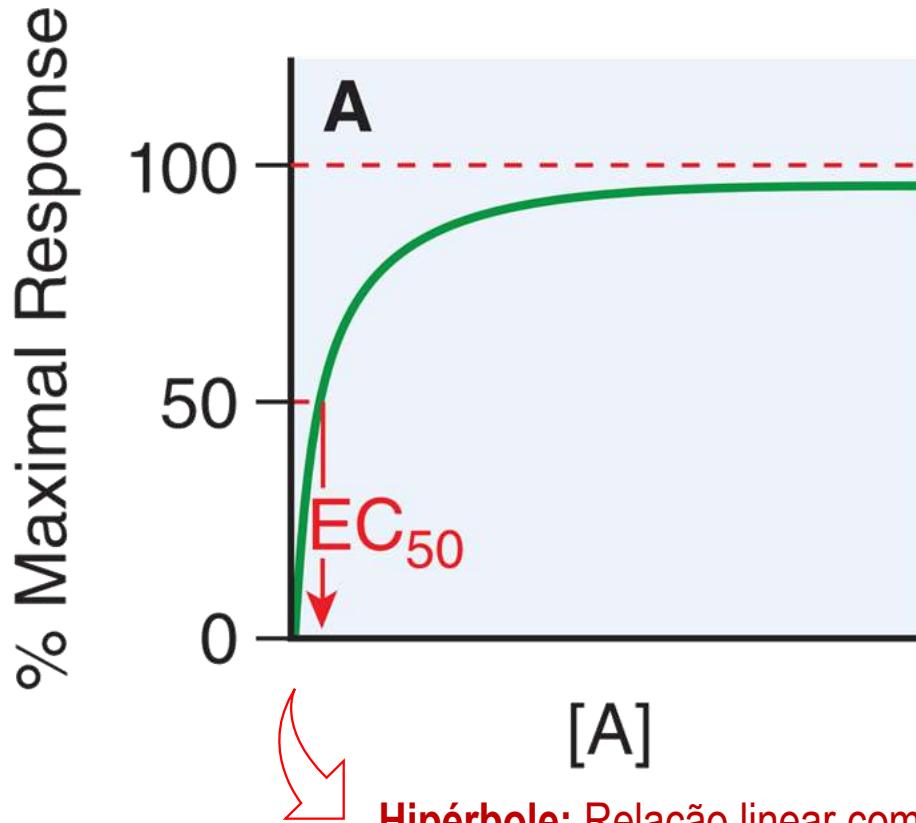
- **Agonista:** é um fármaco que possui afinidade por um receptor particular e causa uma modificação no receptor que resulta em um efeito observável.



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*.

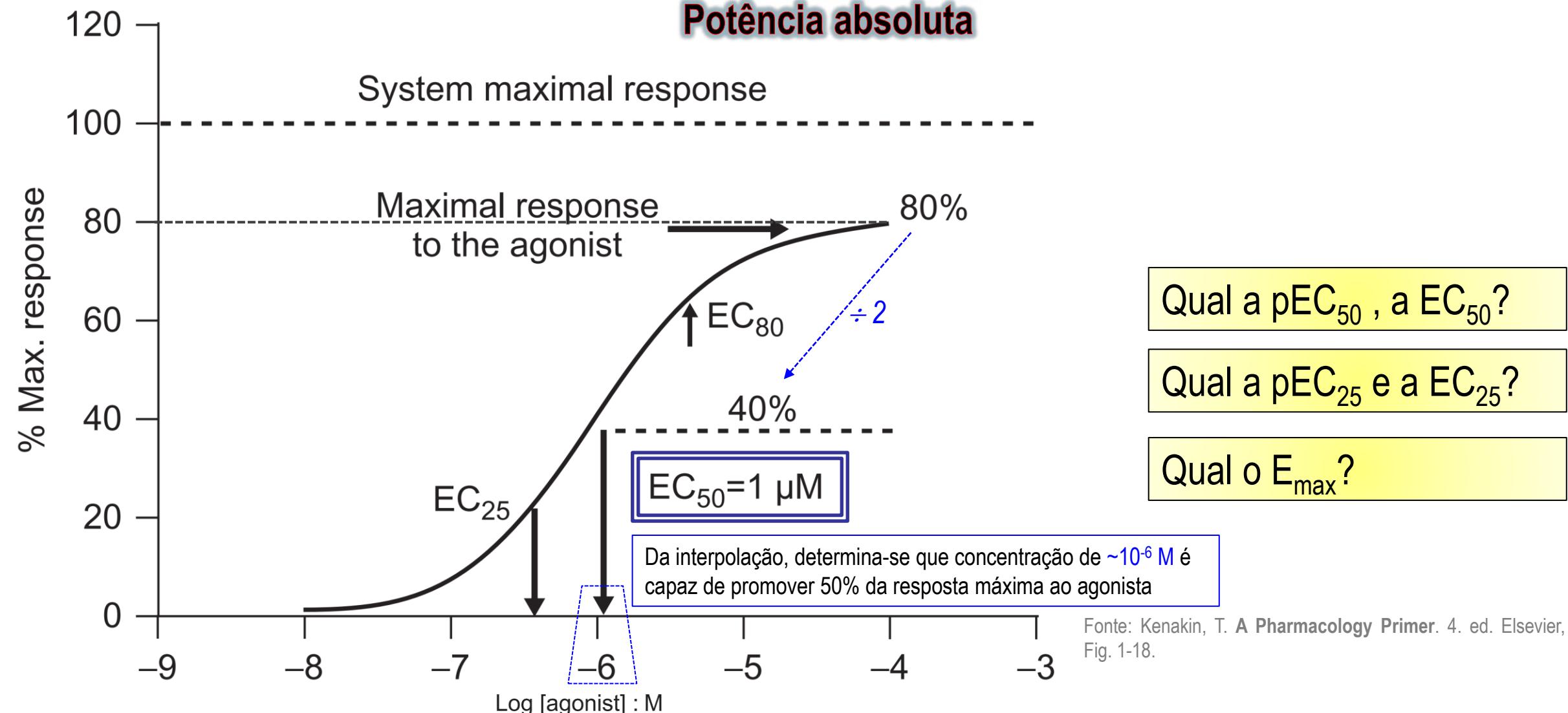
# Potência absoluta



**Potência (absoluta):** concentração (usualmente molar) de um fármaco que é capaz de produzir um efeito definido. Frequentemente é expressa como EC<sub>50</sub> (ou CE<sub>50</sub> em Português) ou pEC<sub>50</sub> (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<sub>máx</sub>: 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.

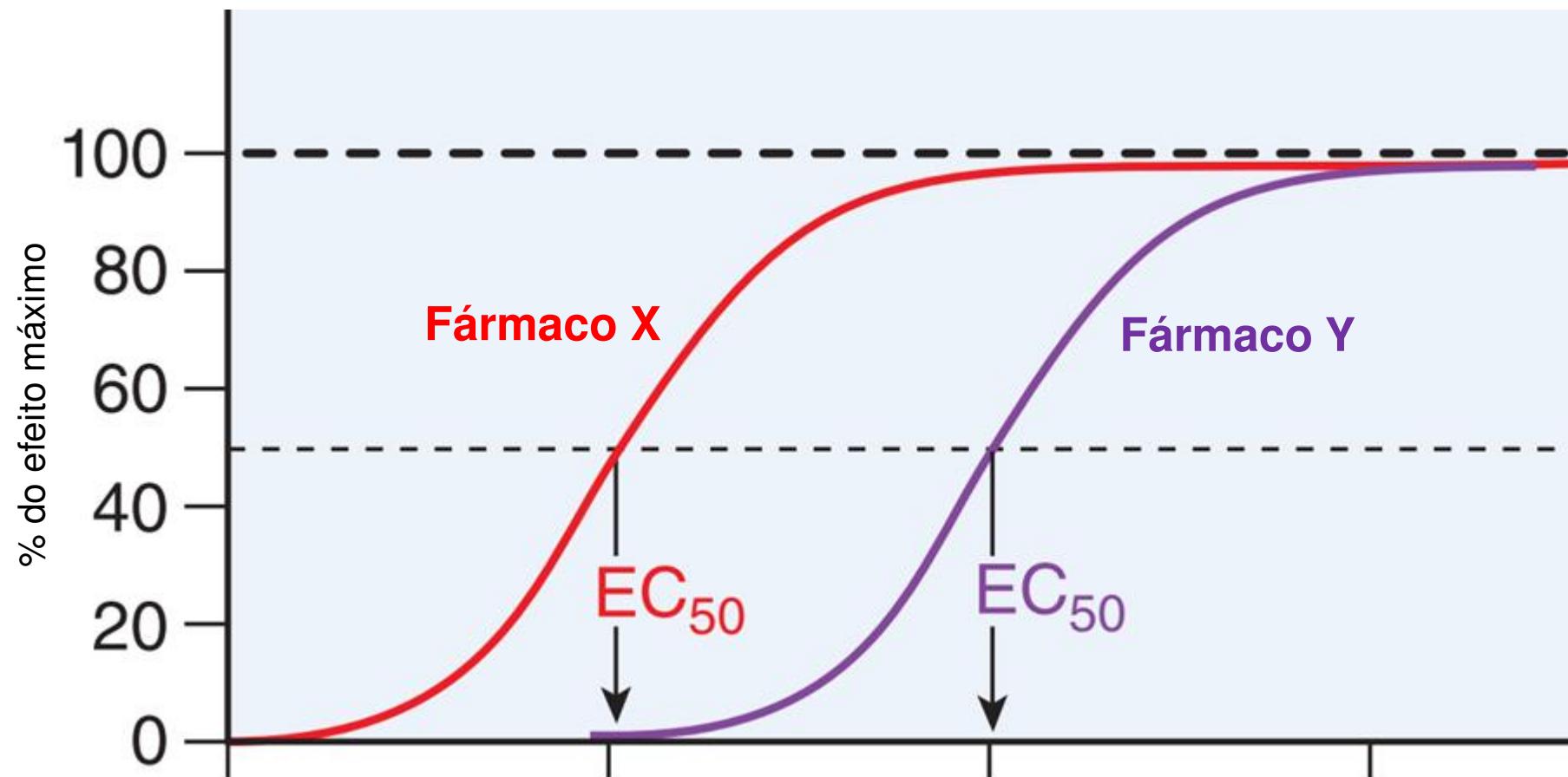
# Potência absoluta



-9	-8,5	-8	-7,5	-7	-6,5	-6	-5,5	-5	-4,5	-4	-3,5	-3
$10^{-9} M$	$3 \times 10^{-9} M$	$10^{-8} M$	$3 \times 10^{-8} M$	$10^{-7} M$	$3 \times 10^{-7} M$	$10^{-6} M$	$3 \times 10^{-6} M$	$10^{-5} M$	$3 \times 10^{-5} M$	$10^{-4} M$	$3 \times 10^{-4} M$	$10^{-3} M$
1 nM	3 nM	10 nM	30 nM	100 nM	300 nM	1 $\mu M$	3 $\mu M$	10 $\mu M$	30 $\mu M$	100 $\mu M$	300 $\mu M$	1 mM
ou 0,1 $\mu M$											ou 1000 $\mu M$	

## Potência relativa

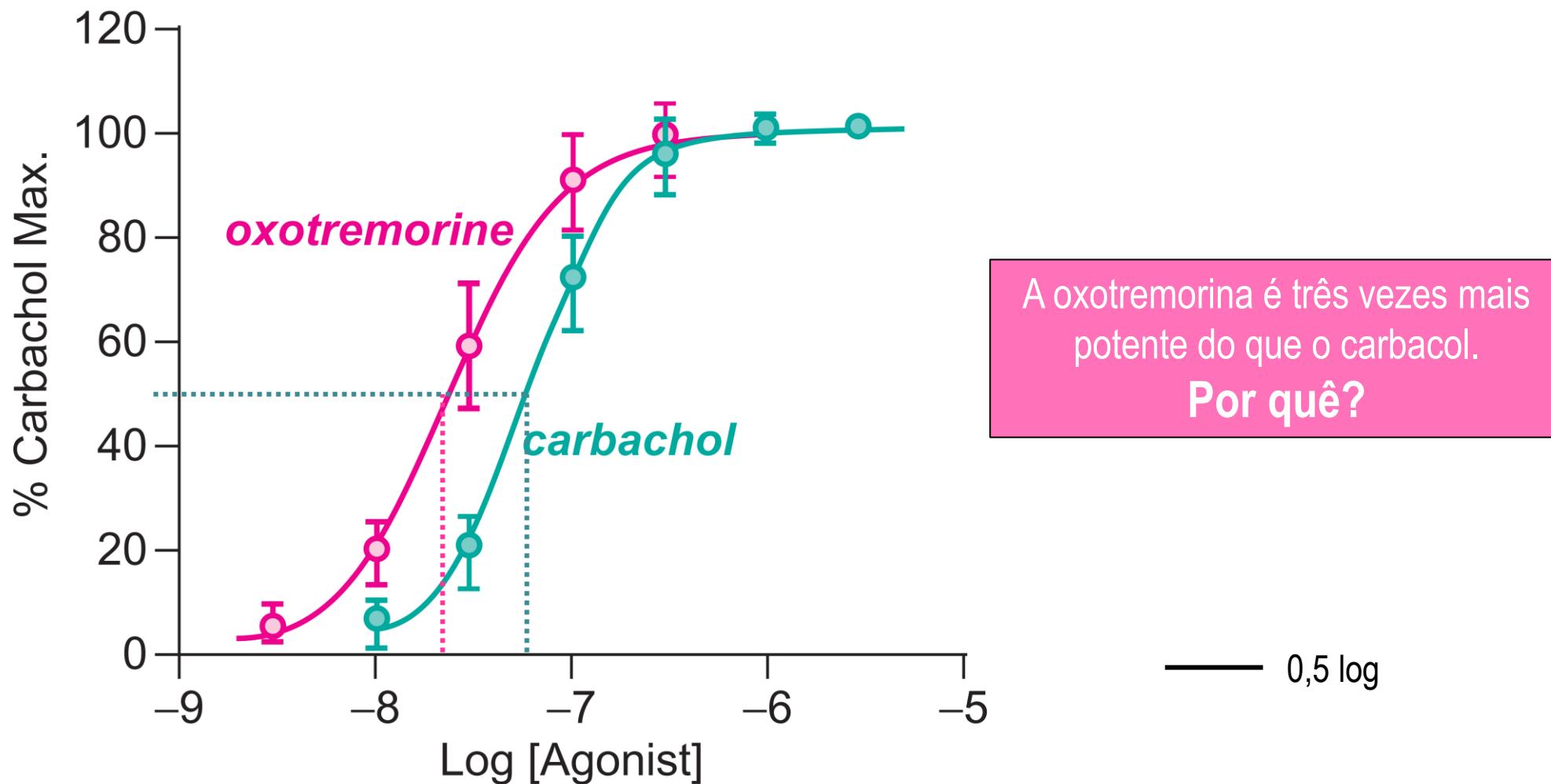
Termo relativo para comparar dois fármacos



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



FONTE: Kenakin, T. A Pharmacology Primer. 4. ed. Elsevier, 2014. Fig. 5-19.

# Conceitos farmacodinâmicos

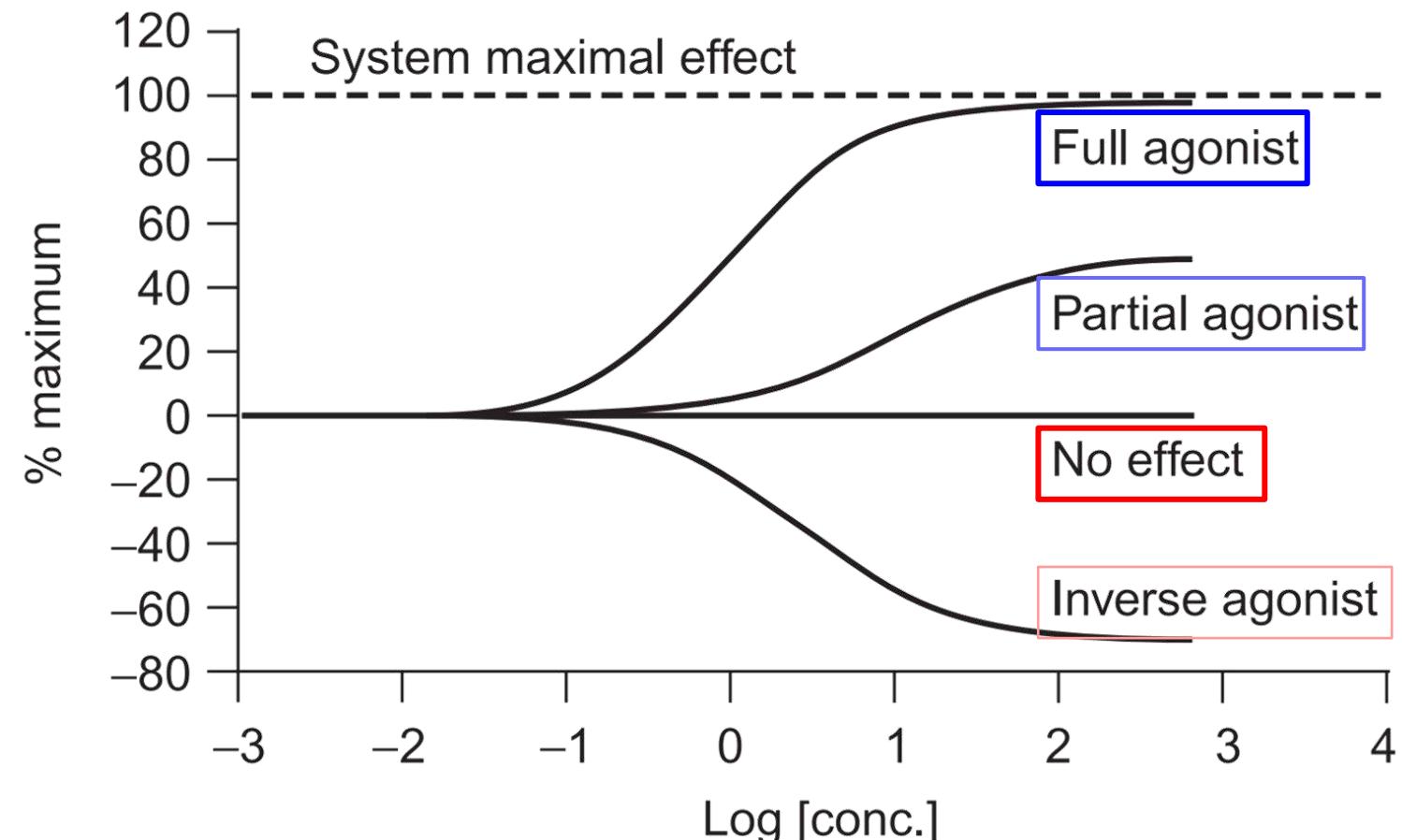
➤ Agonista total: liga-se ao receptor e produz uma resposta máxima ( $E_{máx}$ );

➤ 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  $\alpha$ ).

\* 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.

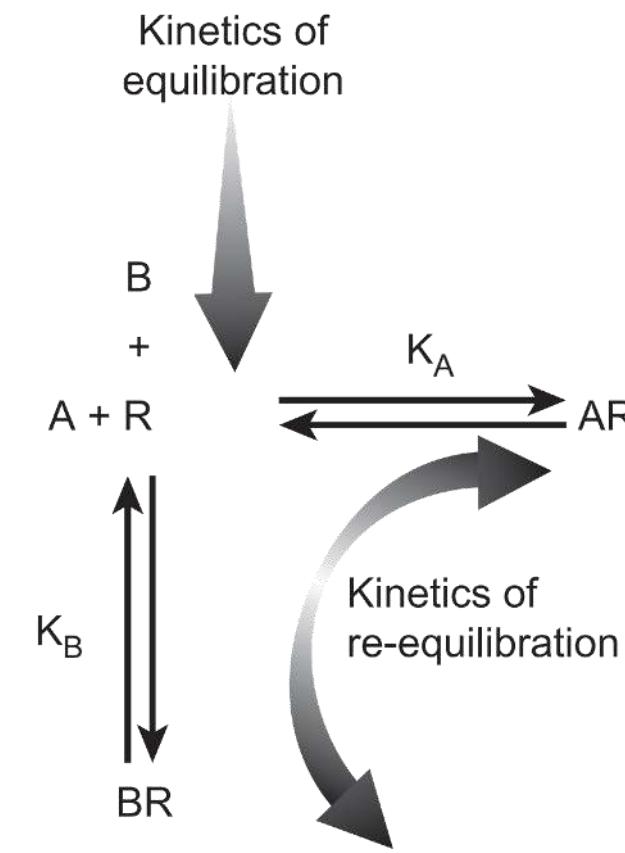
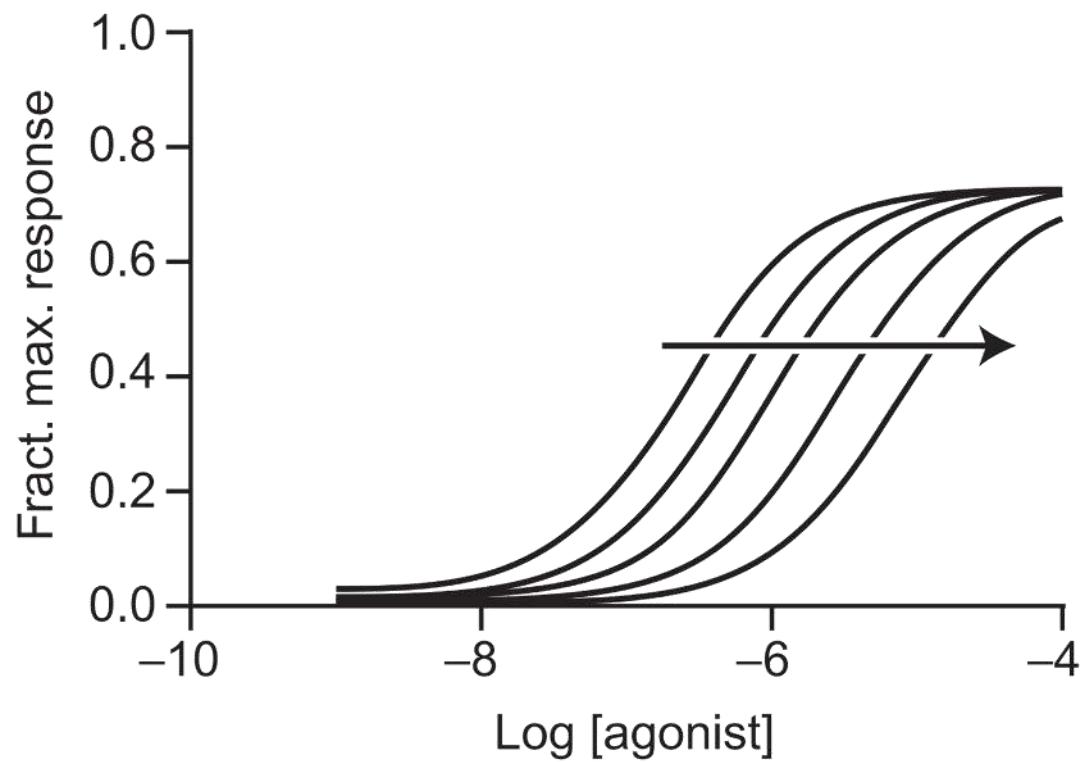
- **Agonista total  $\alpha=1$**
- **Agonista parcial  $0<\alpha<1$**
- **Antagonista  $\alpha=0$**

- ✓ 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**

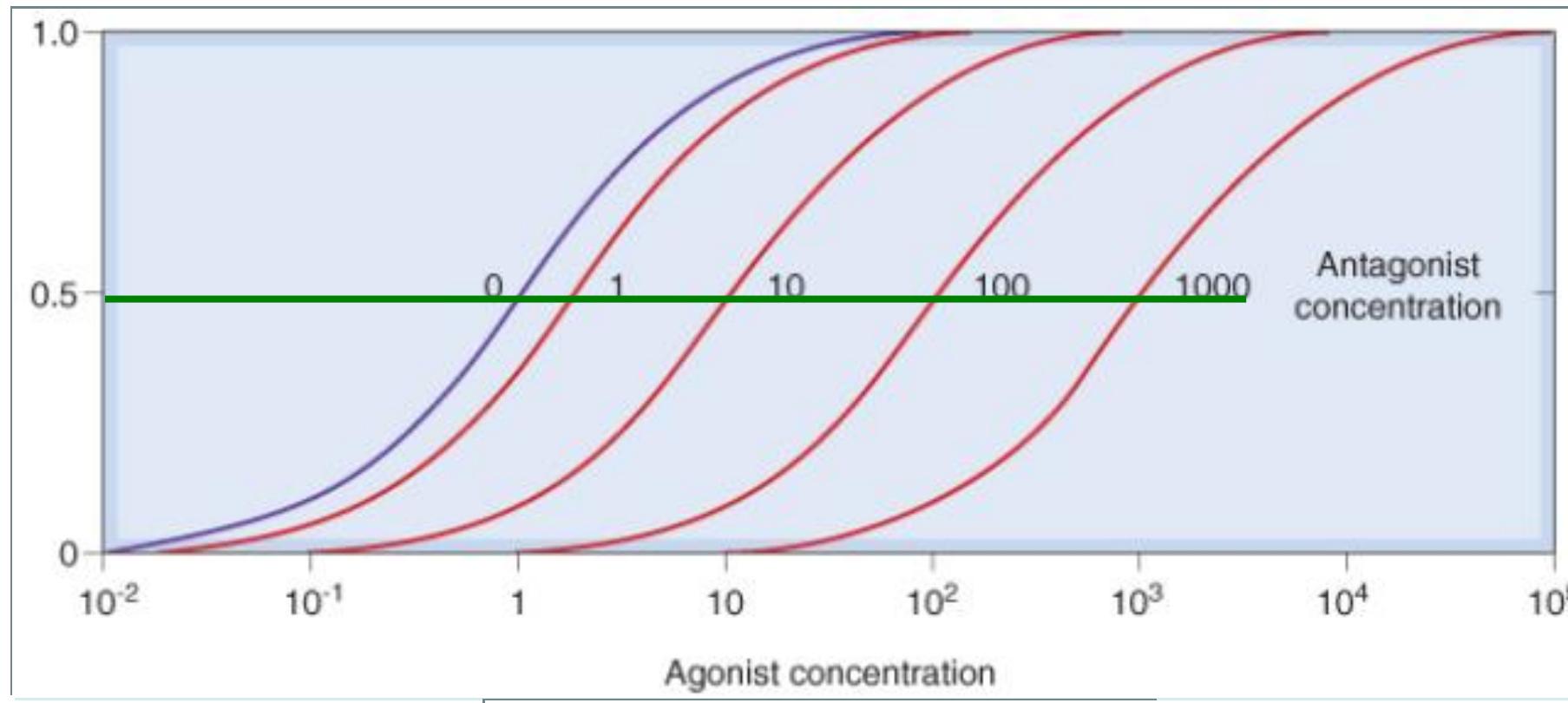
## ANTAGONISMO COMPETITIVO

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.

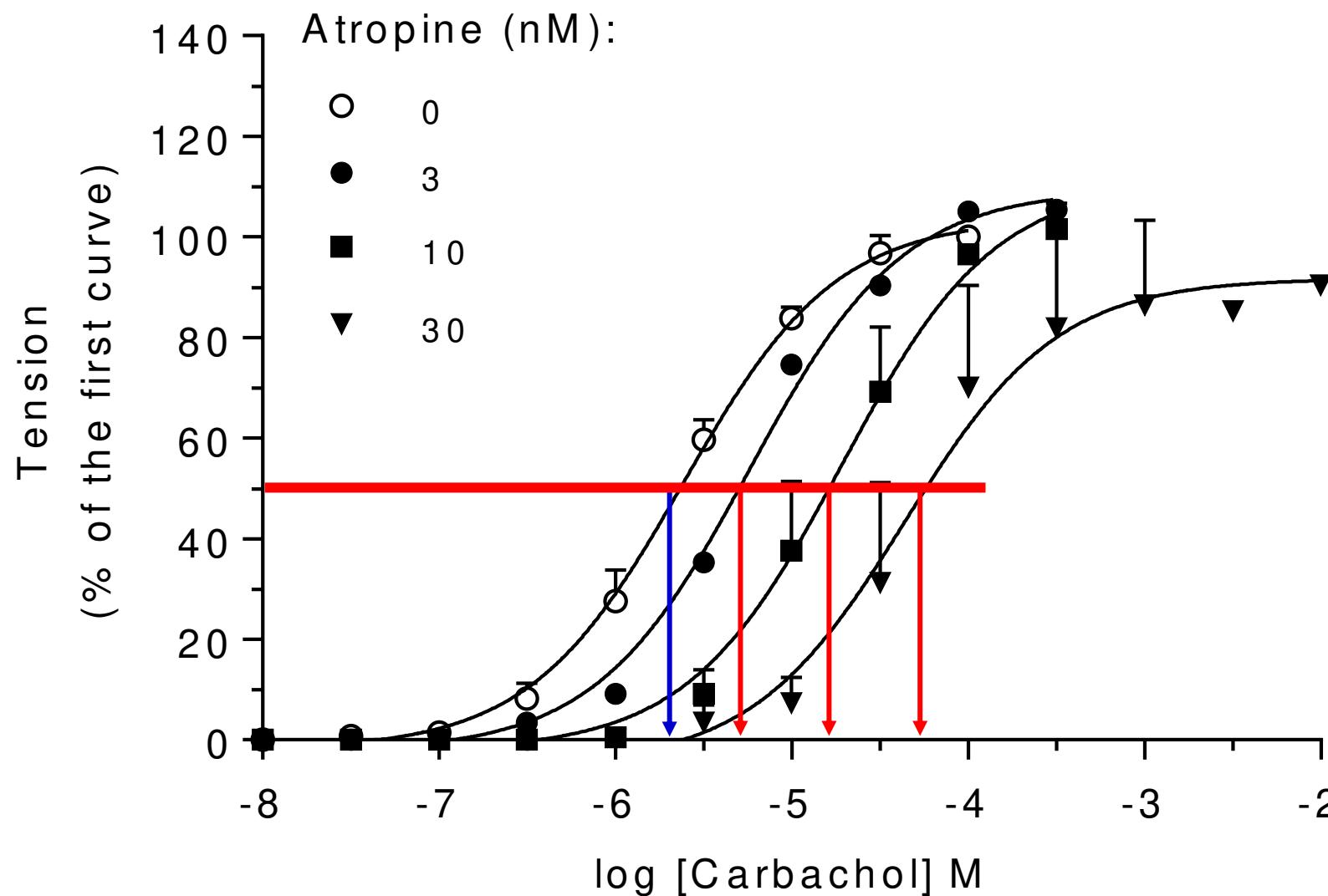
## Antagonismo competitivo reversível



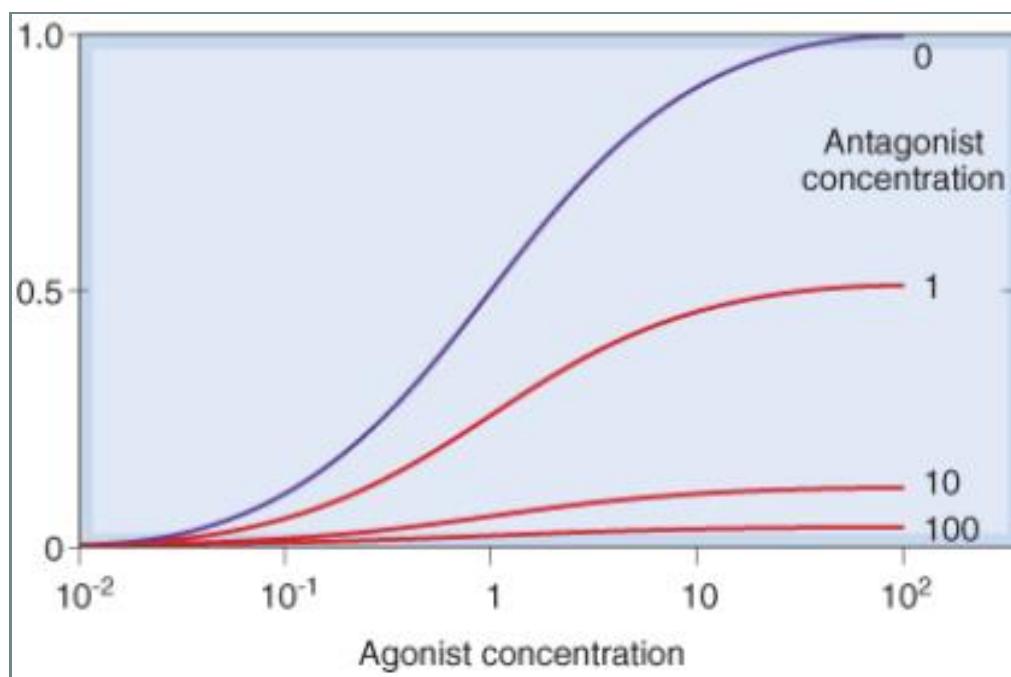
- ↳ Tempo para reequilíbrio entre agonista, antagonista e receptor
- ↳ Sem diminuição de  $E_{max}$
- ↳ Deslocamento paralelo (proporcional) determinado pela  $[B]$  e sua afinidade  $K_B$
- ↳ A ligação do agonista e do antagonista no receptor é mutuamente exclusiva

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

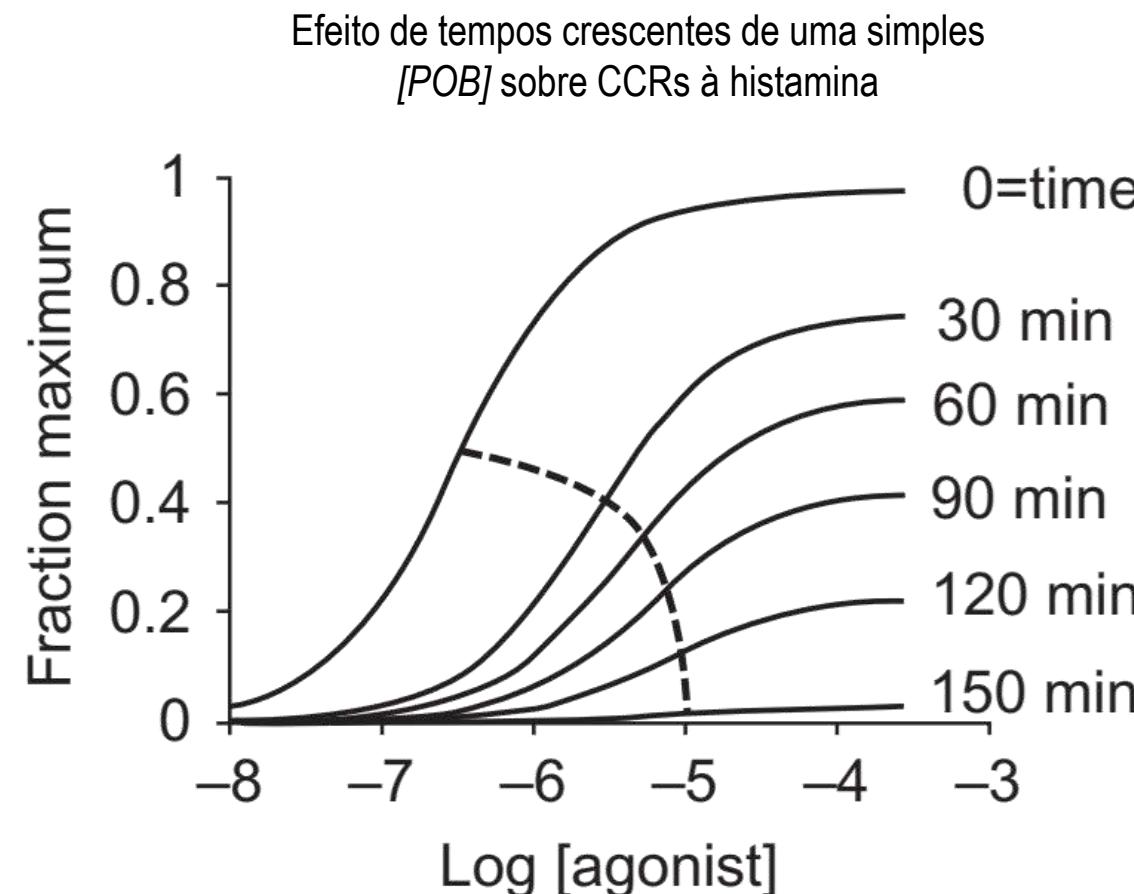
## Exemplo de Antagonista competitivo (atropina)



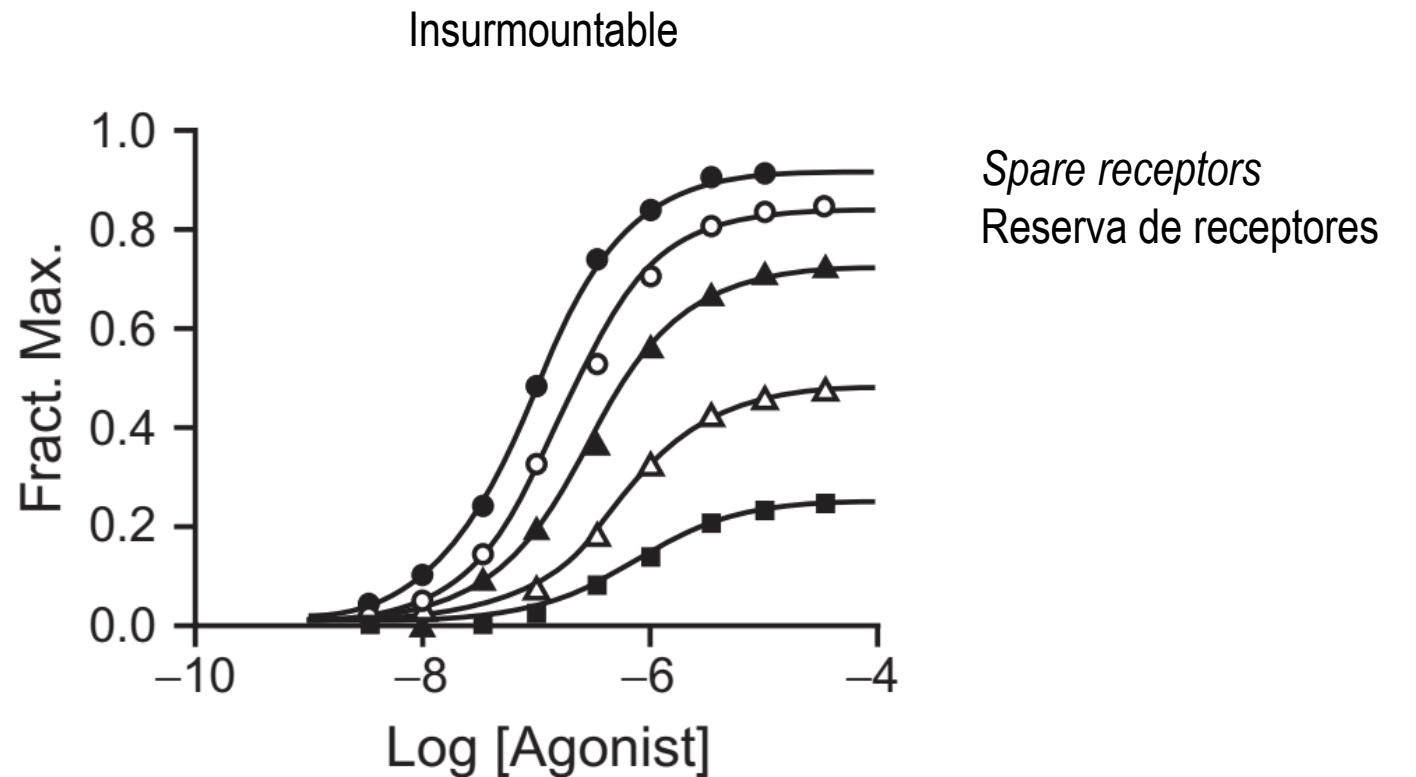
➤ **Antagonismo competitivo irreversível:** remove o receptor ou o potencial de resposta do sistema. Mesmo quando é adicionado agonista, não há superação desse antagonismo. Ex.: fenoxibenzamina (POB) que faz uma alquilação em receptores histaminérgicos, muscarínicos e  $\alpha$ -adrenérgicos.



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



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  $\beta_2$ ; em doses maiores ativam  $\beta_1$ .



➤ **Especificidade:** ????????

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

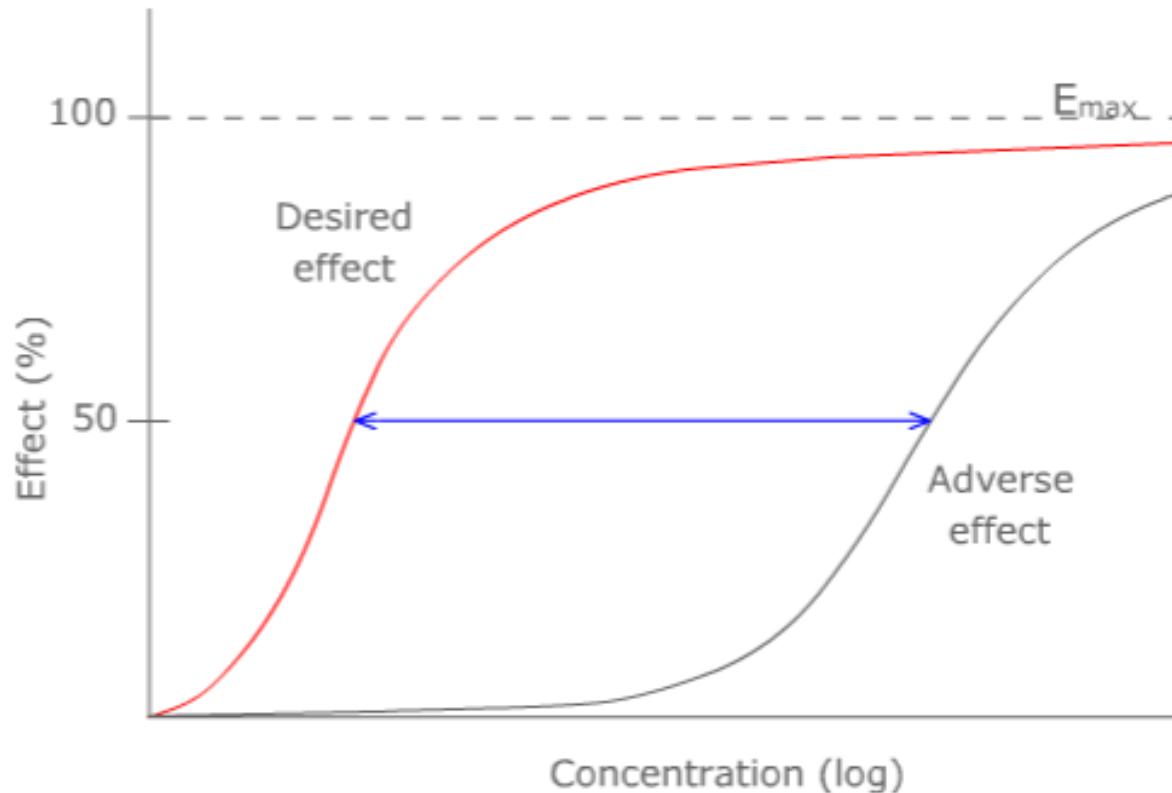
- ✓ *Entre diferentes espécies;*
- ✓ *Indivíduos da mesma espécie;*
- ✓ *No mesmo indivíduo, porém em momentos diferentes.*

# 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](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](http://www.icp.org.nz/icp_t7.html?htmlCond=1)
- <https://www.ancient.eu/Asclepius>
- <https://www.youtube.com/watch?v=GXErgTLGLtl>. 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](mailto:forumppgsfarmacologia@gmail.com)

**Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE)**  
[www.sbfte.org.br](http://www.sbfte.org.br)  
Email: [sbfte@sbfte.org.br](mailto: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.