



# Farmacodinâmica: Interação fármaco-receptor

*François Noël*

ICB - UFRJ



Público: graduação (Farmácia)

# Da Administração Oral ao Efeito Terapêutico

**Medicamento**



**Administração**

Desintegração  
Desagregação  
**Dissolução**



**FÁRMACO EM SOLUÇÃO**

Absorção  
Distribuição  
Eliminação



**FÁRMACO NA BIOFASE**

Interação Fármaco-Receptor

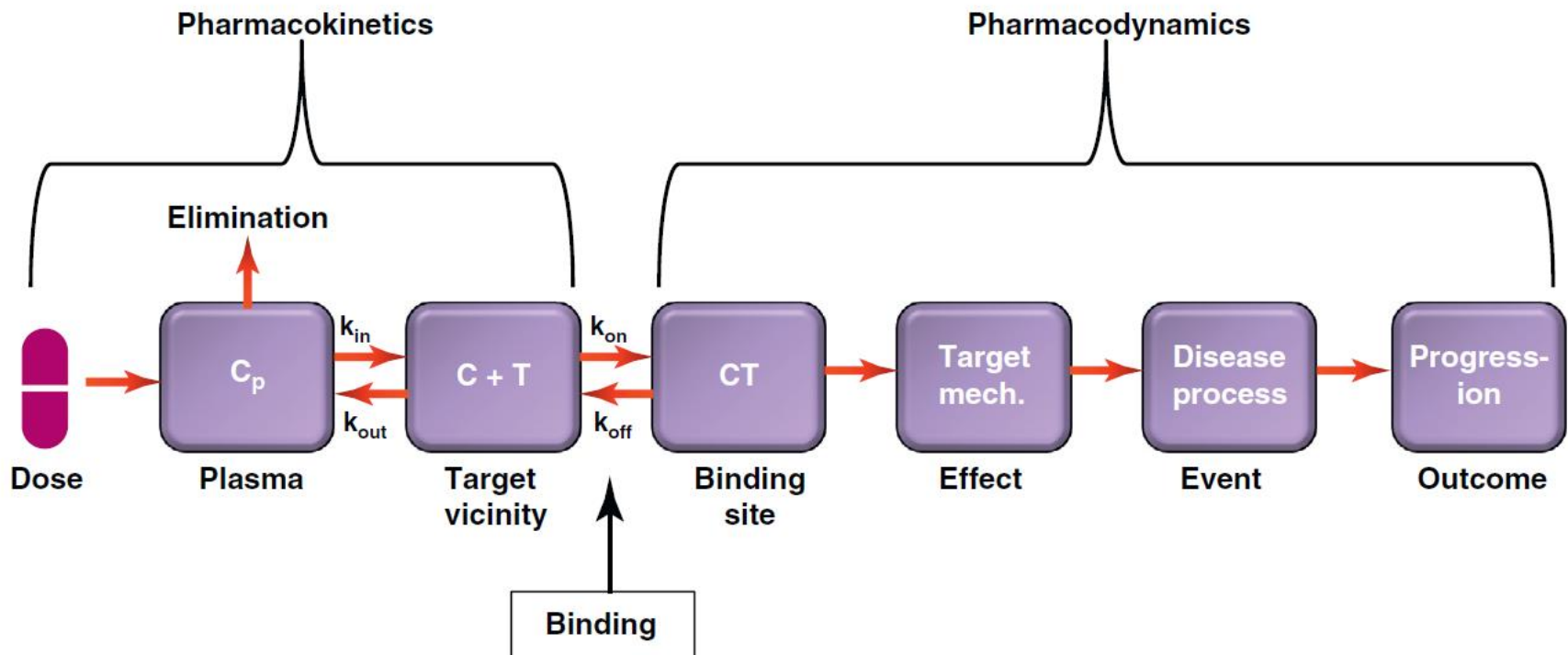
**EFEITO TERAPÊUTICO**

ETAPAS

**BIOFARMACÊUTICA**

**FARMACOCINÉTICA**

**FARMACODINÂMICA**



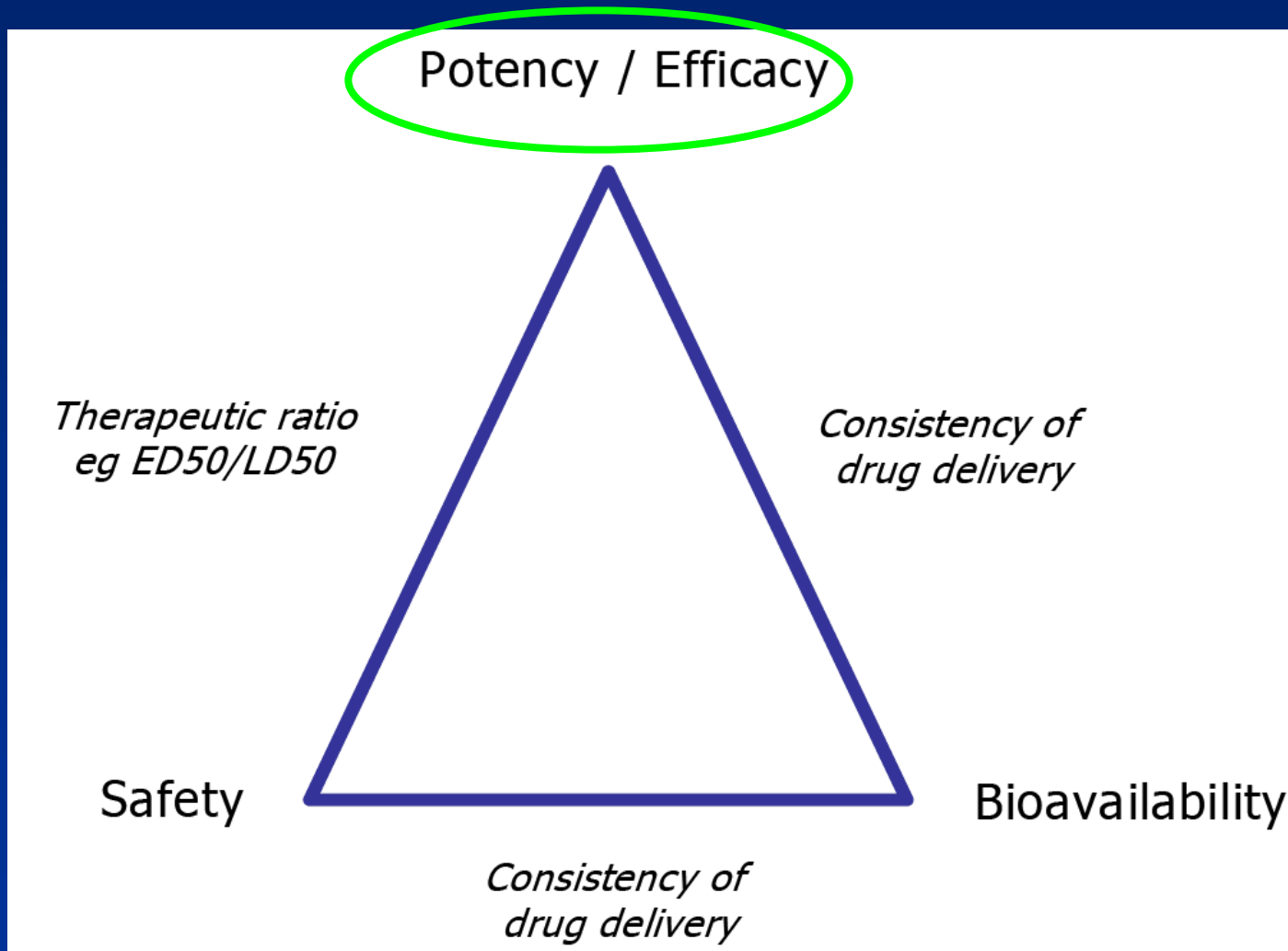
*Drug Discovery Today*

*Dahl & Akerud, Drug Discov. Today 18: 697, 2013*

É suficiente chegar á biofase  
e se ligar ao receptor para que  
um fármaco tenha o efeito desejado?



# O “*Triângulo das Bermudas*”: Eficácia, Segurança e Farmacocinética

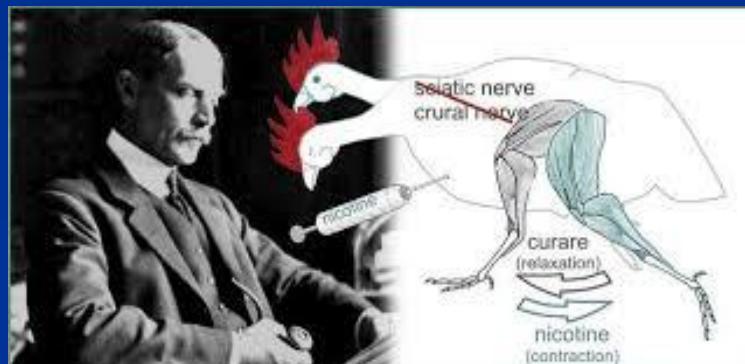


# I. CONCEITO DE RECEPTOR FARMACOLÓGICO

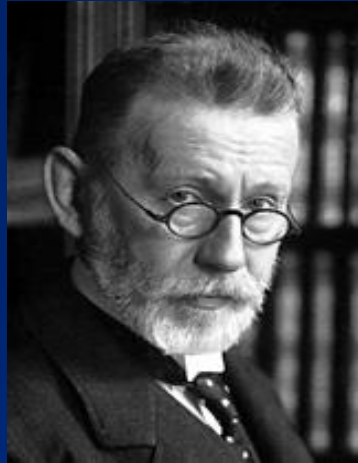
## 1. LANGLEY, J.N.

1878: primeira sugestão da existência de uma substância fisiológica com a qual pilocarpina e atropina formariam ‘*substâncias químicas*’ com *componentes teciduais (coração, glândulas salivares)*.

1905: “*Receptive substance*” para explicar os efeitos de nicotina e curare sobre o músculo esquelético



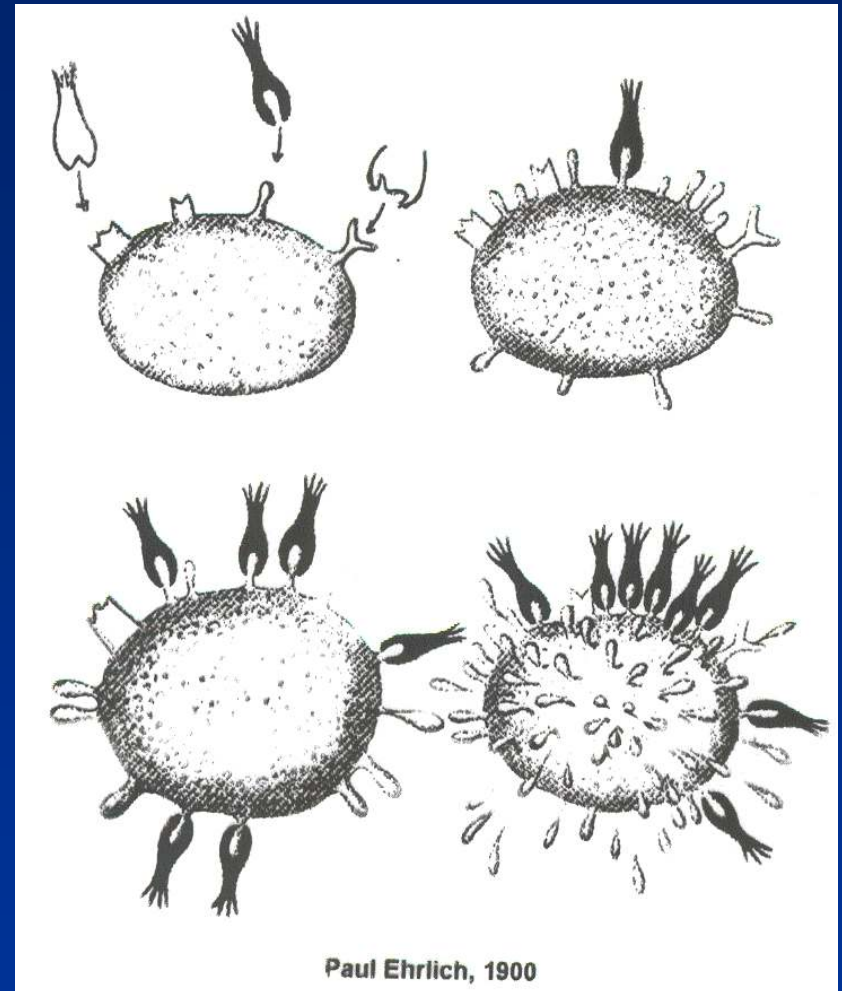
## 2. EHRLICH, P.



### “SIDE-CHAIN THEORY”

#### 1. Formação “anticorpos” (1900)

Side-chains (*depois chamados de receptores*) são parte da maquinaria fisiológica das células sendo capazes de fixar nutrientes e toxinas → (Ag – Ac)



Paul Ehrlich, 1900

*Proc. R. Soc. Lond. 66:424-448, 1900*

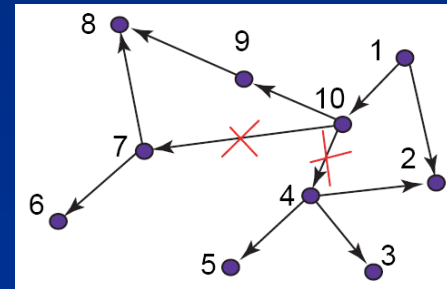
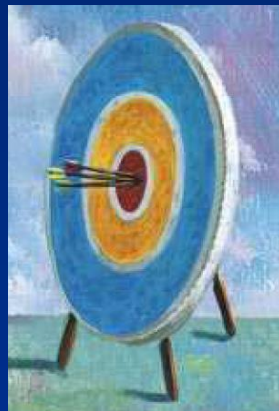
# EHRlich, P.

## 2. Base teórica da Quimioterapia (1907)

- Tratamento químico da sífilis (Salvarsan -1909)

*“Corpora non agunt nisi fixata”*

“ Magic bullet”



Magic shotguns versus magic bullets:  
selectively non-selective drugs for  
mood disorders and schizophrenia

Bryan L. Roth, Douglas J. Sheffler and Wesley K. Kroeze

Nature Drug Discov. 3:352-359, 2004

The efficiency of multi-target  
drugs: the network approach  
might help drug design

Péter Csermely<sup>1</sup>, Vilmos Ágoston<sup>2</sup> and Sándor Pongor<sup>2,3</sup>

TIPS 26:178-182, 2005

# DEFINIÇÃO DE RECEPTOR

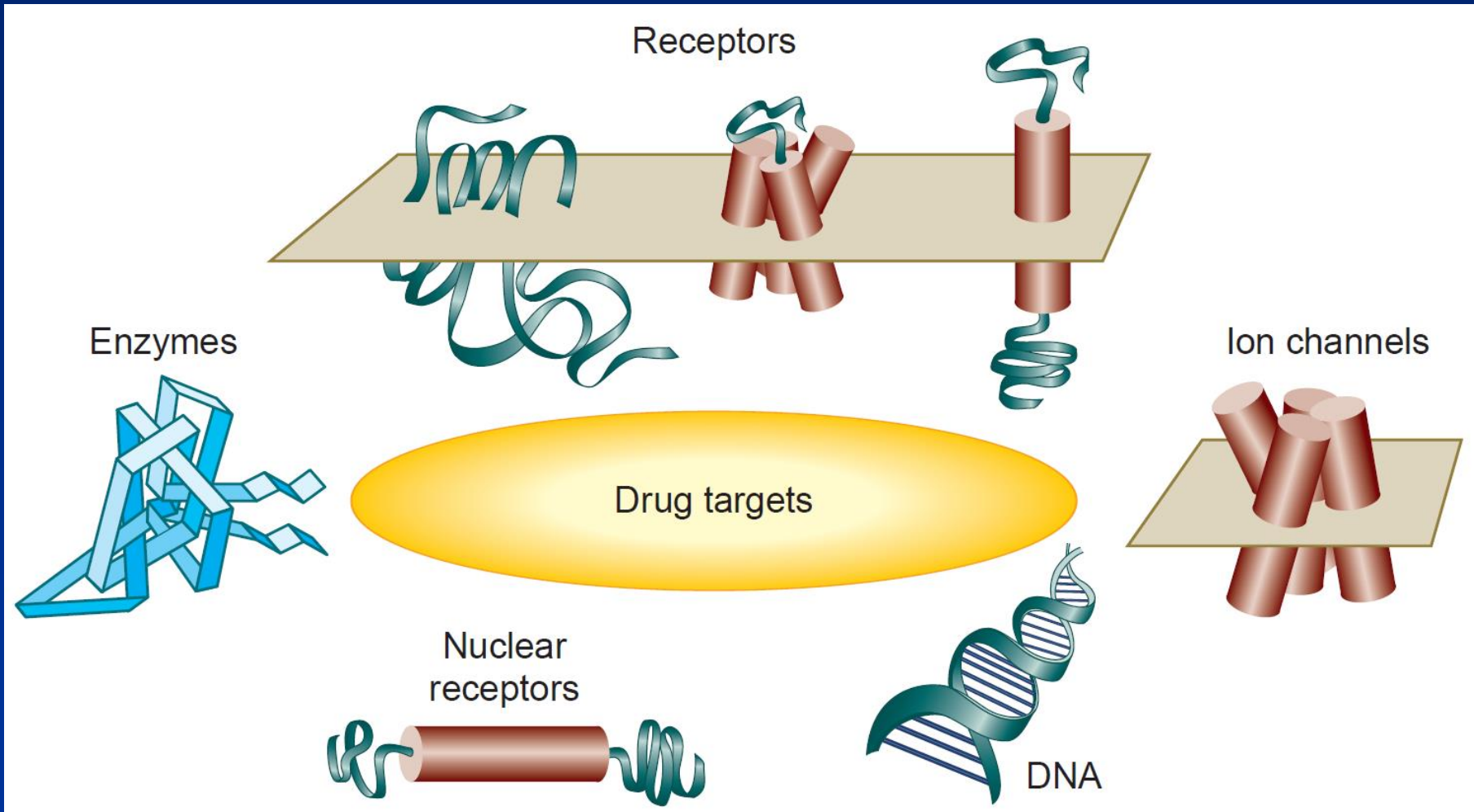
Macromolécula celular (ou um conjunto de macromoléculas) que está relacionado direta e especificamente com a sinalização química entre e dentro das células.

A combinação de um hormônio, neurotransmissor, fármaco ou mensageiro intracelular com seu receptor inicia uma mudança na função celular (efeito).

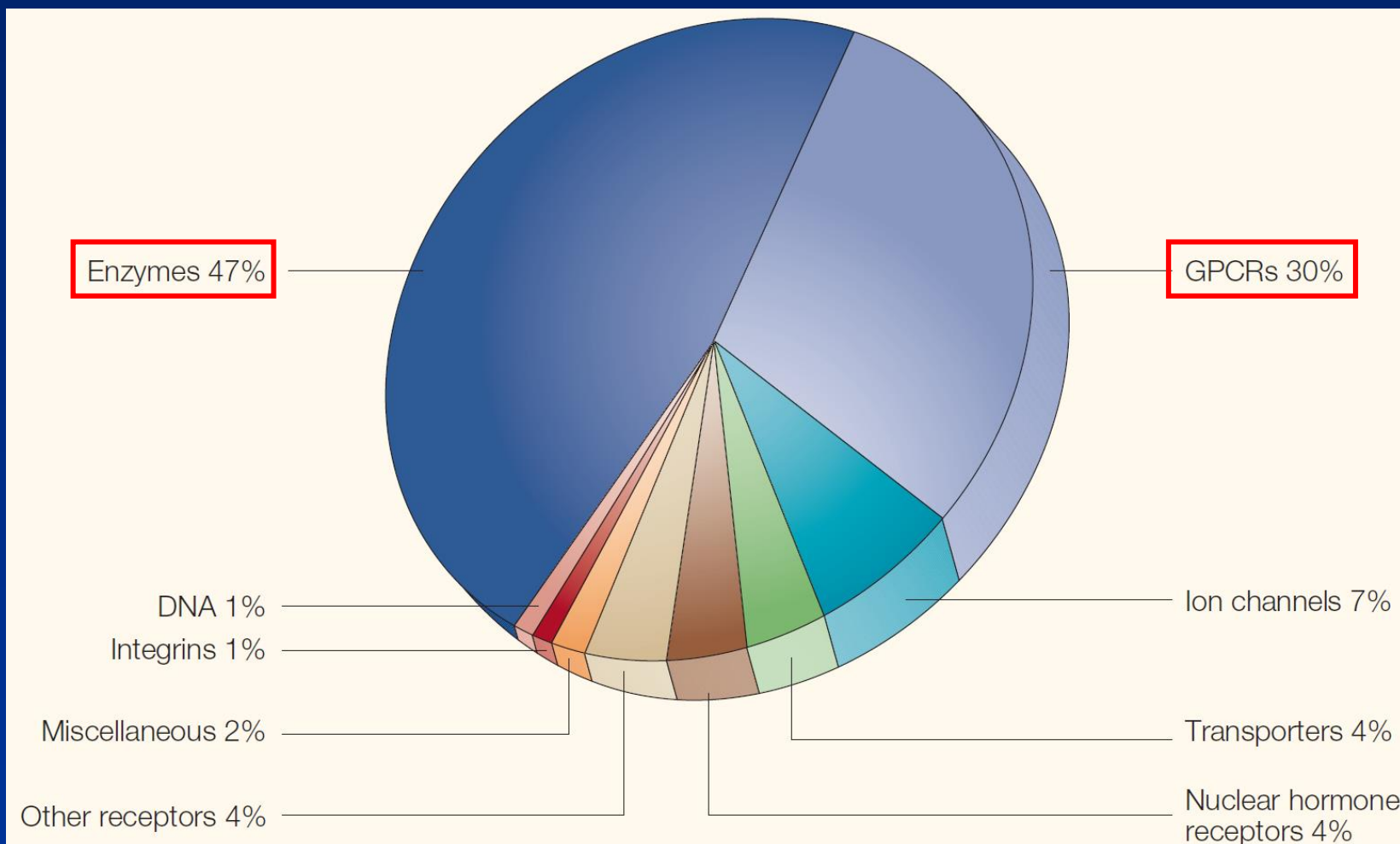
*Neubig et al., Pharmacol. Rev. 55:597, 2003*

# II. PROPRIEDADES GERAIS DOS RECEPTORES

## - NATUREZA: Receptores e alvos farmacológicos



# ALVOS PARA FÁRMACOS REGISTRADOS




*Hopkins & Groom, Nat. Rev. Drug Discov. 1:727, 2002*

# ENZIMAS como alvos para Fármacos

ENZIMA	FÁRMACO	USO CLÍNICO
ECA	Captopril, Enalapril	Hipertensão
COX	AINES	Inflamação
DOPA decarboxilase	Carbidopa	Parkinson
Dihidrofolate reductase	Metotrexato	Câncer
DNA topoisomerase	Irinotecan, topotecan	Câncer
DNA polimerase	Citarbine	Leucemia
HMG-CoA reductase	Lovastatina, Pravastatina	Hipercolesterolemia
$\beta$ -Lactamase	Ác. clavulânico	Infecção
HIV transcriptase reversa	AZT (Zidovudina)	AIDS
HIV Protease	Indinavir, Rotinavir	AIDS
Na,K-ATPase	Digoxina	Insuficiência cardíaca
H,K-ATPase	Omeprazole, Pantoprazole	Úlcera péptica
PDE 3, 5	Milrinona, sildenafil	IC, disfunção erétil

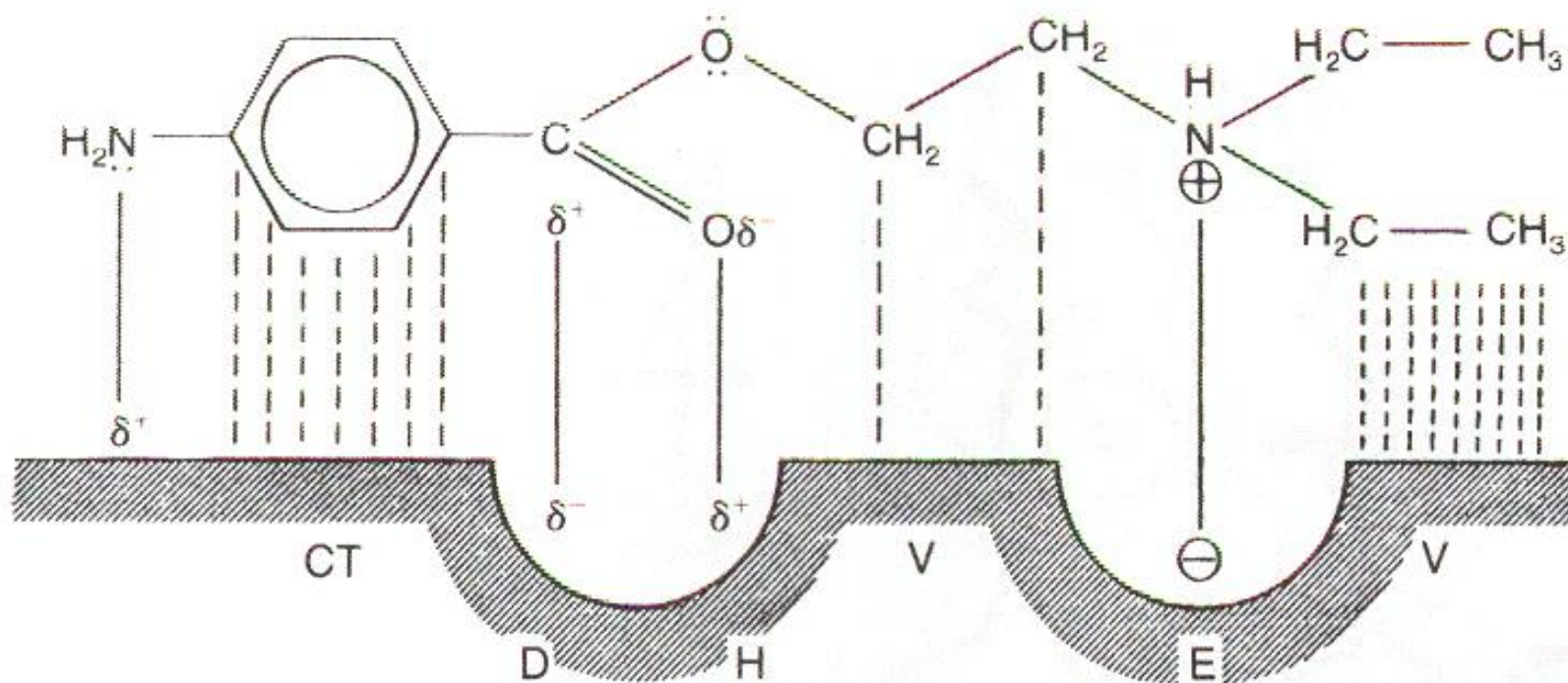
# TIPO DE INTERAÇÃO QUÍMICA ENTRE FÁRMACO E RECEPTOR & RELAÇÃO ESTRUTURA-AATIVIDADE

**Table 1.1** Types of Intermolecular Forces

Bond Type	Bond Strength (kcal/mol)	Example
1. Covalent	40–140	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{H}$
2. Ionic (Electrostatic)	5	$\text{R}_4\text{N}^+ \cdots \text{O}^- - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} -$
3. Hydrogen	1–10	$-\text{NH} \cdots \underset{\text{H}}{\text{O}} - \text{H}$
4. Dipole–dipole	1	$\text{R}_3\text{N}: \cdots \text{C}=\text{O}$
5. van der Waals	0.5–1	$\text{C} \cdots \text{C}$
6. Hydrophobic	1	

Selassie , Vol.1, Cap.1, *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Sixth Edition, 2003

# FORÇAS QUÍMICAS E RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE



**Fig. 17.3** Ligação da molécula de procaína por meio de: E, forças eletrostáticas; D, interação dipolo-dipolo; V, forças de van der Waals; H, ligação de hidrogênio; CT, transferência de carga (Büchi, J. *et al. Arzneim.-Forsch.*, 16:1657, 1966).

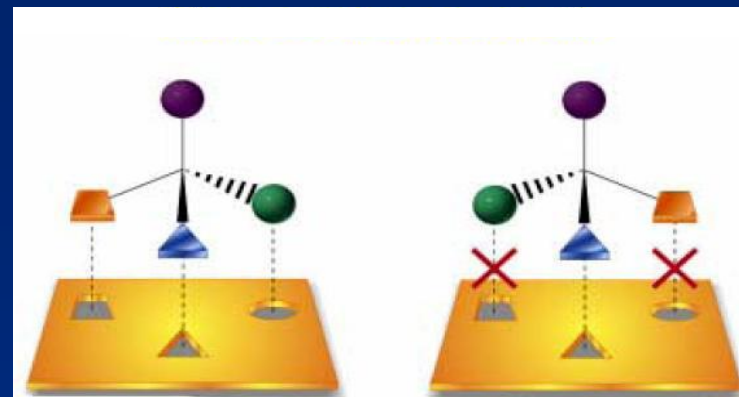
## II. PROPRIEDADES GERAIS DOS RECEPTORES

- A. Sensibilidade: afinidade !
- B. Especificidade: REA (*Estereoseletividade!*)
- C. Saturação → competição
- D. Especificidade da resposta celular

*NB. Fármacos que não atuam através de um receptor*

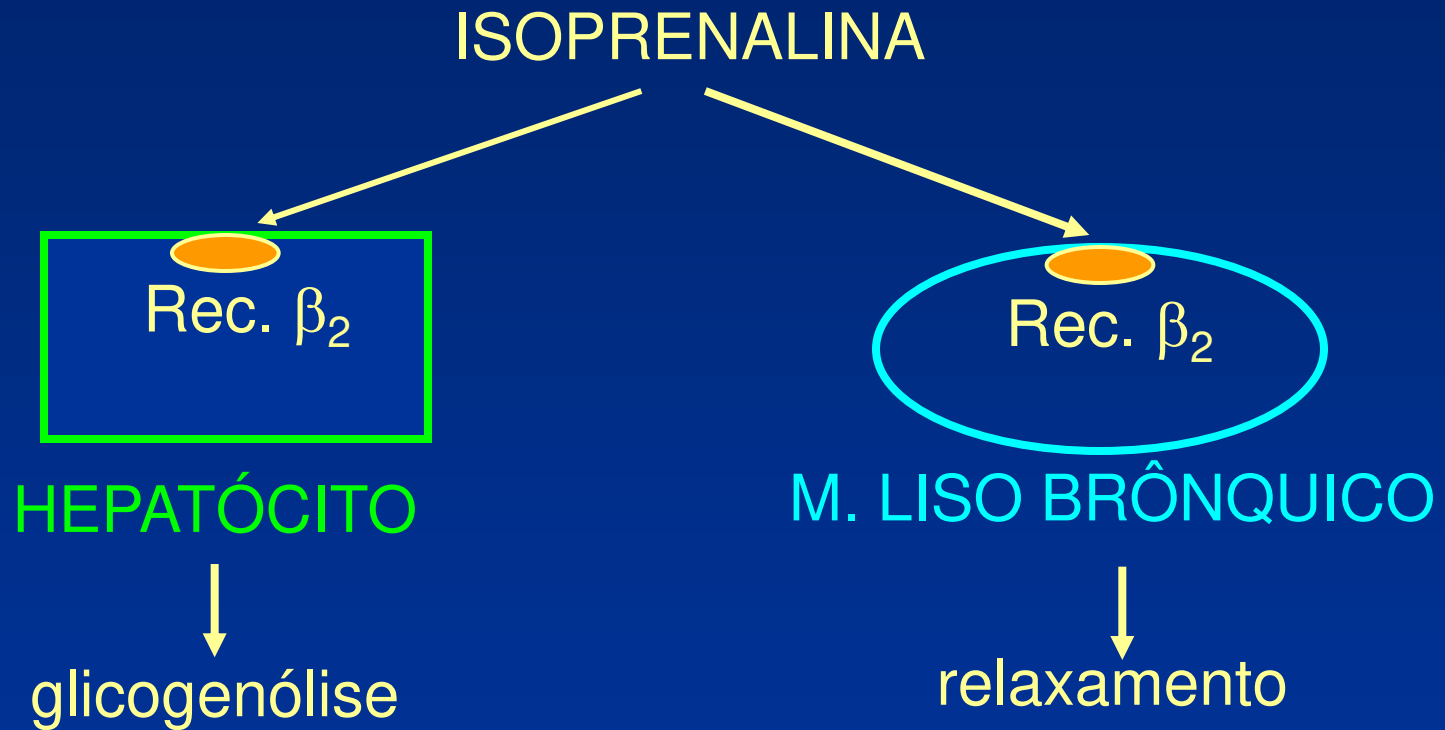
# ESTEROISOMERISMO: isomerismo devido ao arranjo tridimensional dos átomos

- **Enantiômeros:** substâncias com um ou mais centros quirais que são “Imagens de espelho” e impossíveis de serem sobrepostas
- **Diaesterioisômeros:**  $\neq$  imagens de espelho
- **Isômeros geométricos** (cis / trans)



SITUAÇÕES	EXEMPLOS
Atividades semelhantes	Dobutamina, varfarina
Um enantiômero é ativo e o outro é inativo	Losartan (R) Ibuprofeno (S>>>R)
Um enantiômero é ativo e o outro é tóxico	Bupivacaina (R = cardiotoxico) Talidomida (S = teratogêno)

# ESPECIFICIDADE DA RESPOSTA CELULAR



# III. DESCRIÇÃO QUANTITATIVA DO EFEITO DE UM FÁRMACO

## 1. LEI DE AÇÃO DAS MASSAS: **LANGLEY** (1878)



## 2. TEORIA DA OCUPAÇÃO: **CLARK** (1930)

*“The mode of action of drugs on cells” (Livro)*

Modelo: “O efeito do fármaco é diretamente proporcional à *fração* de receptores ocupados”



Afinidade  
*Binding*

Efeito  
*Farmacologia clássica*

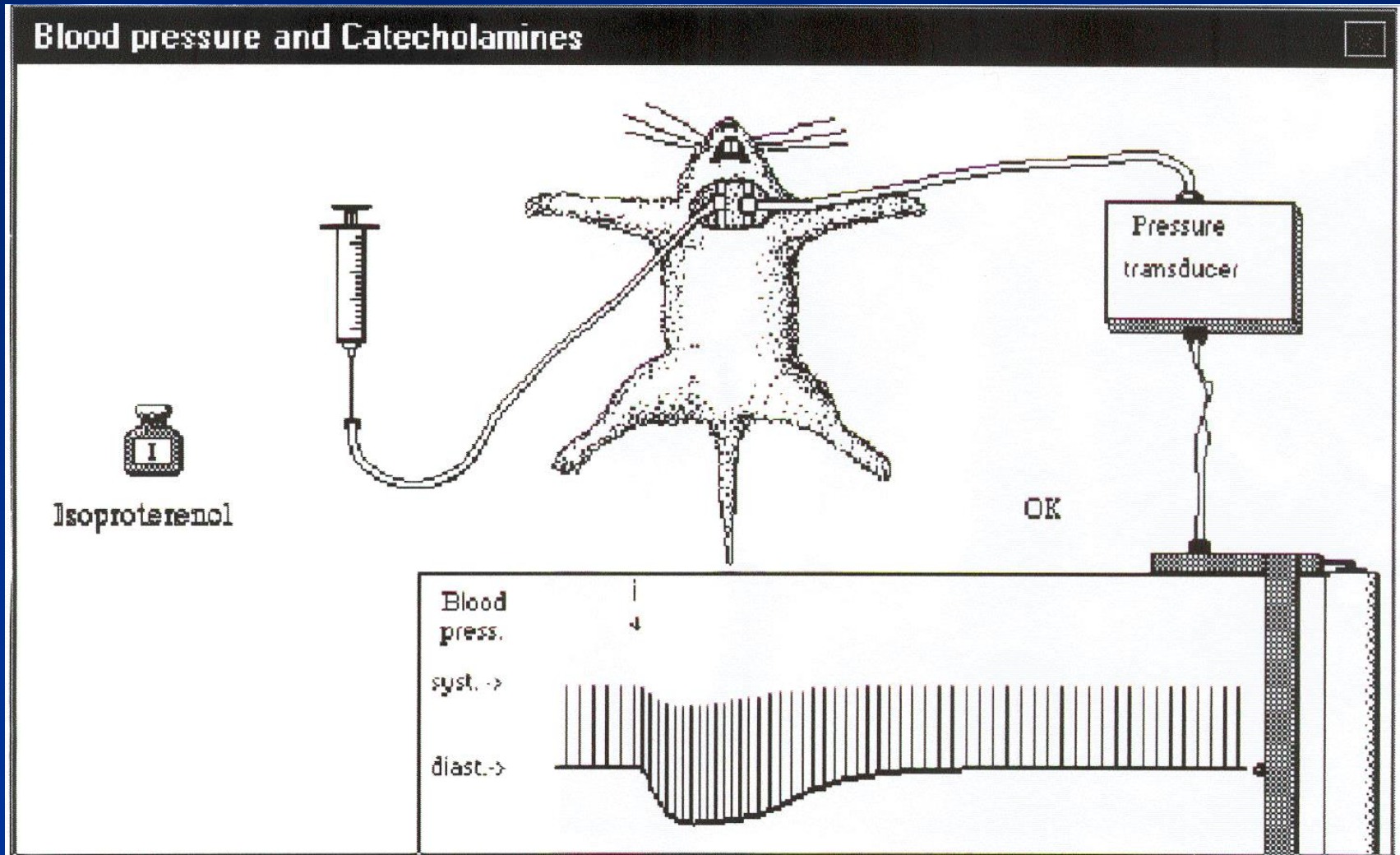
# FARMACOLOGIA CLÁSSICA:

## Estudos comportamentais



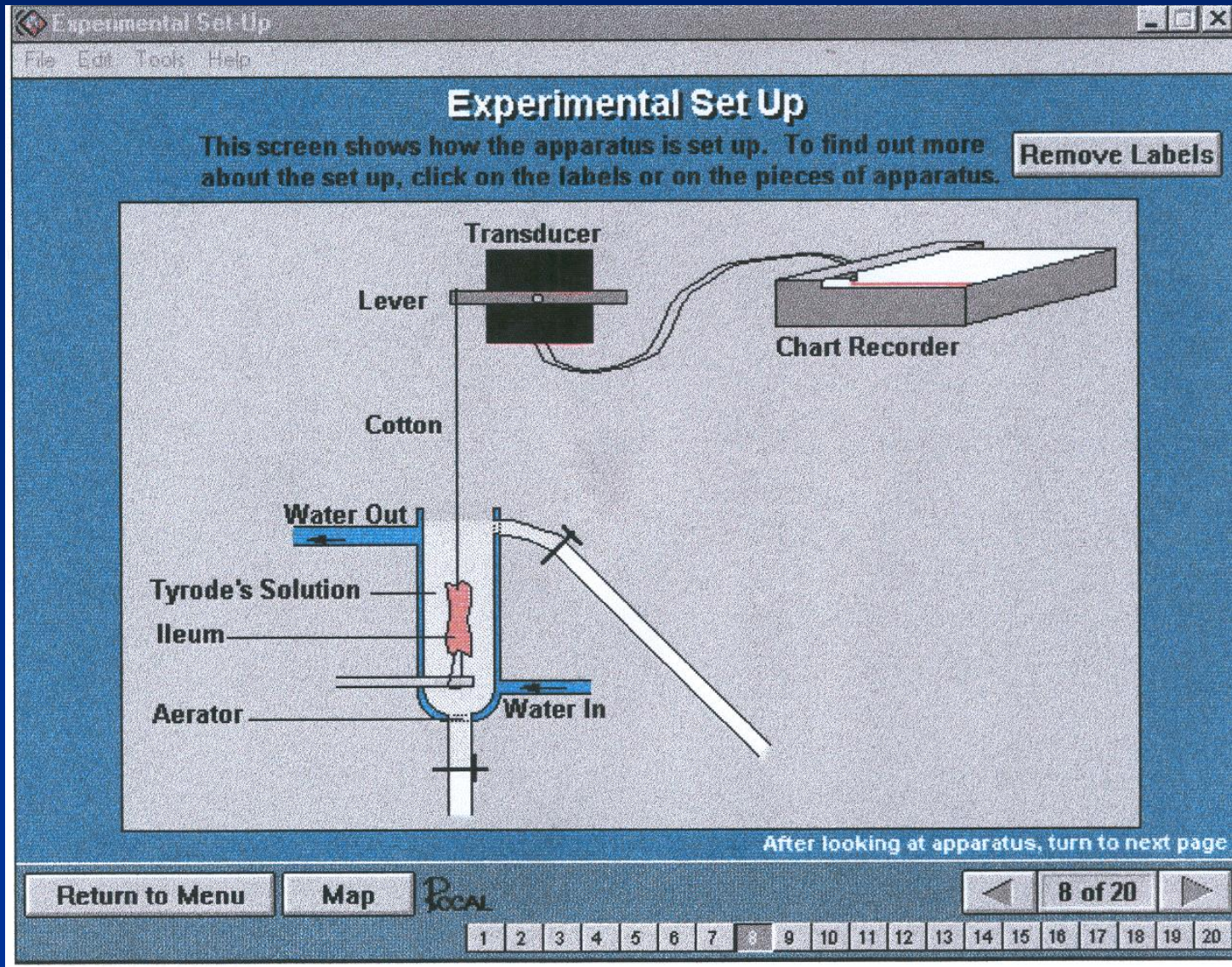
# FARMACOLOGIA CLÁSSICA:

## medida *in vivo*: pressão arterial



# FARMACOLOGIA CLÁSSICA:

## Medida *in vitro*: órgão isolado



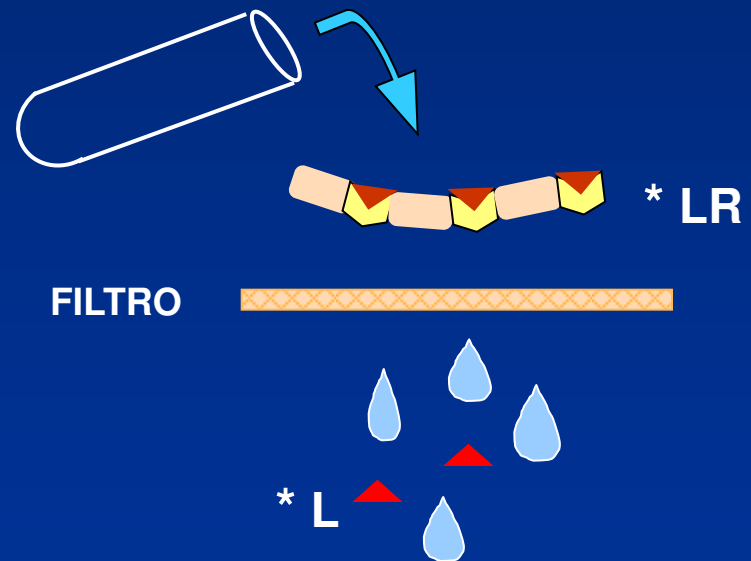
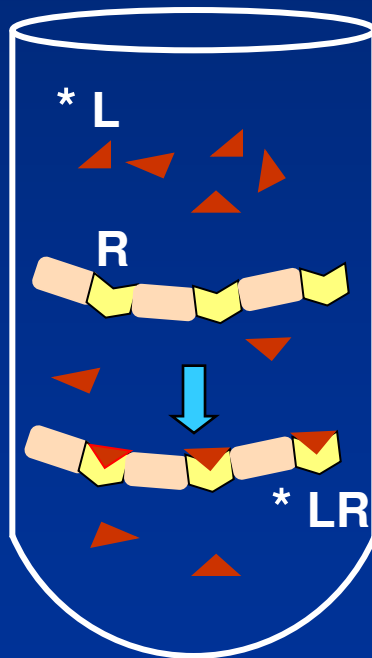
# FARMACOLOGIA CLÁSICA “moderna”:

Medida *in vitro*: célula / *Patch Clamp*

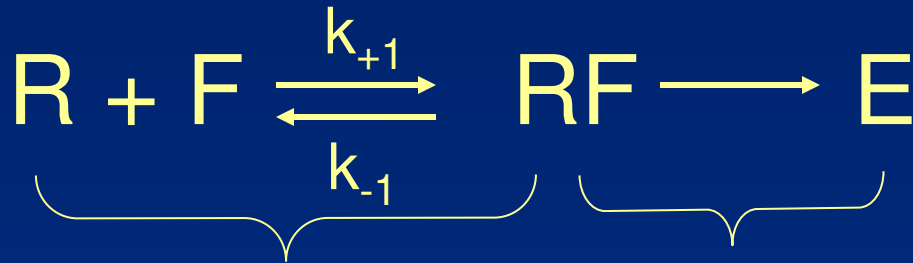


<https://www.physiologie.uni-freiburg.de/research-techniques/electrophysiology>

# ENSAIO DE *BINDING*: ASPECTO PRÁTICO



# EQUAÇÕES E PARÂMETROS



Afinidade  
*Binding*



Efeito  
*Farmacologia clássica*



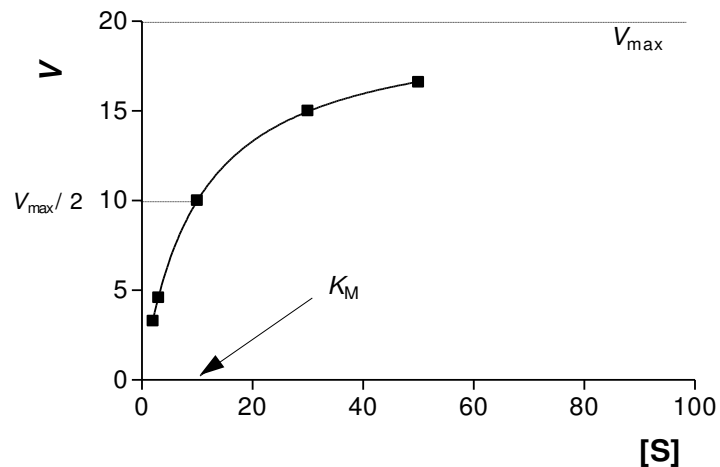
$$[RF] = \frac{[R]_{\text{tot}} \cdot [F]}{K_d + [F]}$$

$$E = \frac{E_{\text{max}} \cdot [F]}{CE_{50} + [F]}$$

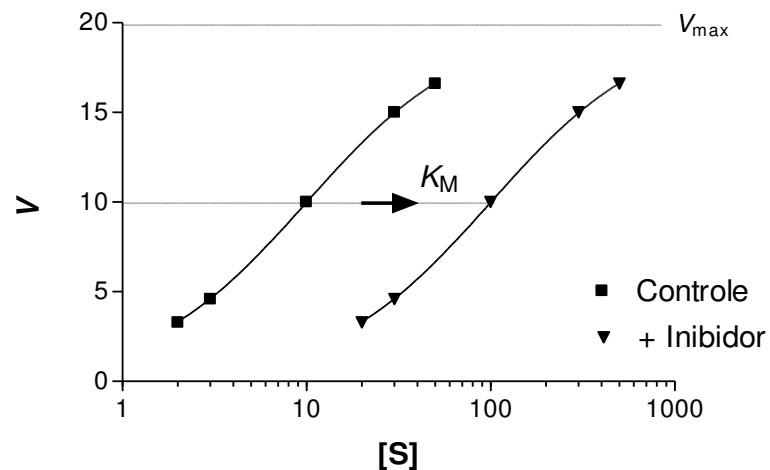
$$K_d = k_{-1} / k_{+1}$$

# REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS

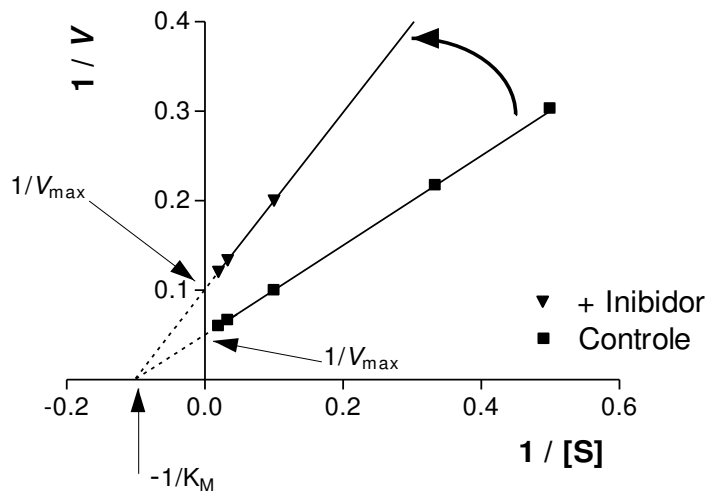
## Velocidade vs Concentração



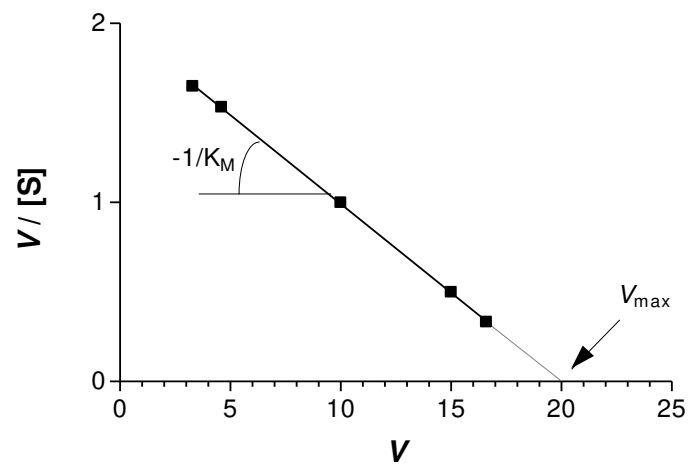
## Velocidade vs Log Concentração



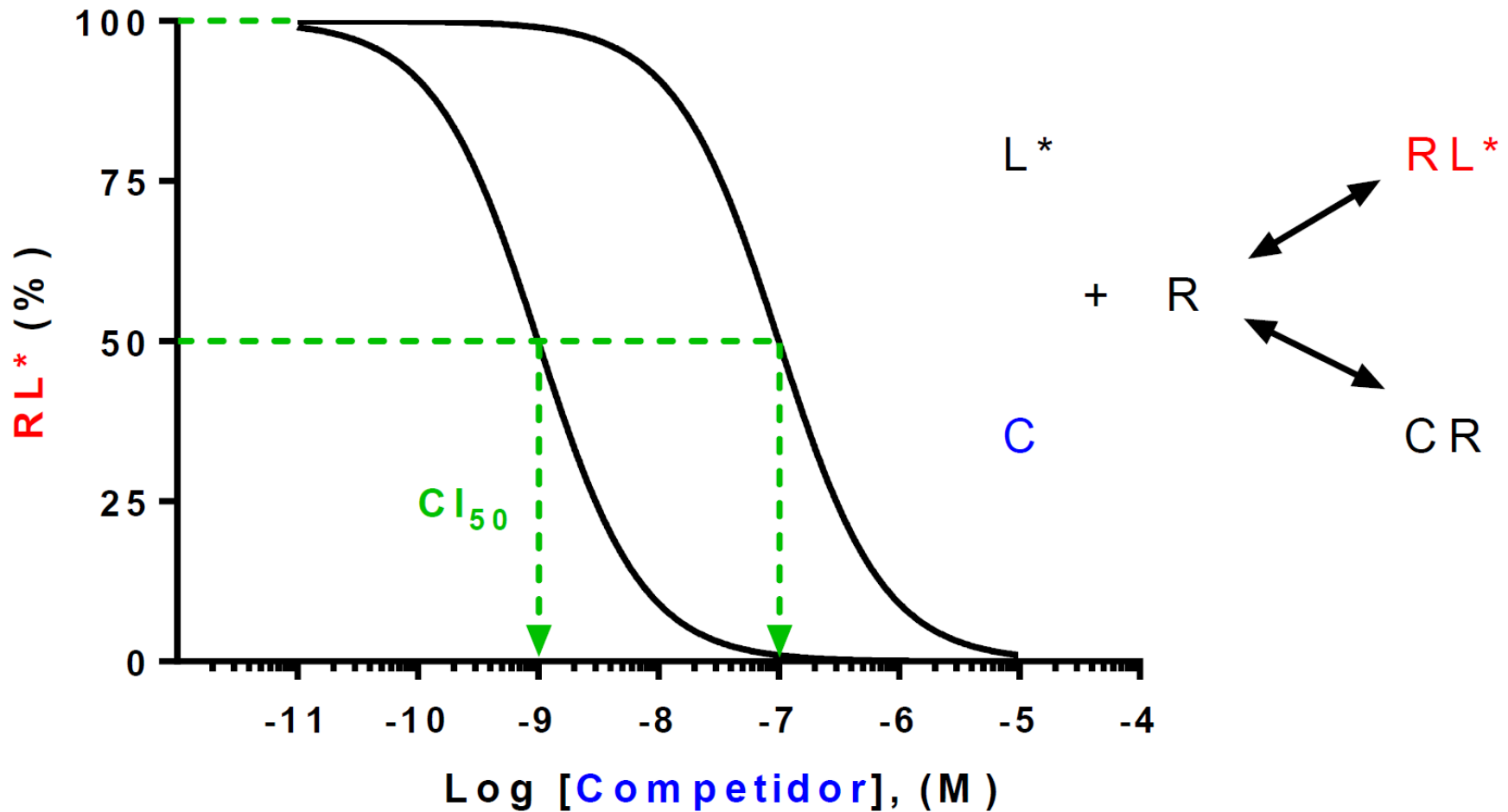
## Gráfico de Lineweaver-Burk (dos inversos)



## Gráfico de Scatchard



# BINDING: ENSAIO DE COMPETIÇÃO



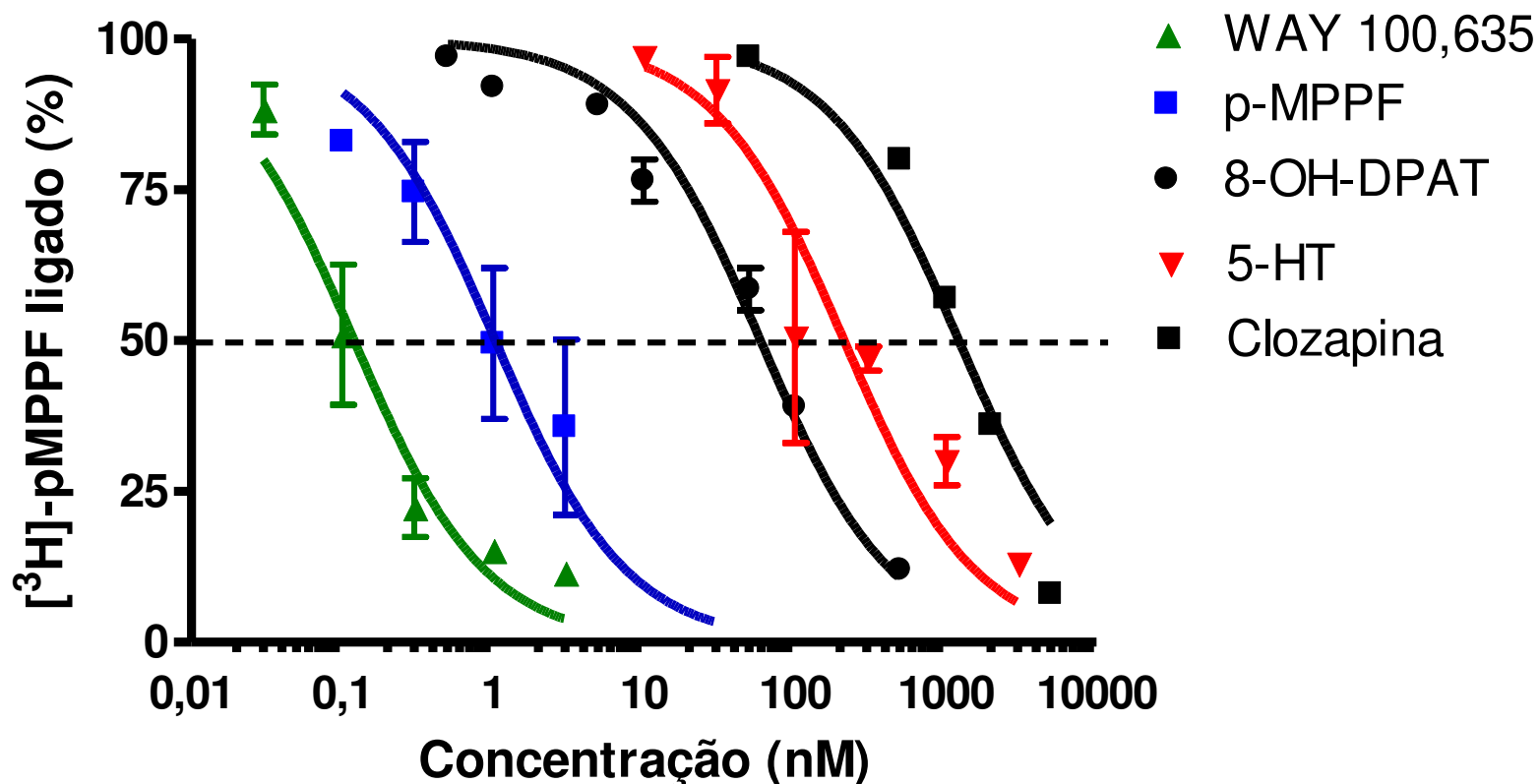
Noël, Ensaios de binding,  
Cap. 5, e-book, RJ, 2017

Cheng-Prusoff:  $CI_{50} = K_i \cdot (1 + [^*L] / K_d)$

# **BINDING E SCREENING FARMACOLÓGICA**

(processo de descoberta de novos fármacos)

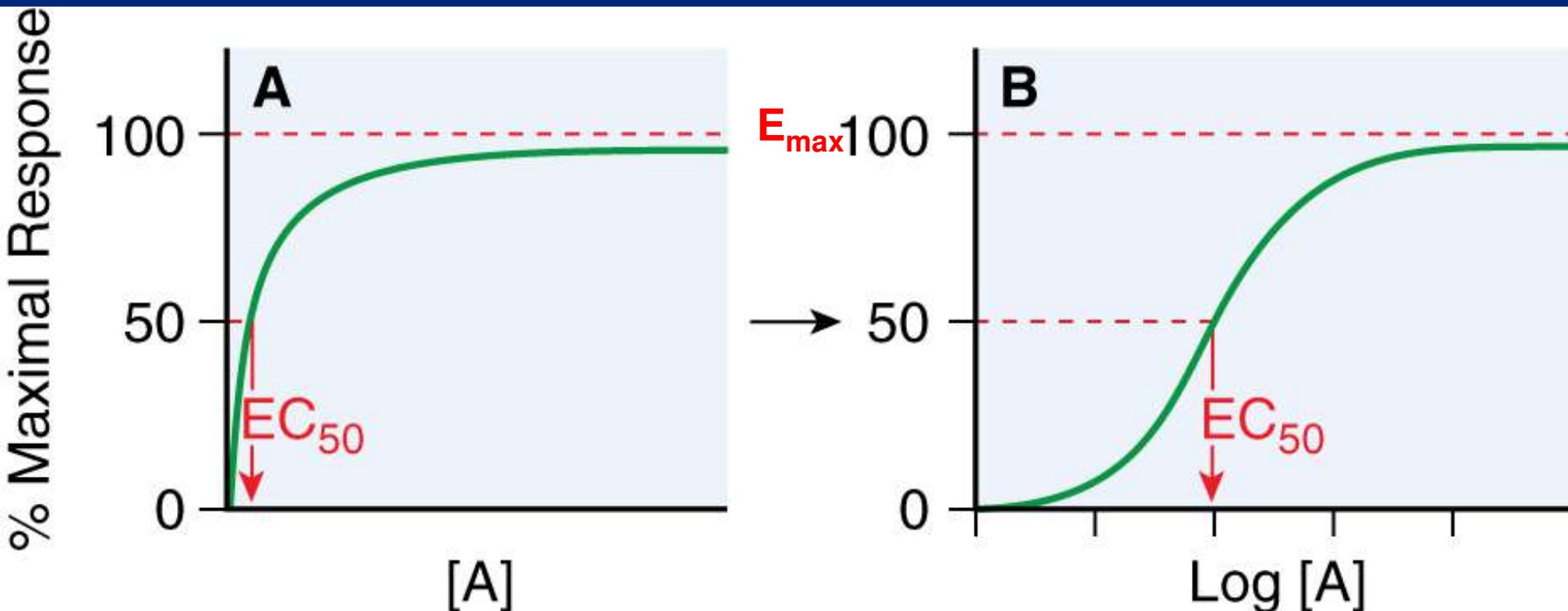
*Binding ao receptor 5-HT<sub>1A</sub>: curvas de competição*



# REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS:

## Curva Concentração-Efeito

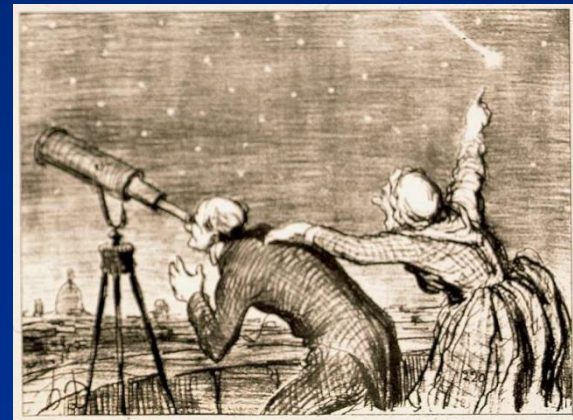
## Curva Log Concentração-Efeito



# Quais são as duas propriedades que definam a capacidade de um fármaco de produzir um efeito ?

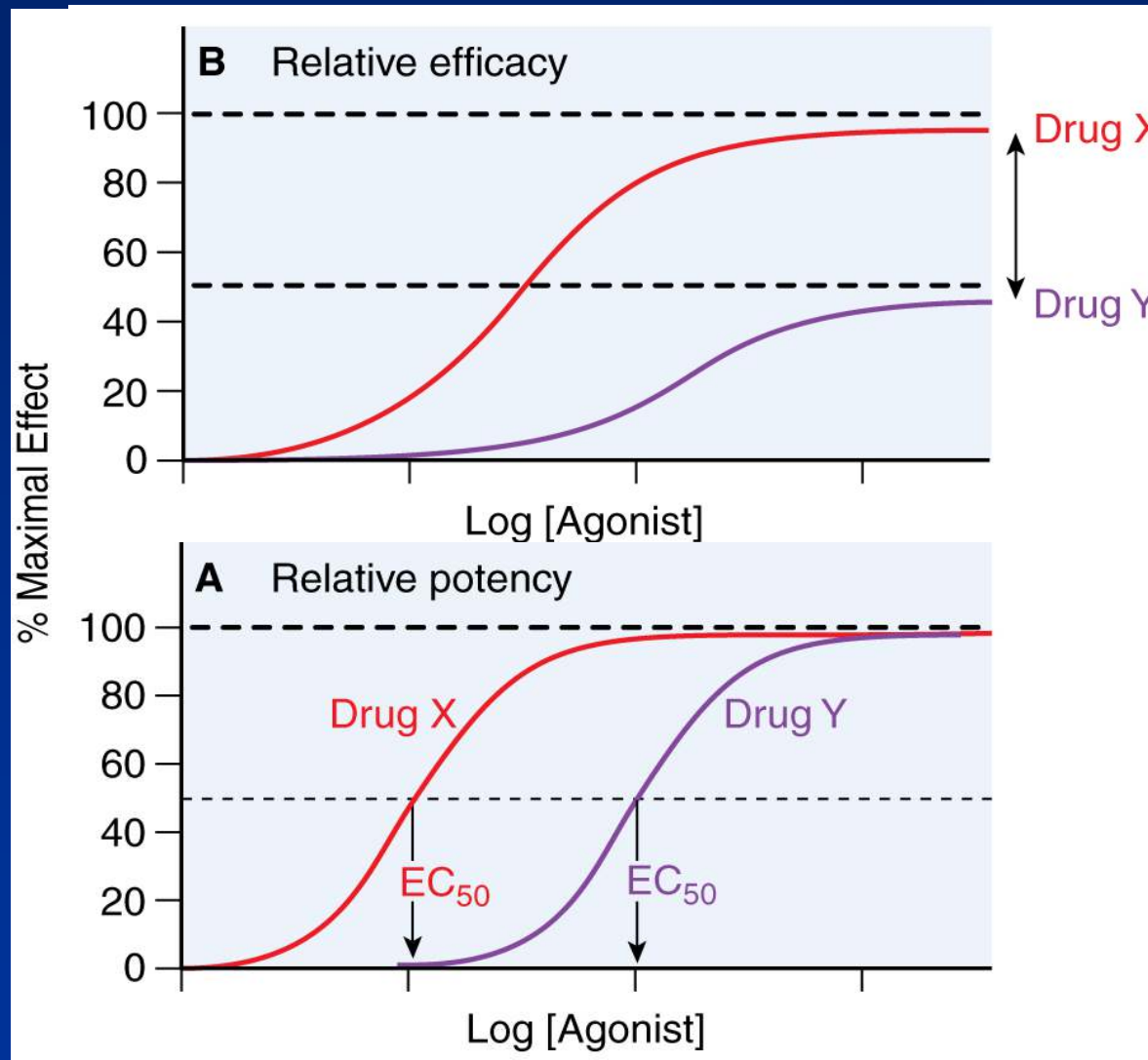


- O que devemos olhar ?



- Quais são os parâmetros que vão permitir quantificar estas duas características essenciais dos fármacos ?

# EFICÁCIAS RELATIVAS ( $E_{max}$ ) & POTÊNCIAS ( $CE_{50}$ )



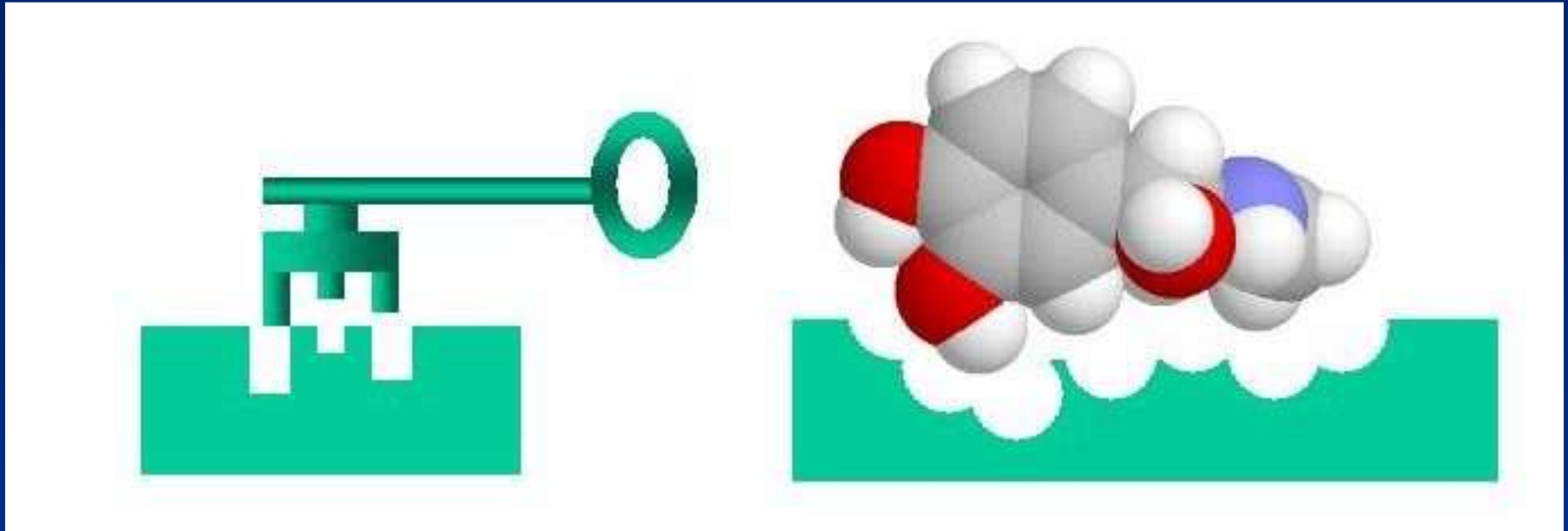
# IV. ACOPLAMENTO RECEPTOR-EFETOR e TRANSDUÇÃO DO SINAL

- Modelo estático: Modelo da “**chave e fechadura**”
- Modelos dinâmicos: modificação conformacional do receptor / Efetor / segundo mensageiro

Modelo do “**ajuste induzido**” (*Koshland*)

Modelo dos “**dois estados**” (*Changeux; Colquhoun*)

# MODELO “CHAVE E FECHADURA” (FISCHER -1894)



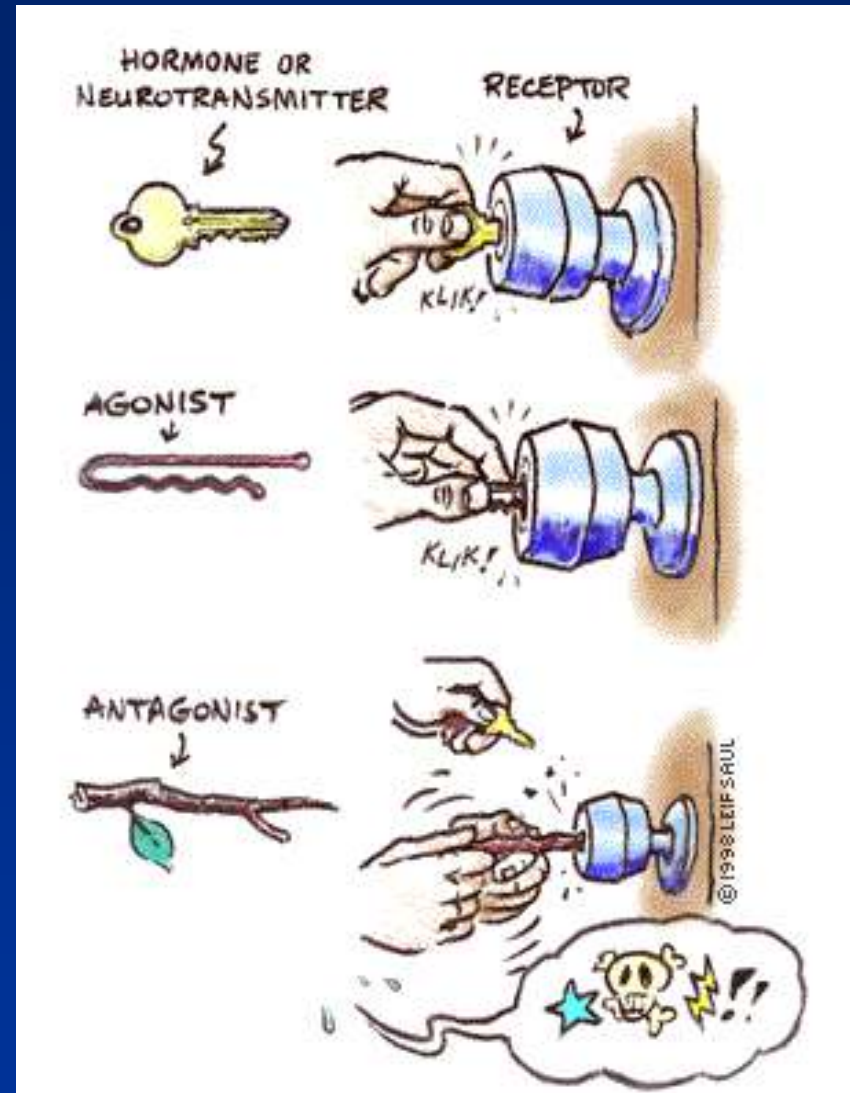
- ✓ Inicialmente desenvolvido para **enzimas** (substratos)  
Cada fechadura tem sua própria chave (*Fischer, 1894*)
- ✓ Depois aplicado à interação **fármaco-receptor**: o fármaco é a chave que tem que se ajustar, especificamente e “produtivamente”, à fechadura

# MODELO “CHAVE E FECHADURA”: limitação

## MODELO ESTÁTICO:

não explique porque certas “chaves” não abrem a fechadura (*antagonistas*)

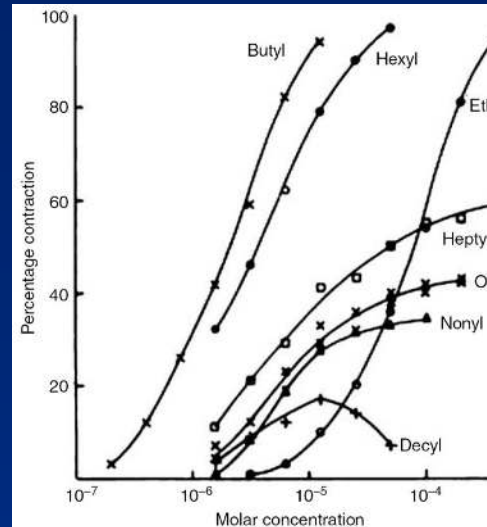
ou abrem somente parcialmente (agonistas parciais)



Leif Saul, copyright 1998-2005

# CONCEITO DE ATIVIDADE INTRÍNSECA E ANTAGONISMO

**STEPHENSON e ARIËNS:**  
primeiros a descrever a  
existência de **agonistas  
parciais**



Curvas Cc – efeito  
para uma serie de  
alquil trimetilammonio  
no íleo de cobaia

Stephenson  
(*Br. J. Pharmacol.* 11:  
379-393, 1956)

**Ariëns (1954)  $\alpha$  :** **Atividade intrínseca**  
(efeito máximo do agonista - IUPHAR 1995)

$$\alpha = \frac{E_{\text{max fármaco}}}{E_{\text{max agonista total}}}$$

$\alpha = 1 \rightarrow$  agonista total

$\alpha = 0 \rightarrow$  antagonista

$0 < \alpha < 1 \rightarrow$  agonista parcial

**Stephenson (1956)  $e$ :** **Eficácia**

$E = f(S)$  com  $S$  (Estímulo) =  $e \cdot$  ocupação fracional

## STEPHENSON, R.



**Eficácia:** característica do fármaco que descreve sua capacidade de **ativar** o receptor

→ Distingue duas propriedades dos fármacos: sua capacidade de se ligar ao receptor (**afinidade**) e de ativar (**eficácia**) o mesmo uma vez ligado.

**Consequência:** Um Emax não corresponde necessariamente a 100% ocupação dos receptores mas pode ocorrer após ocupação de uma pequena fração dos mesmos

→ **Receptores de reserva**

# RECEPTORES DE RESERVA

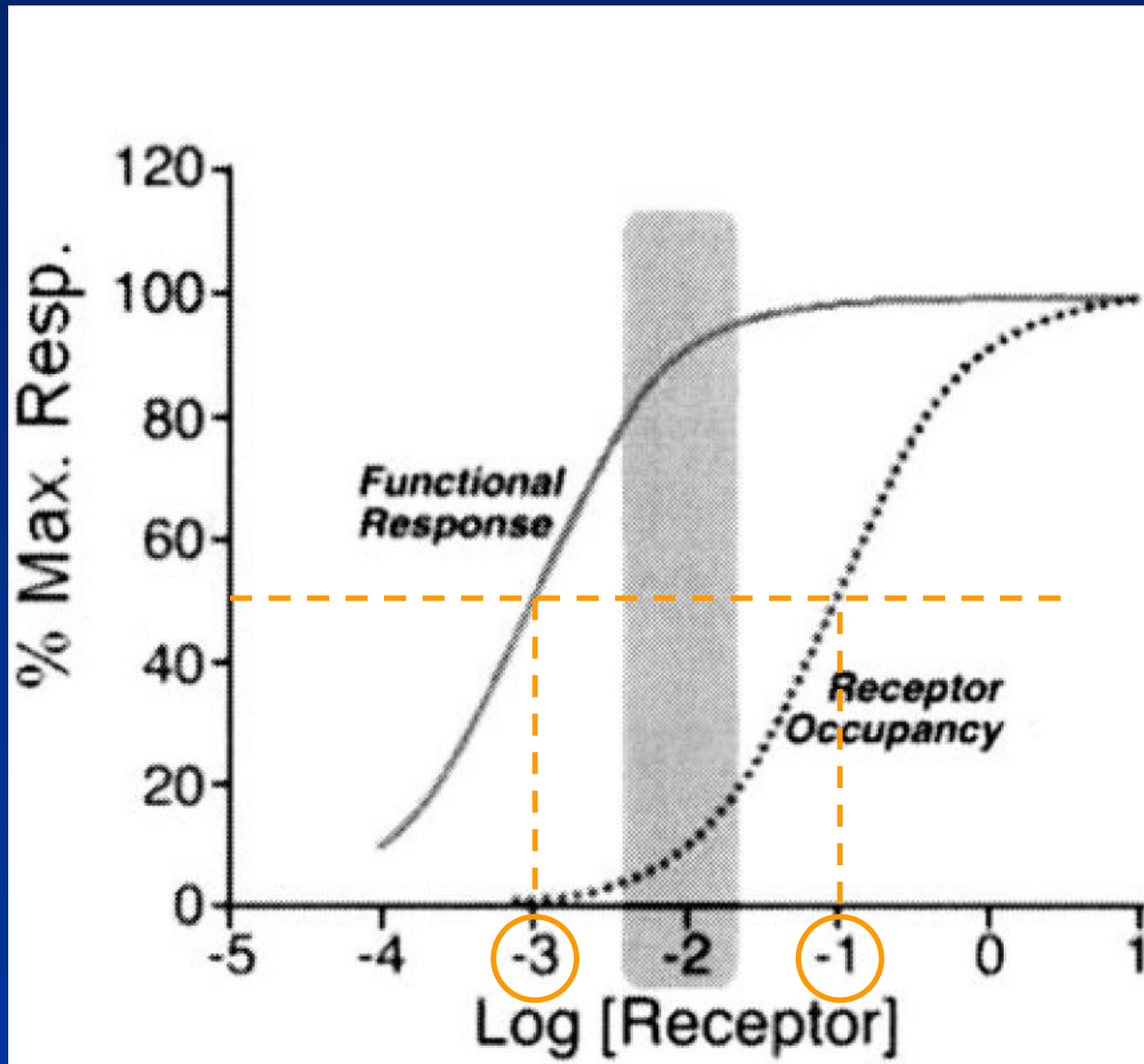
Conceito: em alguns tecidos, agonistas com grande eficácia podem produzir Efeito máximo mesmo que somente uma pequena fração dos receptores sejam ocupados.

A capacidade de Reserva depende do tecido e do fármaco

Consequência: Não-linearidade entre ocupação dos receptores e Efeito

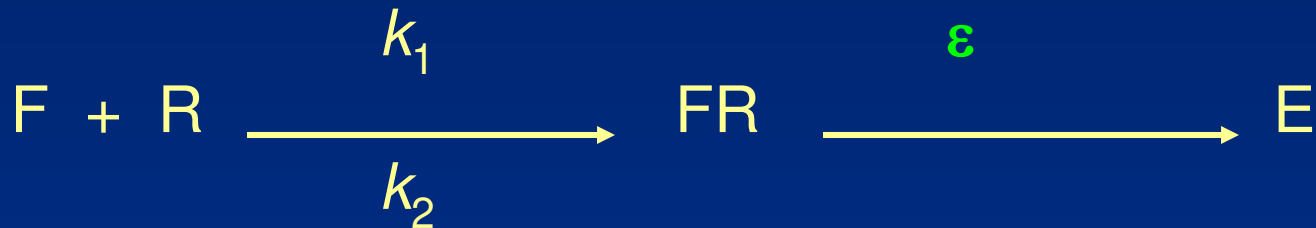
$$CE_{50} < K_d$$

# RECEPTORES DE RESERVA: $CE_{50} < K_d$



## **Eficácia intrínseca** ( $\epsilon$ - Furchgott, 1966; Kenakin, 1987)

= estímulo, produzido por um agonista, ao ocupar um único receptor

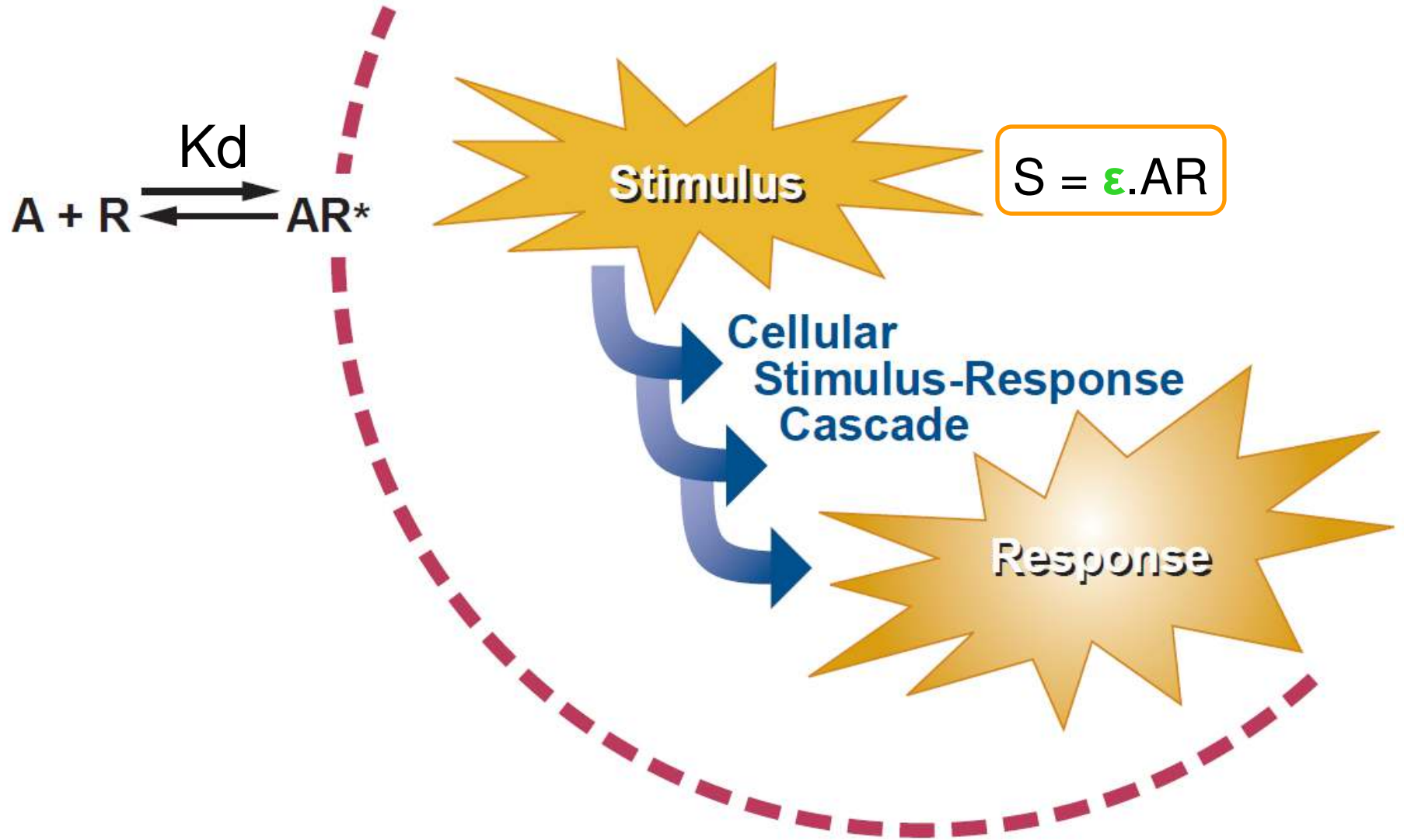


$$E = f \quad \epsilon \quad \frac{[R]_{\text{tot}} \cdot [F]}{K_d + [F]}$$

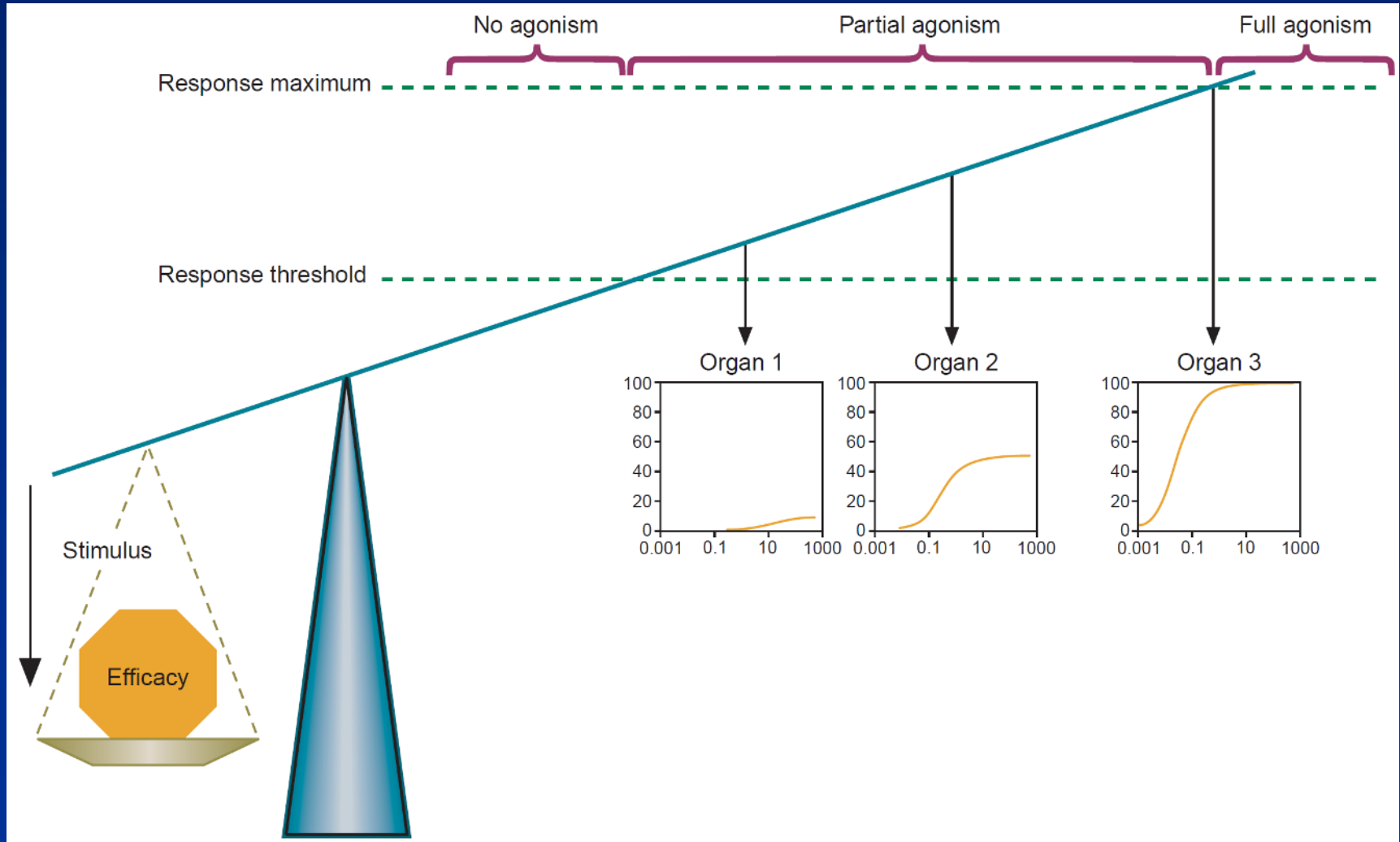
Características do tecido

Características do fármaco

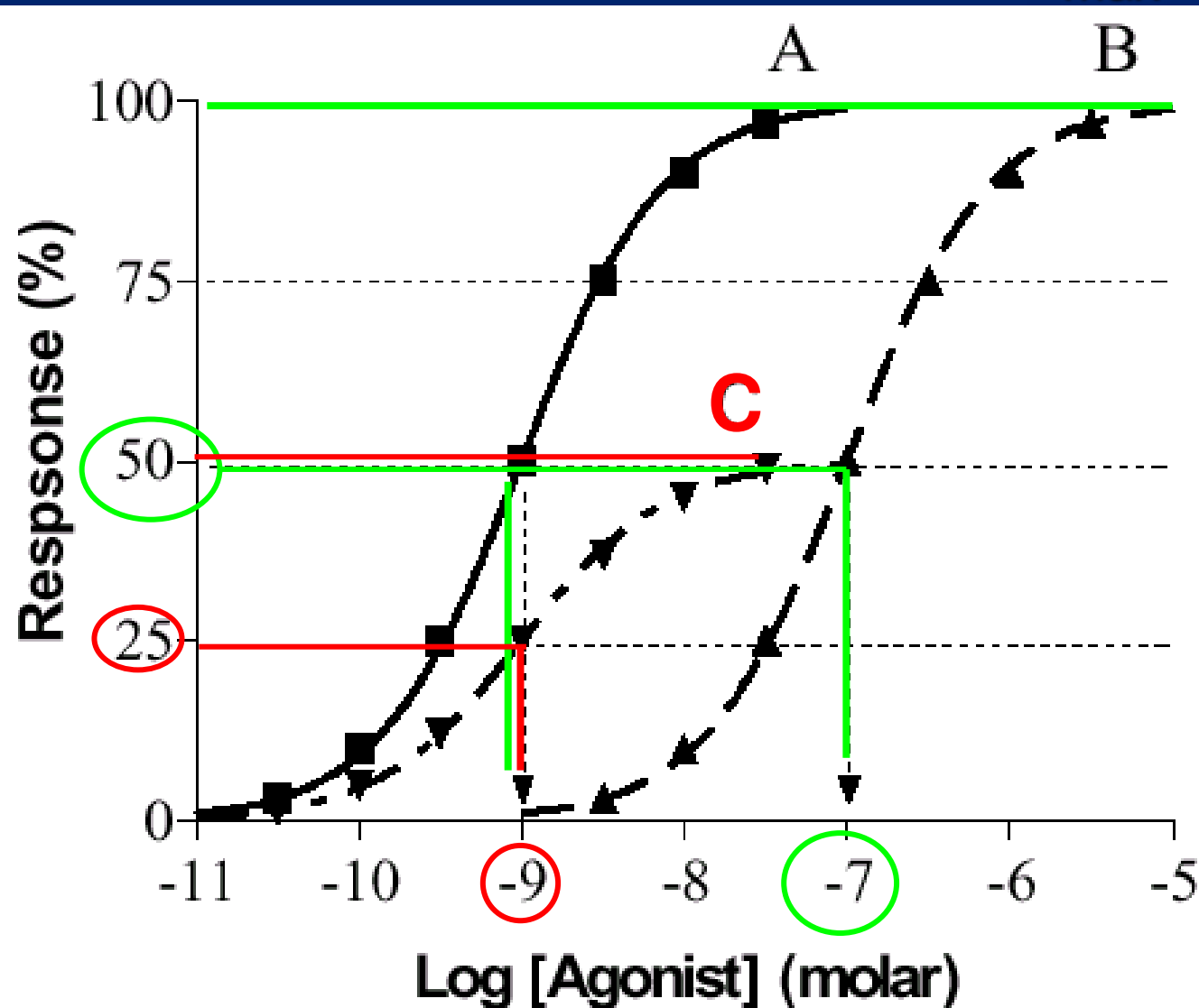
# ESTÍMULO e RESPOSTA (*EFEITO*)



# EFICÁCIA INTRÍNSECA / ESTÍMULO e amplificação



# POTÊNCIAS ( $CE_{50}$ ) & EFICÁCIAS RELATIVAS ( $E_{max}$ )



O que seria mais importante para definir a escolha entre dois fármacos ?

- Eficácia ou Potência ?



O que você tomaria se tiver uma dor muito intensa, como de um cálculo renal ?

- Aspirina ou morfina ?



# O que é EFICÁCIA ?

Qual seria a diferença fundamental, a nível molecular, entre:

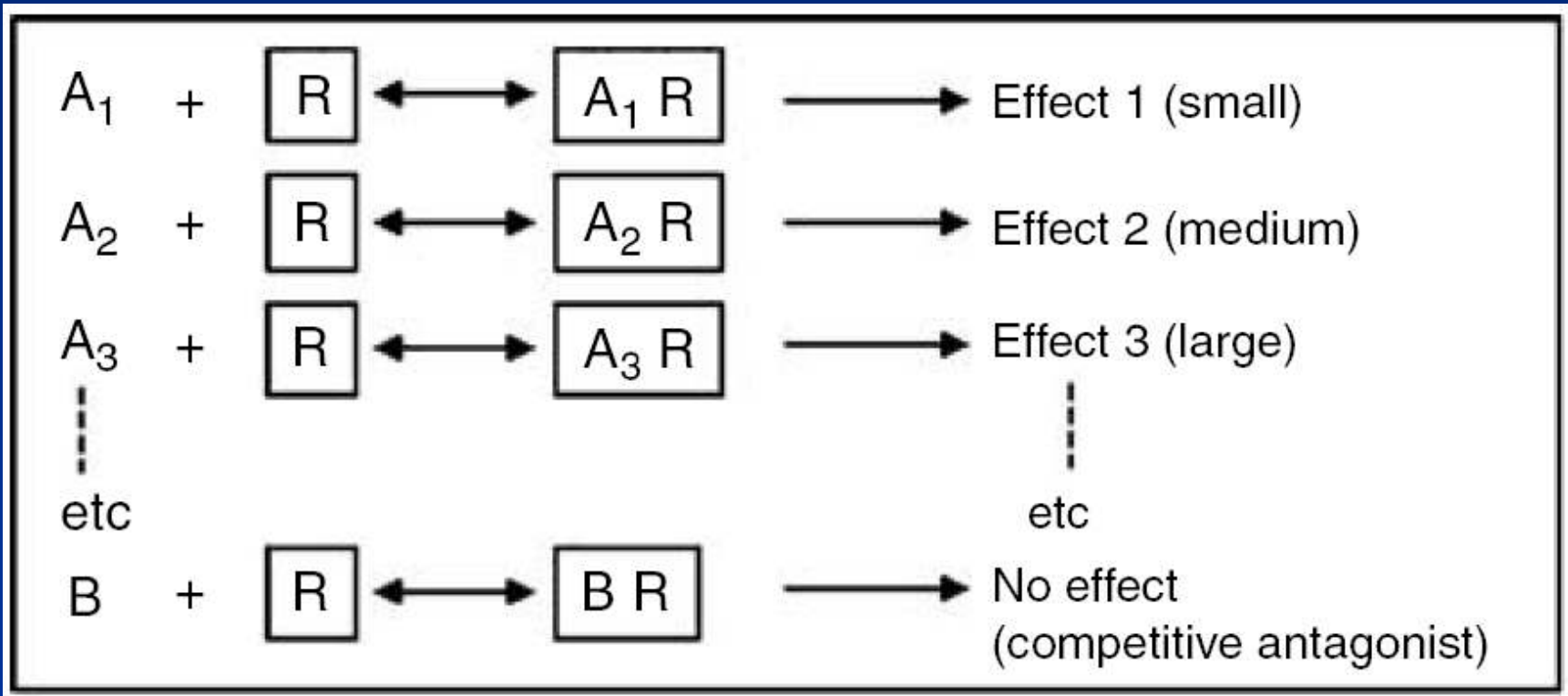
- um AGONISTA (*que se liga e produz um efeito*)  
e
- um ANTAGONISTA (*que se liga mas não produz efeito*) ?

# ATIVACÃO GRADUAL

- Modelo de Luva-mão = **encaixe induzido**  
(Koshland, 1958)

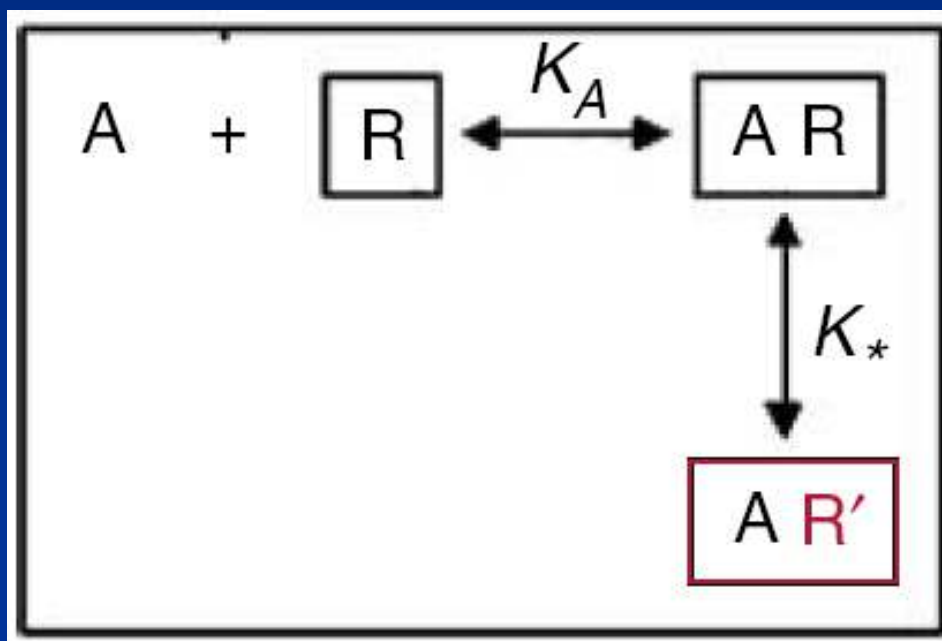
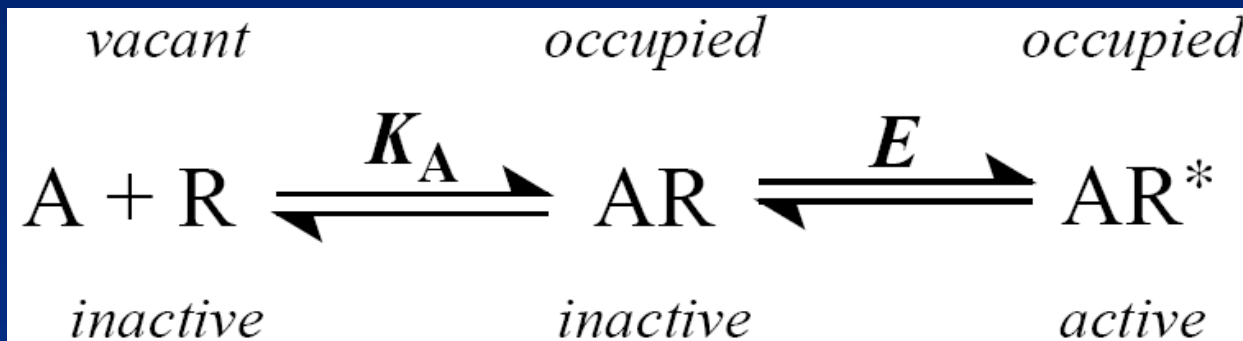


Diferentes agonistas podem induzir diferentes graus de modificação conformacional



# MODELO DE DOIS ESTADOS (SIMPLES)

(modelo original de **Del Castillo & Katz**, 1957)



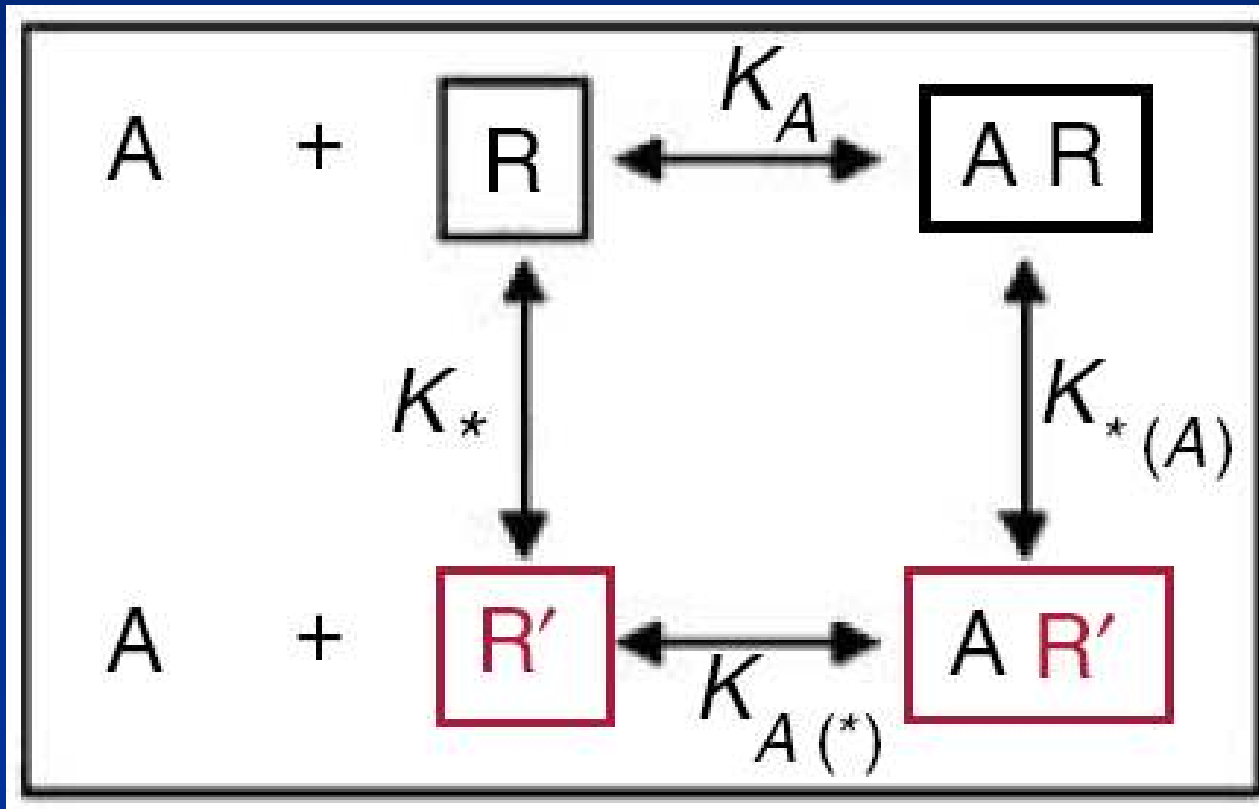
# MODELO DE DOIS ESTADOS, REVERSÍVEL

(Atual)

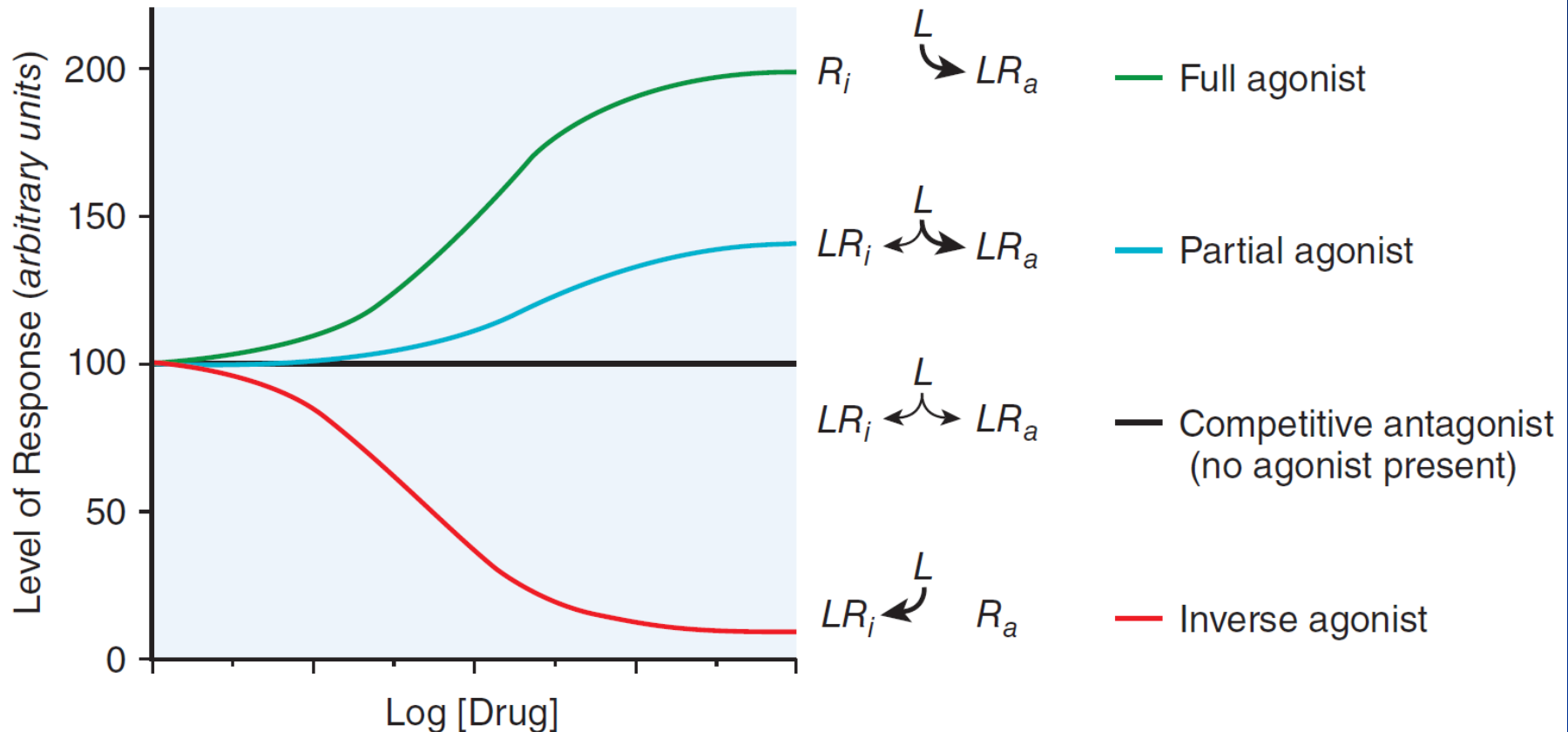
Consequências:

**Atividade constitutiva** (*Costa & Herz, 1989*)

**Agonistas inversos** (*Braestrup et al., 1982: DMCM*)



# CURVAS LOG CONCENTRAÇÃO-EFEITO



*Goodman & Gilman's, Cap.3, 13ª Ed., 2018*

## V. TIPOS DE ANTAGONISMO

CONCEITO: O efeito de um fármaco é diminuído ou abolido pela presença de um outro.

CLASSIFICAÇÃO: Gaddum (1955):  
antagonismo superável e não superável.

**NÍVEL 1:**

*Descritivo*

SUPERÁVEL

NÃO SUPERÁVEL

**NÍVEL 2:**

*Mecanístico*

- Competitivo reversível

- Alostérico negativo  
(afetando afinidade)

- Competitivo irreversível

- Alostérico negativo  
(afetando eficácia)  
+ “não competitivo”)

- Indireto

# I. Antagonismo superável:

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

Representação gráfica:  $CE_{50} : \uparrow$  e  $E_{\max} : \rightarrow$

Mecanismo molecular:

## I.1. Antagonismo competitivo reversível:

## I.2. Antagonismo alostérico:

**Modulador Alostérico Negativo**  
(com efeito sobre afinidade do agonista)

# I.1. Antagonismo competitivo reversível: gráfico de Schild e PA2

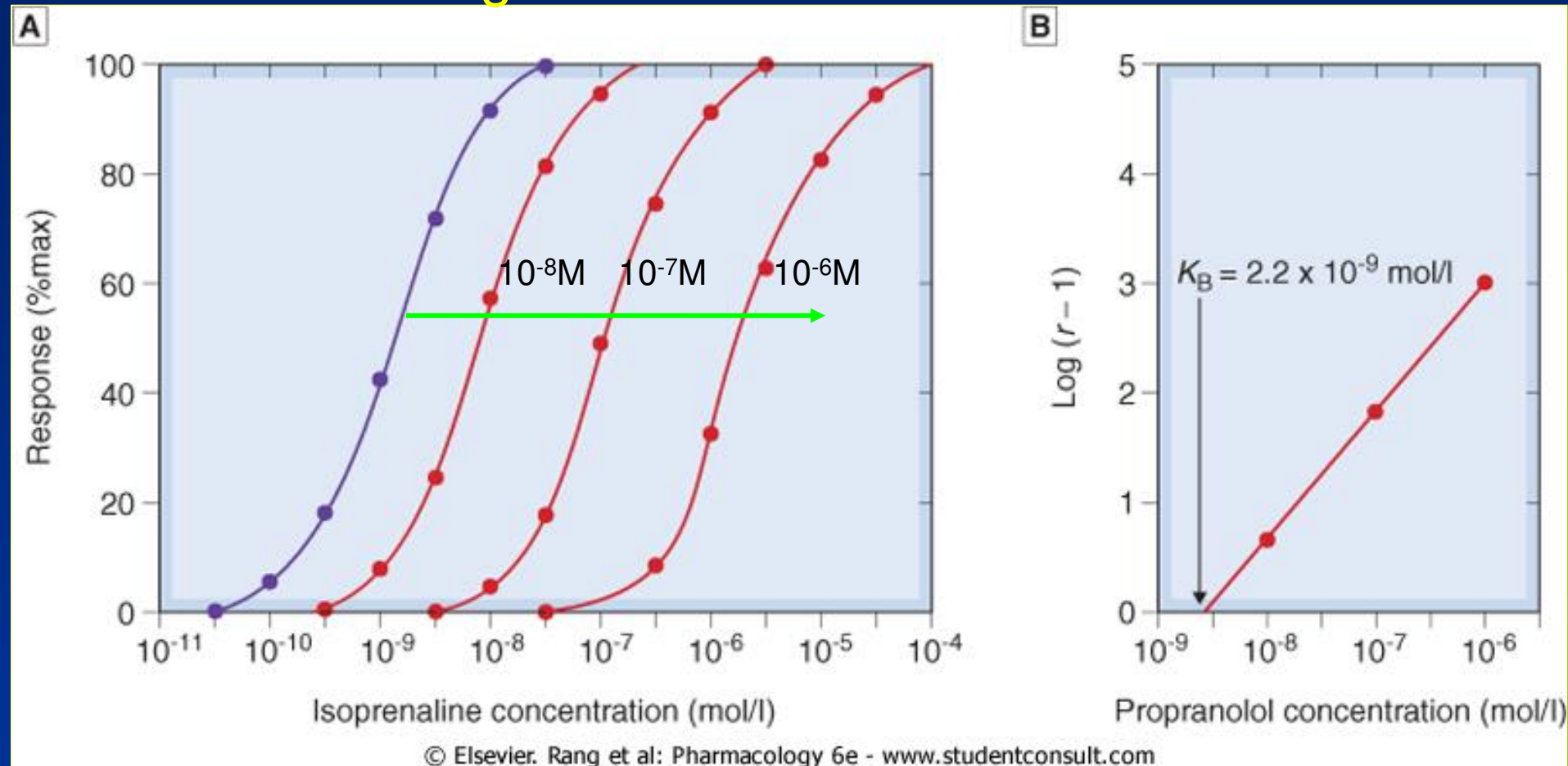


Figure 2-8 Competitive antagonism of isoprenaline by propranolol measured on isolated guinea pig atria.

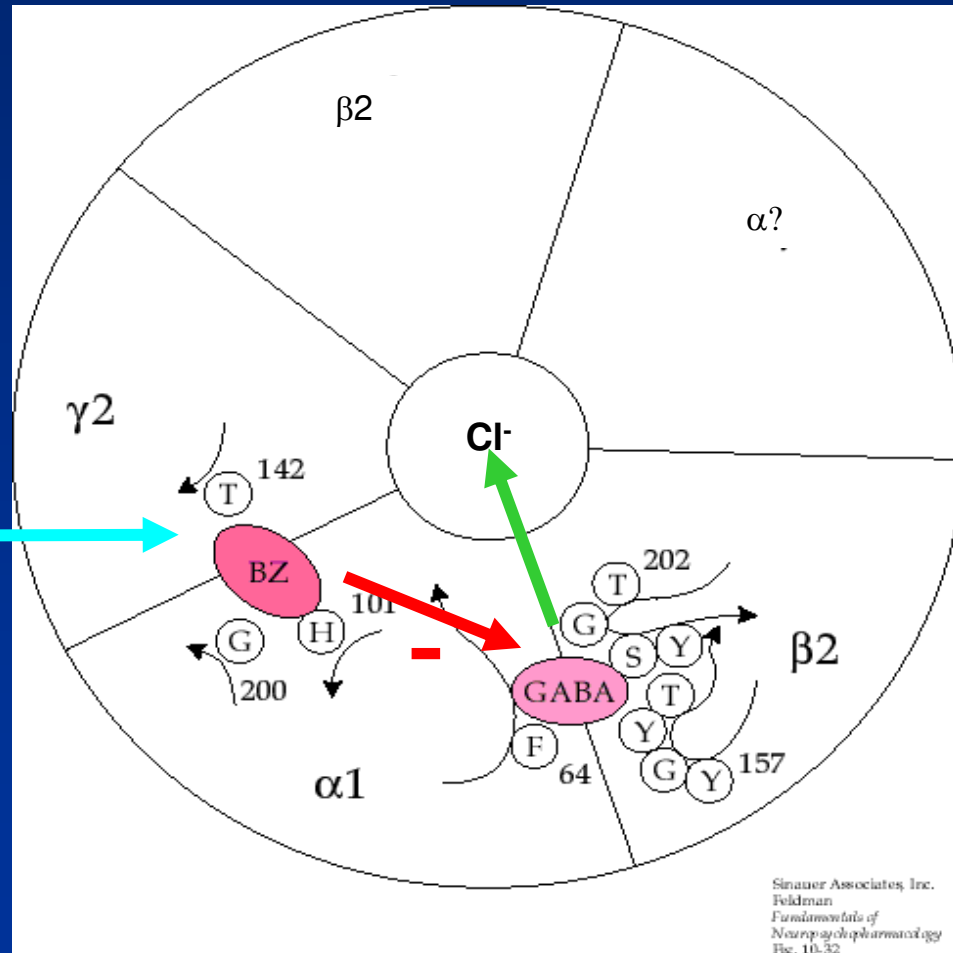
A. Concentration-effect curves at various propranolol concentrations. Note the progressive shift to the right without a change of slope or maximum.

B. Schild plot. The equilibrium constant ( $K_B$ ) for propranolol is given by the abscissal intercept

## I.2. Antagonismo alostérico (efeito sobre afinidade do agonista)

Ex : GABA<sub>A</sub>: agonista Inverso BZP (DMCM)

Agonista inverso  
(DMCM)



## II. Antagonismo não superável:

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

Representação gráfica:  $CE_{50} : \rightarrow$  (ou  $\uparrow$ ) e  $E_{max} : \downarrow$

Mecanismo molecular:

### II.1. Antagonismo competitivo irreversível

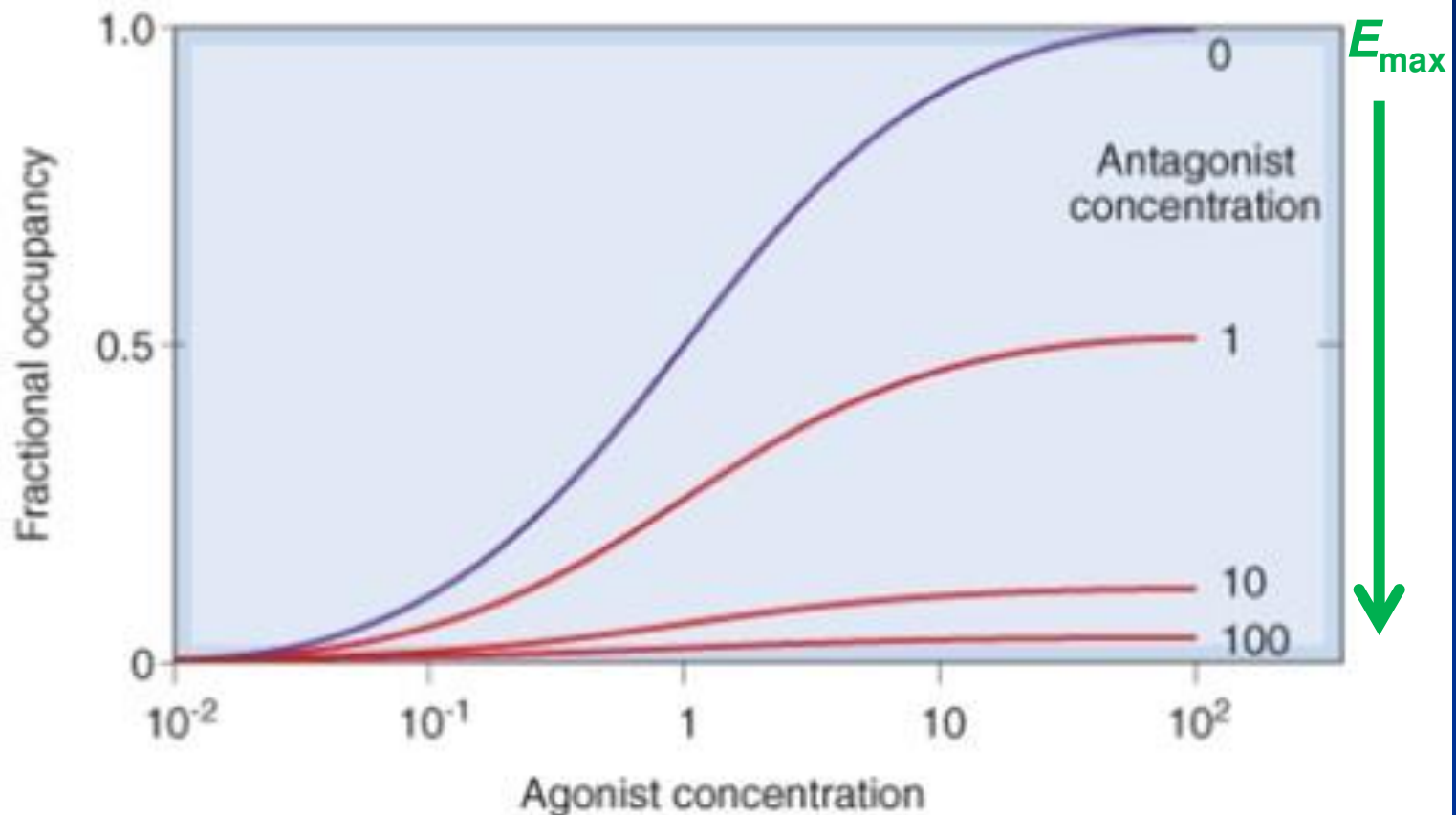
**II.2. Antagonismo alostérico:** Modulador Alostérico Negativo com efeito sobre eficácia do agonista

**“Antagonismo não competitivo”**

*(= caso especial: bloqueador de canal ?)*

**II.3. Antagonismo indireto:** bloqueia da cadeia de eventos entre ocupação dos receptores e produção do efeito.

## II.1. Antagonismo competitivo irreversible



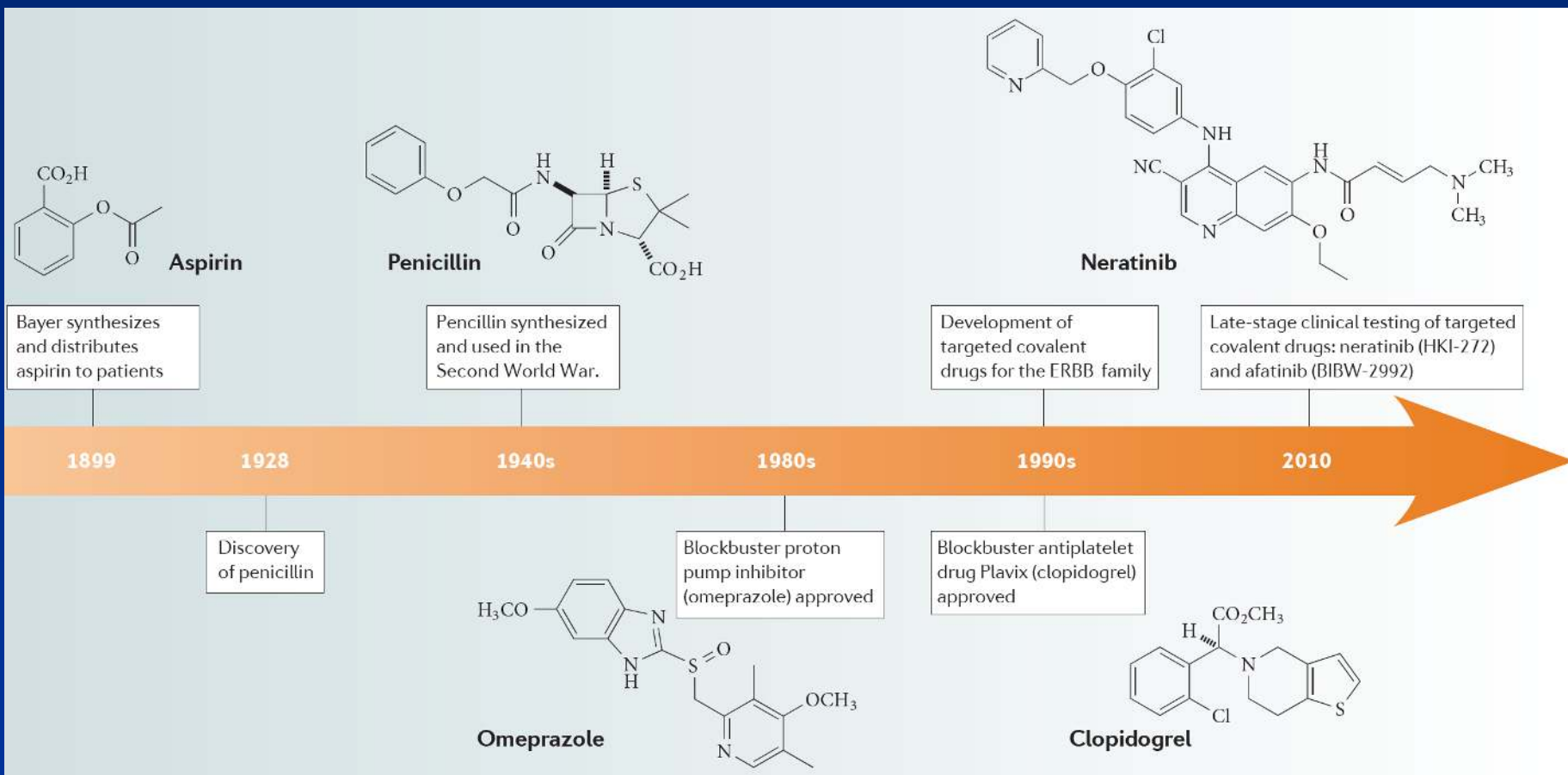
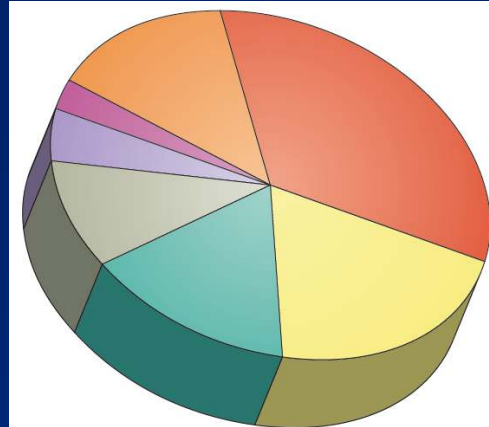
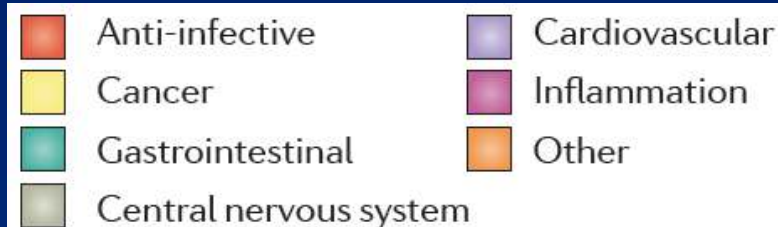
© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)

# The resurgence of covalent drugs

Juswinder Singh\*, Russell C. Petter\*, Thomas A. Baillie† and Adrian Whitty§

*Nat. Rev. Drug Discov.*  
10:307-317, 2011

FDA: 39 covalent drugs

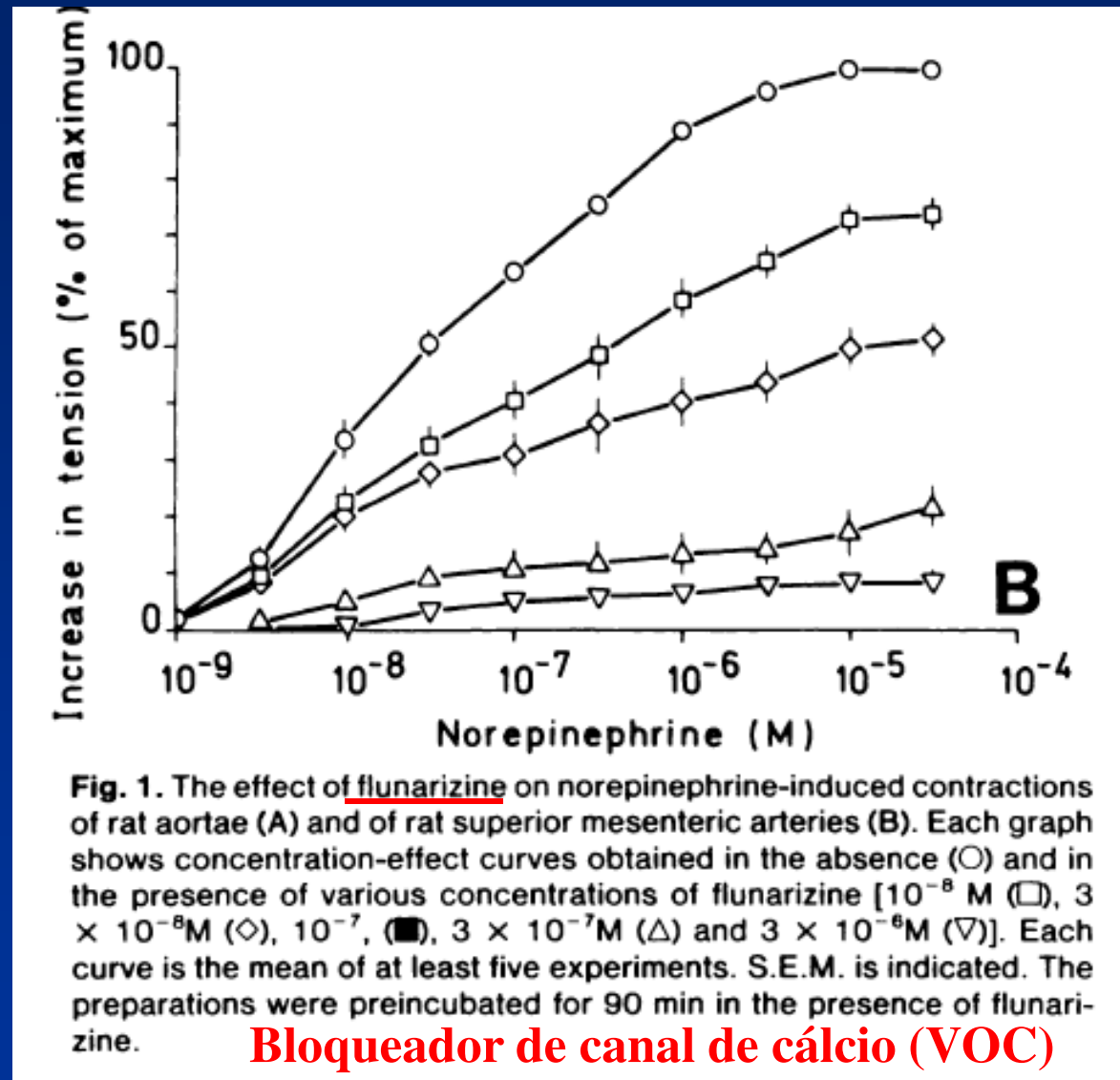


Ex. “*Não competitivo*” (bloqueador de canal)

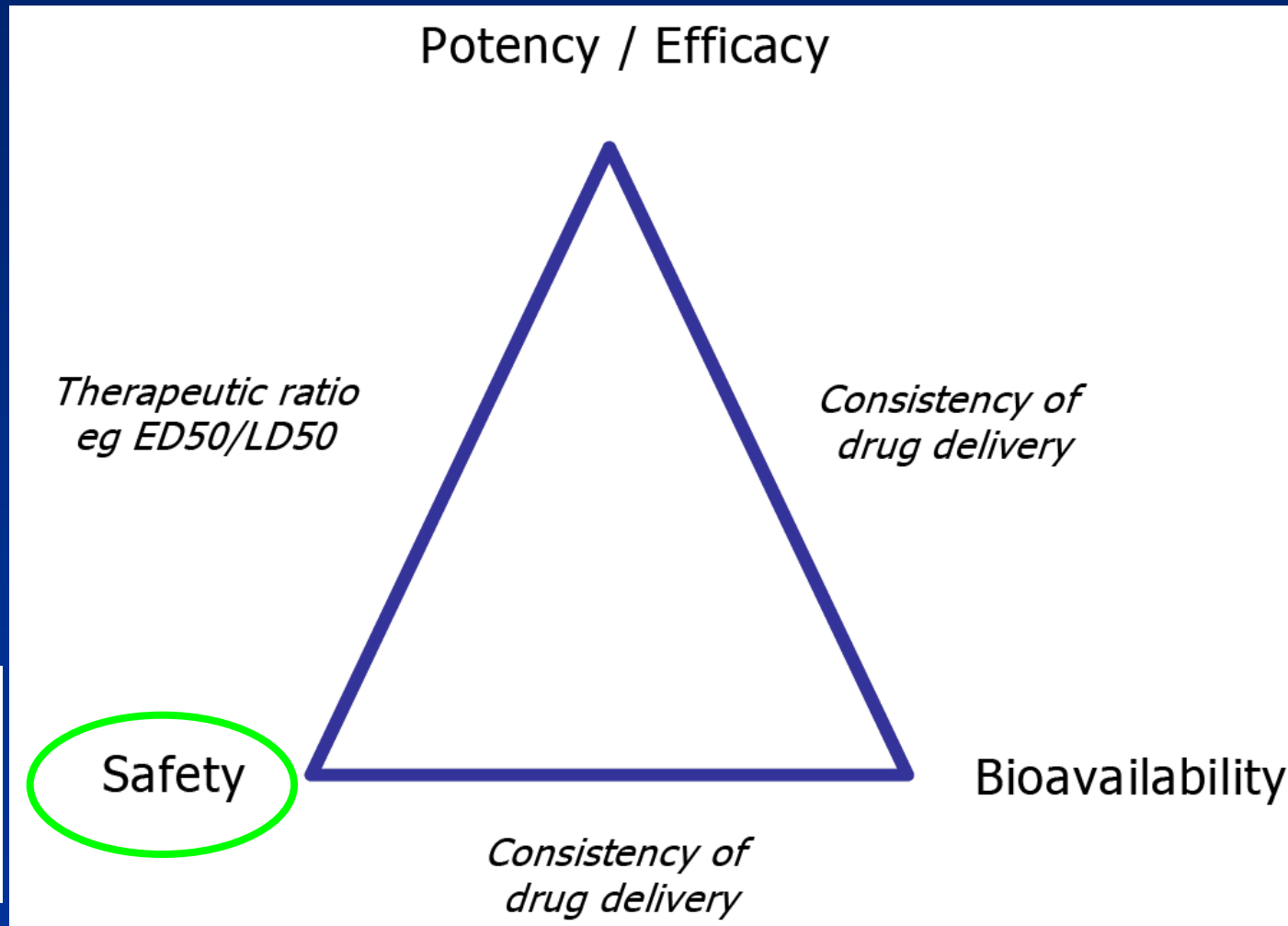
Diagrama de um receptor de glutamato acoplado a um receptor de glicina. O receptor de glutamato (laranja) está ligado a Poliaminas (quadrados amarelos) e Glutamato (seta vermelha). O receptor de glicina (azul) está ligado a  $Zn^{+2}$  (quadrado cinza) e Glicina (seta branca). Entre os dois receptores há um sinal de adição (+) e um círculo verde rotulado "Sítio do MK-801". Íons  $Na^{+}$  (círculo laranja) e  $Ca^{+2}$  (círculo azul) estão sendo transportados através da membrana. Um círculo ciano rotulado "Sítio do  $Mg^{+2}$ " está próximo ao receptor de glicina.

## II.3. ANTAGONISMO INDIRETO

Efeito da flunarizina sobre as contrações induzidas pela noradrenalina em aorta de rato



# Possuir boas propriedades farmacocinéticas, alta potência e boa eficácia é suficiente para ter um bom fármaco ?



# AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DE UM FÁRMACO

## Curva Dose-Resposta quantal

### - Índice terapêutico

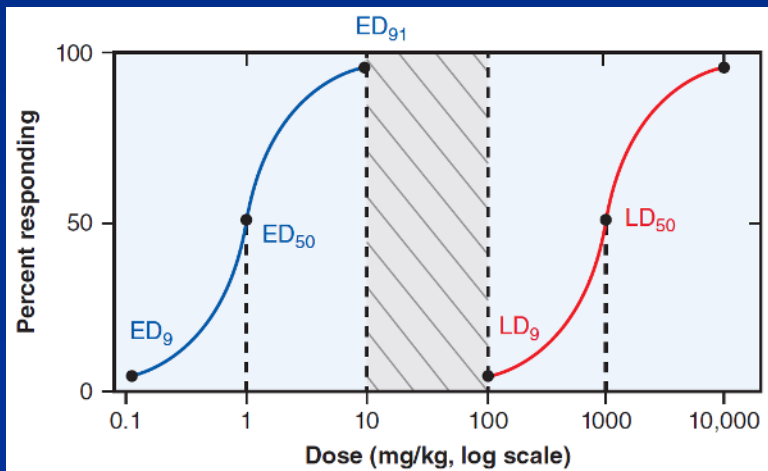
$$DL_{50} / DE_{50}$$

#### Limitações:

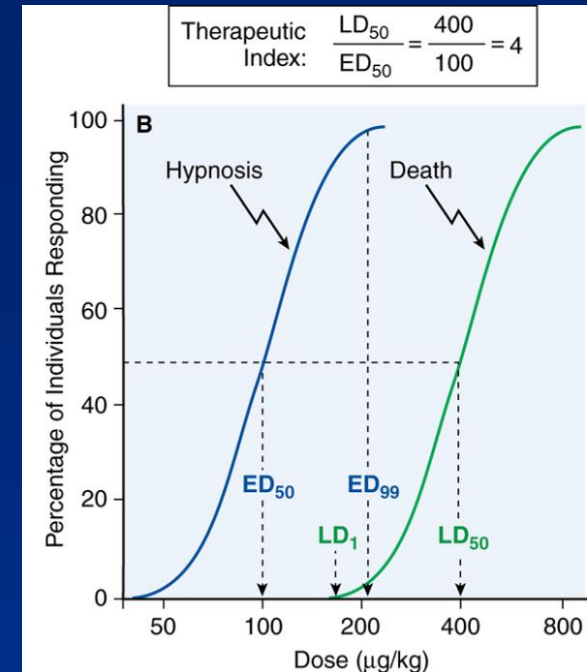
Avalia exclusivamente a letalidade

Teste de toxicidade animal e não humana

### - Margem de segurança

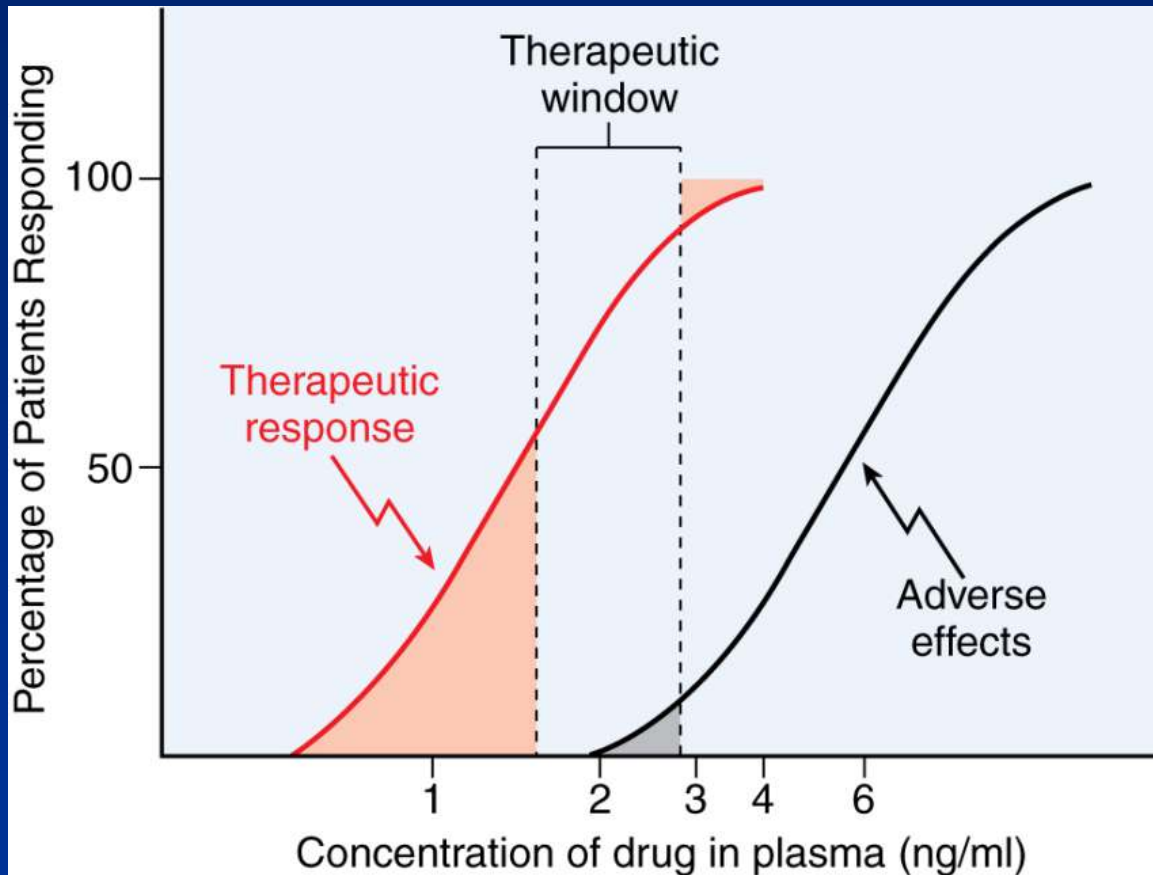


$$DL_9 / DE_{91}$$



# - Faixa (Janela) terapêutica

= segurança no uso clínico



$CT_{min} / CE_{min}$

*Goodman & Gilman's, Cap.3, 13ª Ed., 2018*

# Tópicos adicionais

1. Dessensibilização
2. Alosterismo
3. Sinergismo
4. Seletividade funcional

# 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](http://www.sbfte.org.br)

Email: [sbfte@sbfte.org.br](mailto:sbfte@sbfte.org.br)

Copyright\_SBFTE\_2020

# SBFTE – Iniciativas Educacionais

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

O conteúdo é da responsabilidade do autor.