

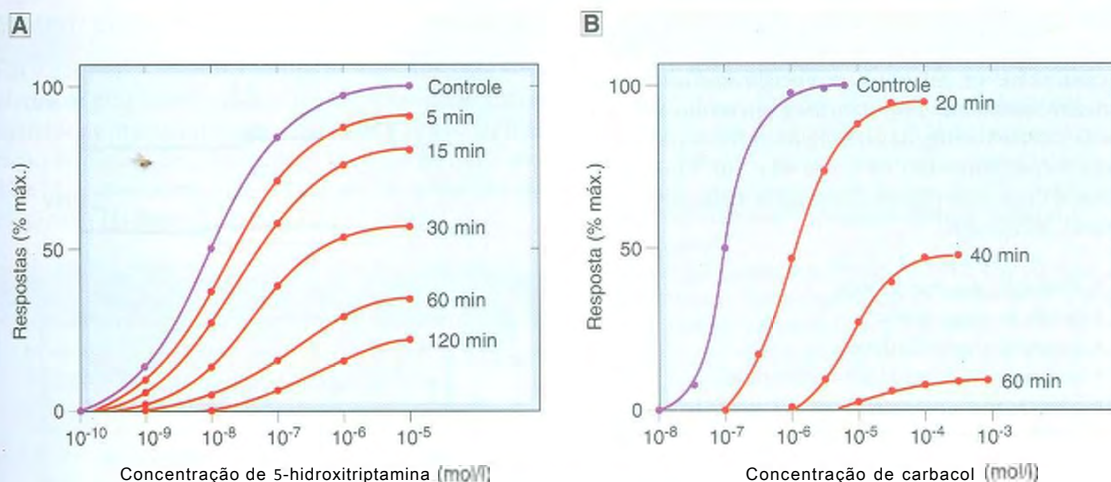


Fig. 2.11 Efeitos dos antagonistas competitivos irreversíveis sobre as curvas de concentração de agonista-efeito. **A** Músculo liso do estômago de rato, que responde a 5-hidroxitriptamina várias vezes após a adição de metisergida (10^{-9} mol/l). **B** Estômago de coelho que responde ao carbolol várias vezes após a adição de dibenamina (10^{-5} mol/l). (Segundo: (A) Frankhuijsen A L, Bonta I L 1974 Eur J Pharmacol 26: 220; (B) Furchgott R F 1965 Adv Drug Res 3: 21.)

Ocorre antagonismo competitivo irreversível com substâncias dotadas de grupos reativos que formam ligações covalentes com o receptor. Essas substâncias são principalmente utilizadas como instrumentos experimentais para investigar a função dos receptores, e poucas delas são utilizadas clinicamente. Entretanto, os inibidores enzimáticos irreversíveis, que atuam de modo semelhante, são utilizados clinicamente, incluindo substâncias como a aspirina (Cap. 16), o omeprazol (Cap. 24) e os inibidores da monoamina oxidase (Cap. 38).

Assim, por exemplo, certas substâncias, como o verapamil e a nifedipina, impedem o influxo de íons cálcio através da membrana celular (ver Cap. 18), com conseqüente bloqueio não-específico da contração do músculo liso produzida por outras substâncias. Como regra, o efeito consiste em reduzir a inclinação e o máximo da curva de concentração em escala log-resposta do agonista, como na Fig. 2.11B, embora haja possibilidade de ocorrer também algum grau de desvio para a direita.

ANTAGONISMO NÃO-COMPETITIVO

O antagonismo não-competitivo descreve a situação em que o antagonista bloqueia, em algum ponto, a cadeia de eventos que leva à produção de uma resposta pelo ago-

ANTAGONISMO FISIOLÓGICO

O antagonismo fisiológico é um termo amplamente utilizado para descrever a interação de duas substâncias cujas ações opostas no organismo tendem a anular uma à outra. Por exemplo, a histamina atua sobre os receptores das células parietais da mucosa gástrica, estimulando a secreção de ácido, enquanto o omeprazol bloqueia esse efeito ao inibir a bomba de prótons; pode-se dizer que as duas substâncias atuam como antagonistas fisiológicos.

Antagonismo entre substâncias

O antagonismo entre substâncias ocorre através de vários mecanismos:

- antagonismo químico (interação em solução);
- antagonismo farmacocinético (uma substância que afeta a absorção, o metabolismo ou a excreção da outra);
- o antagonismo competitivo (ambas as substâncias se ligam aos mesmos receptores); o antagonismo pode ser reversível ou irreversível;
- antagonismo não-competitivo (o antagonista interrompe a ligação receptor-efeito);
- antagonismo fisiológico (dois agentes produzem efeitos fisiológicos opostos).

DESSENSIBILIZAÇÃO E TAQUIFILAXIA

Com frequência, o efeito de uma substância diminui gradualmente quando administrada de modo contínuo ou repetidamente. Os termos dessensibilização e taquifilaxia são sinônimos empregados para descrever esse fenômeno, que surge frequentemente dentro de poucos minutos. O termo tolerância é utilizado de modo convencional para descrever uma redução mais gradual na resposta a uma substância, cujo desenvolvimento leva vários

dias ou semanas, embora a distinção não seja nítida. O termo *refratariedade* também é utilizado algumas vezes, principalmente em relação a uma perda da eficácia terapêutica. A *resistência a substâncias* é um termo utilizado para se referir à perda de eficácia de agentes antimicrobianos ou *antitumorais* (ver Caps. 44 e 50). Muitos mecanismos diferentes podem dar origem a esse tipo de fenômeno, incluindo:

- alteração dos receptores;
- perda de receptores;
- exaustão de mediadores;
- aumento da degradação metabólica;
- adaptação fisiológica;
- extrusão ativa da substância das células (principalmente importante em quimioterapia; ver Cap. 44).

ALTERAÇÃO NOS RECEPTORES

Entre os receptores diretamente acoplados a canais iônicos, a dessensibilização é freqüentemente rápida e pronunciada. Na junção neuromuscular (Fig. 2.12A), o estado dessensibilizado é causado por uma alteração lenta na configuração do receptor, resultando em estreita ligação da molécula de agonista sem abertura do canal iônico (ver Changeux *et al.*, 1987). A fosforilação de regiões intracelulares da proteína receptora constitui um segundo mecanismo mais lento pelo qual ocorre dessensibilização dos canais de íons (ver Swope *et al.*, 1999). Os receptores ligados a segundos mensageiros (ver Cap. 3) também exibem dessensibilização, como o caso dos receptores β -adrenérgicos na Fig. 2.12B. A fosforilação do receptor interfere na sua capacidade de ativar a cascata de segundos mensageiros, embora possa se ligar à molécula de agonista. Os mecanismos moleculares, que foram descritos por Lefkowitz *et al.* (1998), são considerados de modo mais pormenorizado no Cap. 3.

PERDA DE RECEPTORES

A exposição prolongada a agonistas freqüentemente resulta numa redução gradual do número de receptores expressos na superfície celular, um processo muitas vezes descrito como *infra-regulação*. A infra-regulação, mostrada para os receptores β -adrenérgicos na Fig. 2.12B, é um processo mais lento do que o "desacoplamento" da ativação do segundo mensageiro. Em estudos de culturas de células, o número de receptores β -adrenérgicos pode cair para cerca de 10% do normal em 8 horas, na presença de uma baixa concentração de isoprenalina, havendo recuperação em vários dias. Foram descritas alterações semelhantes em outros tipos de receptores, incluindo receptores de vários peptídios. Os receptores que se perdem são captados pela célula por *endocitose* de fragmentos da membrana, um processo que também depende da fosforilação do receptor. Esse tipo de adaptação é co-

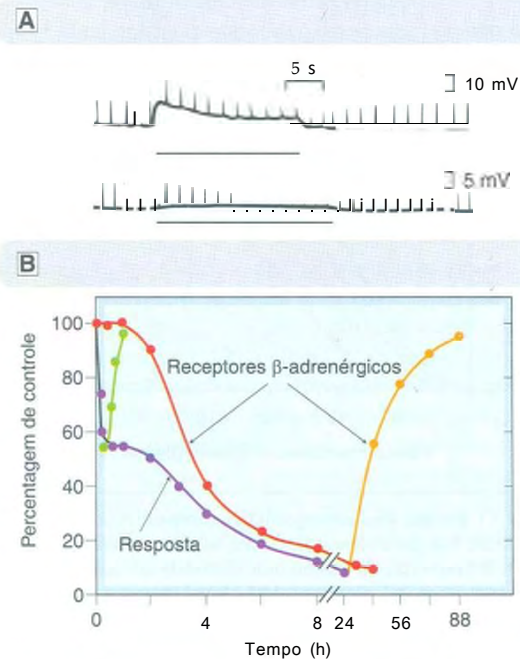


Fig. 2.12 Dois tipos de dessensibilização de receptores.

A Acetilcolina (ACh) na placa terminal motora de rã. São produzidas breves despolarizações (deflexões para cima) por pequenos pulsos de ACh liberados de uma micropipeta. Um pulso longo (linha horizontal) faz com que a resposta diminua cerca de 20 segundos, devido à dessensibilização, recuperando-se num período de tempo semelhante.

B Receptores β -adrenérgicos de células de glioma de rato em cultura de tecido. Foi adicionada isoprenalina (1 mmol/l) no tempo zero, e tanto a resposta da adenilato ciclase quanto a densidade dos receptores β -adrenérgicos foram medidas a determinados intervalos. Durante a fase inicial de desacoplamento, a resposta (linha azul) declina, sem nenhuma alteração na densidade dos receptores (linha vermelha). Posteriormente, a resposta declina concomitantemente com o desaparecimento dos receptores da membrana por internalização. As linhas verde e laranja mostram a recuperação da resposta e da densidade dos receptores após remoção da isoprenalina durante a fase inicial ou tardia. (De: (A) Katz B, Thesleff S 1957 J Physiol 138: 63; (B) Perkins J P 1981 Trends Pharmacol Sci 2: 326.)

um para os receptores de hormônios e possui importância óbvia para os efeitos produzidos quando se administram substâncias por longos períodos de tempo. Em geral, a dessensibilização do receptor é uma complicação não-desejada quando se utilizam substâncias clinicamente, embora possa ser explorada. Assim, por exemplo, o hormônio de liberação das gonadotropinas (ver Cap. 29) é utilizado no tratamento da endometriose ou do câncer de próstata; quando administrado de modo contínuo, esse hormônio inibe paradoxalmente a liberação de gonadotropinas (em contraste com o efeito estimulador normal da secreção fisiológica, que é pulsátil).

EXAUSTÃO DE MEDIADORES

Em alguns casos, a **dessensibilização** está associada à **depleção** de uma substância intermediária essencial. Certas substâncias, como a anfetamina, que atua através da liberação de aminas das terminações nervosas (ver os Caps. 11 e 31), apresentam acentuada taquifilaxia devido à depleção das reservas de aminas.

Dessensibilização e taquifilaxia



Esses termos descrevem a perda do efeito de uma substância, comumente observada quando administrada de modo contínuo ou repetidamente.

- O tempo decorrido entre o início e a recuperação varia de segundos a dias ou semanas, e existem muitos mecanismos diferentes envolvidos.
- Os mecanismos incluem:
 - alteração nos receptores;
 - exaustão de mediadores;
 - aumento do metabolismo da substância;
 - mecanismos fisiológicos compensatórios;
 - extrusão da substância das células (responsável pela resistência a agentes quimioterápicos).

AUMENTO DA DEGRADAÇÃO METABÓLICA

A tolerância a alguns fármacos, como, por exemplo, **barbitúricos** (Cap. 36) e **etanol** (Cap. 52), ocorre, em parte, porque a administração repetida da mesma dose produz concentrações plasmáticas progressivamente mais baixas. O grau de tolerância resultante é geralmente moderado, e, em ambos os exemplos, outros mecanismos contribuem para a tolerância significativa que geralmente ocorre.

ADAPTAÇÃO FISIOLÓGICA

Pode ocorrer diminuição do efeito de um fármaco, devido à sua anulação por uma resposta homeostática. Por exemplo, o efeito de redução da pressão arterial dos diuréticos tiazídicos é limitado devido a uma ativação gradual do sistema de renina-angiotensina (ver Cap. 15). Esses mecanismos **homeostáticos** são muito comuns, e, quando ocorrem lentamente, o resultado consiste em desenvolvimento gradual de tolerância. É comum verificar que muitos efeitos colaterais dos fármacos, como náuseas ou sonolência, tendem a diminuir, apesar da sua administração contínua. Podemos supor que deve estar ocorrendo algum tipo de adaptação fisiológica; presumivelmente associada a uma alteração da expressão gênica resultando em alterações nos níveis de várias moléculas reguladoras, embora pouco se saiba a respeito dos mecanismos envolvidos.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

- Bond R A, Leff P, Johnson T D et al. 1995 Physiological effects of inverse agonists in transgenic mice with myocardial overexpression of the β_2 -adrenoceptor. *Nature* 374: 270-276 (*Estudo com importantes implicações clínicas, mostrando que a hiperexpressão dos receptores β -adrenérgicos resulta em ativação constitutiva dos receptores*)
- Changeux J-P, Giraudat J, Dennis M 1987 The nicotinic acetylcholine receptor: molecular architecture of a ligand-regulated ion channel. *Trends Pharmacol Sci* 8: 459-465 (*uma das primeiras descrições da ação dos receptores em nível molecular*)
- Daeffler L, Landry Y 2000 Inverse agonism at heptahelical receptors: concept, experimental approach and therapeutic potential. *Fundam Clin Pharmacol* 14: 73-87
- De Ligt R A F, Kourounakis A P, Ijzerman A P 2000 Inverse agonism at G protein-coupled receptors: (patho)physiological relevance and implications for drug Discovery. *Br J Pharmacol* 130: 1-12 (*Artigo de revisão proveitoso, que fornece numerosos exemplos de receptores de ativação constitutiva e agonistas inversos e discute a importância desses conceitos para os mecanismos patológicos e a descoberta de drogas*)
- Franks N P, Lieb W R 1994 Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 367: 607-614 (*Revisão da mudança dos conceitos relativos ao local de ação dos anestésicos*)
- Jenkinson D H 1996 Classical approaches to the study of drug-receptor interactions. In: Foreman J C, Johansen T (eds) *Textbook of receptor pharmacology*. CRC Press, Boca Raton, FL (*Bom descrição da análise farmacológica dos efeitos mediados por receptores*)
- Kenakin T 1997 *Pharmacologic analysis of drug-receptor interactions*, 3rd edn. Lippincott-Raven, New York (*Livro útil e detalhado, que descreve de modo mais pormenorizado a maior parte do material incluído neste capítulo*)
- Lefkowitz R J, Pitcher J, Krueger K, Daaka Y 1998 Mechanisms of P-adrenergic receptor desensitization and resensitization. *Adv Pharmacol* 42: 416-420
- Milligan G, Bond R A, Lee M 1995 Inverse agonism: pharmacological curiosity or potential therapeutic strategy? *Trends Pharmacol Sci* 16:10-13 (*Excelente revisão da importância da ativação constitutiva dos receptores e efeitos dos agonistas inversos*)
- Seifert R, Wenzel-Seifert K 2000 Constitutive activity of G-protein-coupled receptors: cause of disease and common properties of wild-type receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 366:381-416 (*Revisão detalhada que enfatiza a freqüente ocorrência dos receptores de ativação constitutiva e a sua associação a vários estados mórbidos importantes*)
- Stephenson R P 1956 A modification of receptor theory. *Br J Pharmacol* 11: 379-393 (*Análise clássica da ação dos receptores, introduzindo o conceito de eficácia*)
- Swope S L, Moss S I, Raymond I A, Haganir R L 1999 Regulation of ligand-gated ion channels by protein phosphorylation. *Adv Second Messenger Phosphoprot Res* 33: 49-78 (*Artigo de revisão abrangente, que descreve o papel da fosforilação na dessensibilização*)