

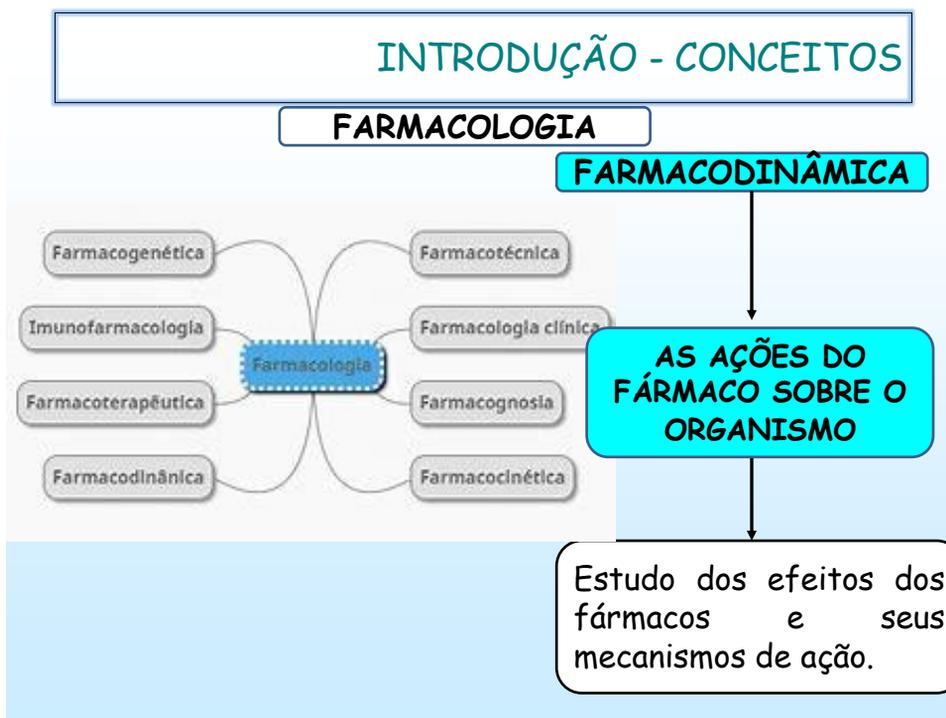
Farmacodinâmica e Farmacologia Molecular

Soraia K P Costa

scosta@icb.usp.br - Sala 326 - ICB-I/USP

Objetivos da aula:

- Conceitos
- Compreender as relações quantitativas da ligação da droga ao receptor (agonismo x antagonismo);
- Identificar os alvos celulares de ação dos fármacos/drogas;
- Como os fármacos/drogas agem? Entender de que forma os fármacos/drogas exercem seus efeitos celulares e, portanto, seus efeitos terapêuticos.
- Questões para estudo



FARMACODINÂMICA

"A área da farmacologia que estuda os mecanismos de ação, assim como sua interação com o alvo."

LOCAL DE AÇÃO
MECANISMO DE AÇÃO
EFEITOS PRODUZIDOS

CLASSIFICAÇÃO DO RISCO DOS MEDICAMENTOS PARA USO NA GRAVIDEZ, DE ACORDO COM A FDA	
Categoria de risco A	Estudos em mulheres não demonstram risco para o feto no primeiro e demais trimestres.
Categoria de risco B	Estudos em animais não demonstram risco fetal, mas não há estudos no ser humano.
Categoria de risco C	Relatos em animais revelaram efeitos adversos no feto. Não há estudos controlados em mulheres e animais. Os fármacos devem ser ministrados somente se o benefício justificar o potencial teratogênico.
Categoria de risco D	Há evidência positiva de risco fetal e humano, porém os benefícios do uso em gestantes podem ser aceitáveis.
Categoria de risco X	Estudos em animais ou seres humanos revelaram efeitos deletérios sobre o feto que ultrapassam benefícios.

CONCEITOS

RECEPTOR: Componente celular que interage com o fármaco, iniciando uma série de eventos bioquímicos, capazes de resultar nos efeitos produzidos pelo determinado fármaco.

AFINIDADE: grau com que as moléculas da droga são atraídas para seus receptores, fornecendo uma indicação das forças de ligações químicas que se formam entre estas e seus receptores. > a afinidade, mais potente é a droga.

ATIVIDADE INTRÍNSECA: efetividade biológica do complexo droga-receptor (capacidade da MOLÉCULA promover resposta celular).

AGONISTA: descreve a efetividade biológica do complexo droga-receptor (capacidade de uma droga promover resposta celular).

ANTAGONISTA: bloqueiam o receptor para evitar a ação do agonista, mas exibem atividade intrínseca = 0.

ALVOS CELULARES

A maioria dos fármacos exerce seus efeitos (desejáveis e indesejáveis) via interação com componentes macromoleculares-alvo do organismo (Receptores).



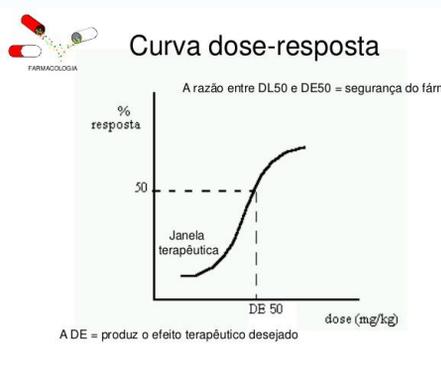
Alterações bioquímicas e fisiológicas



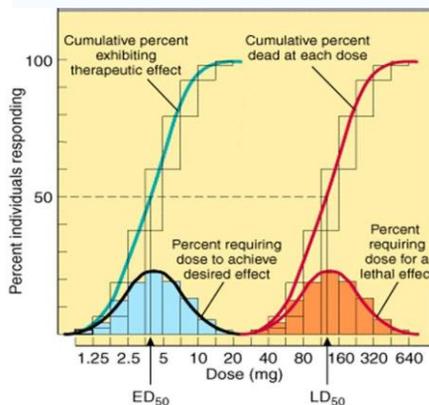
Resposta celular

IMPORTANTE

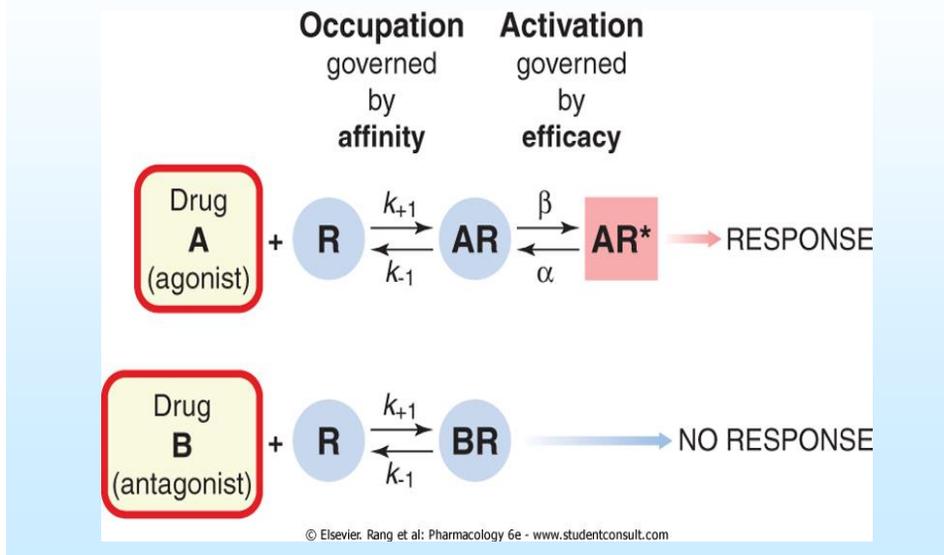
1. A RELAÇÃO DOSE / RESPOSTA VARIA DE UM INDIVÍDUO PARA OUTRO
2. VARIA NUM MESMO INDIVÍDUO EM DIFERENTES MOMENTOS
3. PODE SER GRADUADA (maioria das drogas) OU QUANTAL



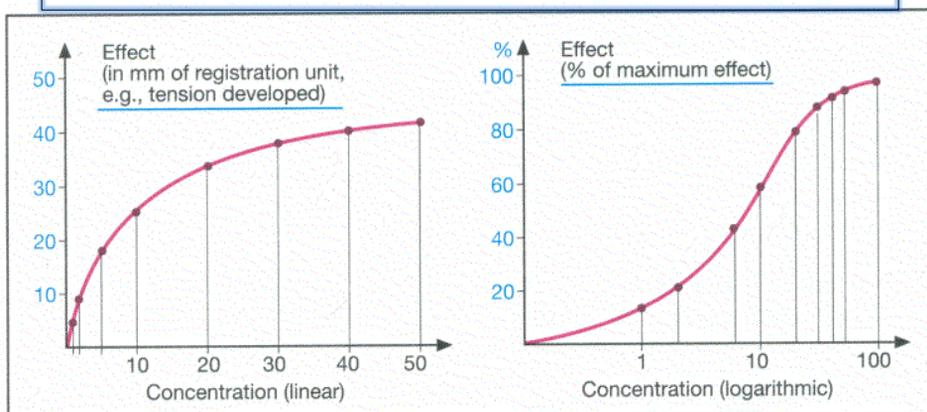
- **Curva dose-quantal:** Representa graficamente a fração da população que responde a determinada dose de um fármaco como função da dose deste fármaco



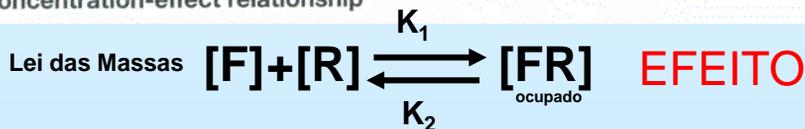
AFINIDADE x EFICÁCIA



RELAÇÕES DOSE-RESPOSTA GRADUAIS



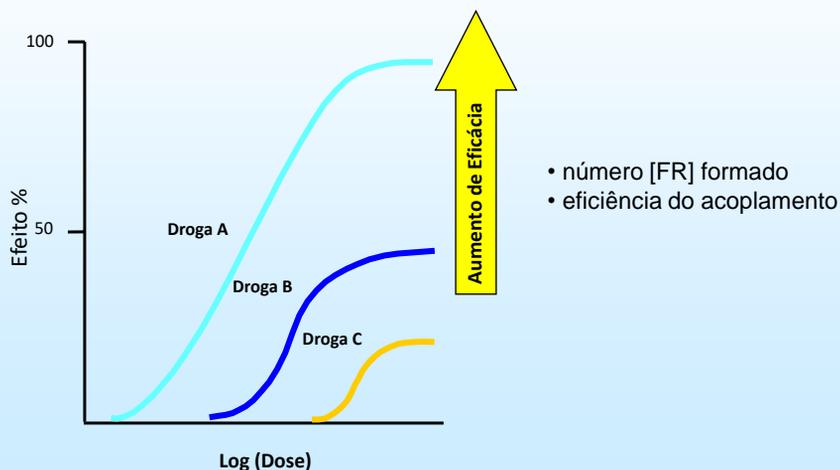
B. Concentration-effect relationship



Descreve a cinética de ligação de um fármaco ao seu receptor, formando o complexo fármaco-receptor, que é capaz de promover o efeito **farmacológico**. A redução na concentração de um fármaco é um estímulo para a redução na expressão dos receptores.

CURVAS DOSE-RESPOSTA: 2. EFICÁCIA (AI)

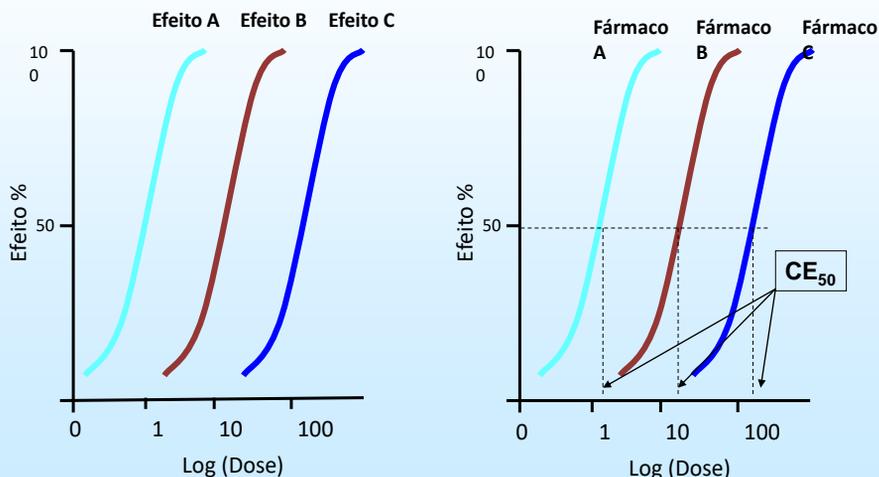
“Significa a capacidade do fármaco de provocar uma resposta farmacológica quando interage com um receptor”



Netter – Farmacologia Ilustrada, 2008. (Adaptado)

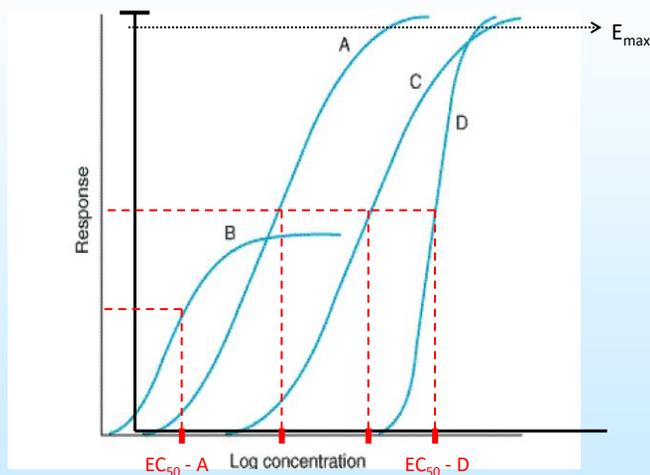
CURVAS DOSE-RESPOSTA: 1. POTÊNCIA

“Uma medida da quantidade de fármaco necessária para produzir um efeito de uma dada intensidade”.



Netter – Farmacologia Ilustrada, 2008. (Adaptado)

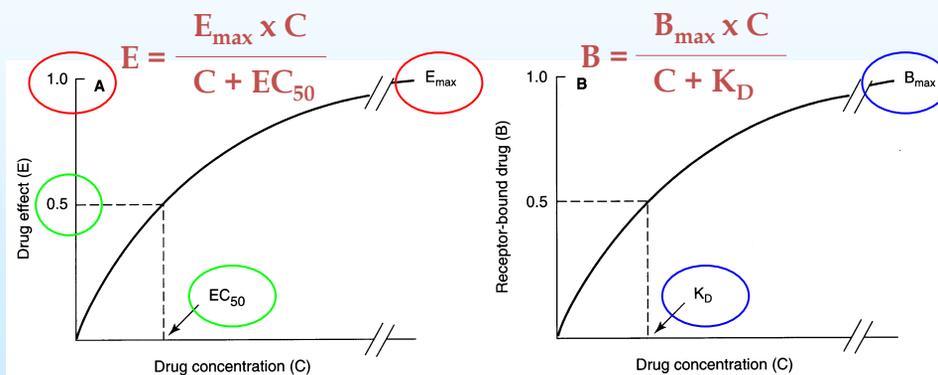
RELAÇÃO POTÊNCIA x EFICÁCIA



Katzung BG – Basic & Clinical Pharmacology, 9 ed

AGONISTAS E RELAÇÃO DOSE-RESPOSTA

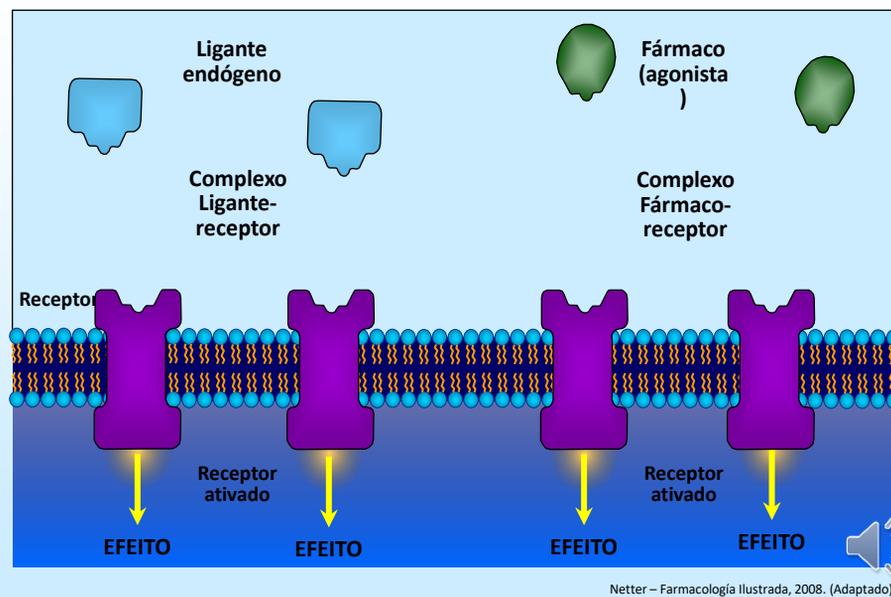
Agentes endógenos ou exógenos que exibem capacidade de ligação aos receptores resultando na sua ativação e em respostas biológicas



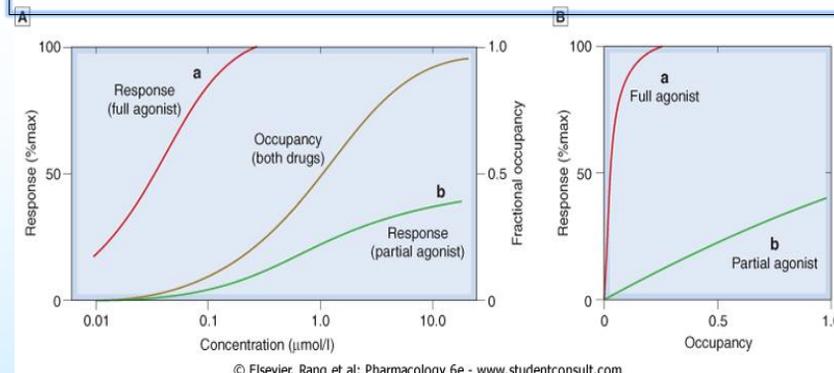
Katzung BG – Basic & Clinical Pharmacology, 9 ed



LIGANTE ENDÓGENO x FÁRMACO AGONISTA

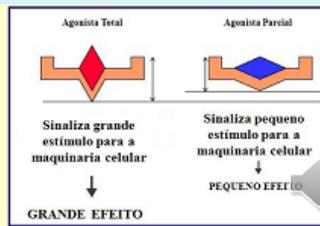


AGONISTA PARCIAL



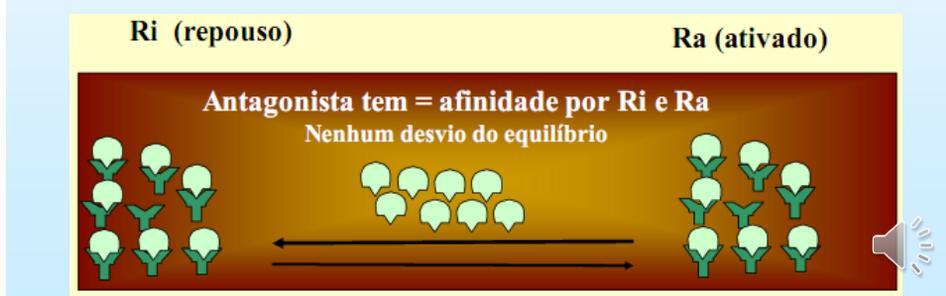
A diferença entre agonistas totais e parciais reside na relação entre ocupação e resposta.

O agonista parcial não pode produzir uma resposta máxima mesmo com uma ocupação de 100%.

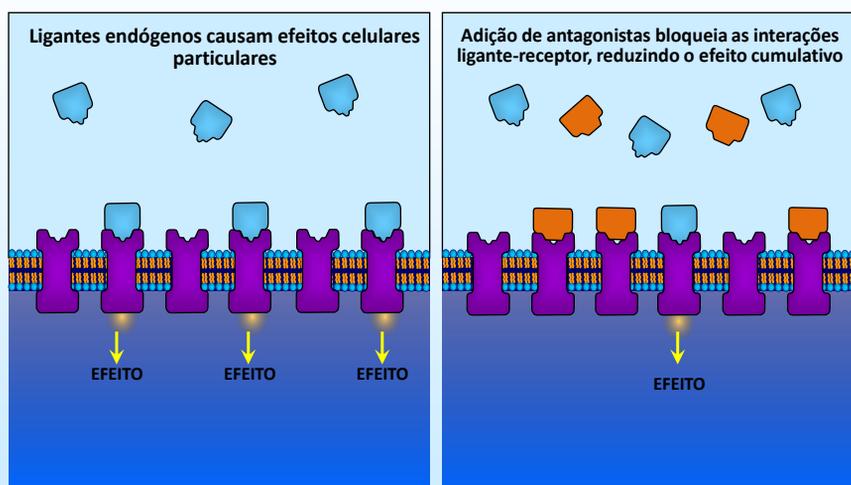


ANTAGONISTA

Possui capacidade de ligação ao seu receptor (Afinidade), mas não possui capacidade de ativação, ou seja não possui atividade intrínseca (Eficácia)

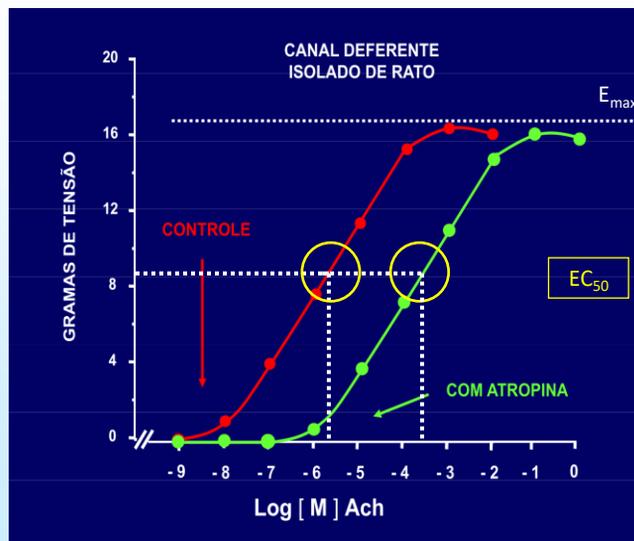


ANTAGONISTA



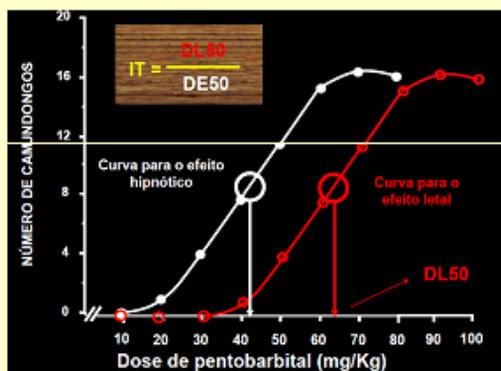
Netter – Farmacologia Ilustrada, 2008. (Adaptado)

ANTAGONISTA COMPETITIVO REVERSÍVEL



ÍNDICE TERAPÊUTICO

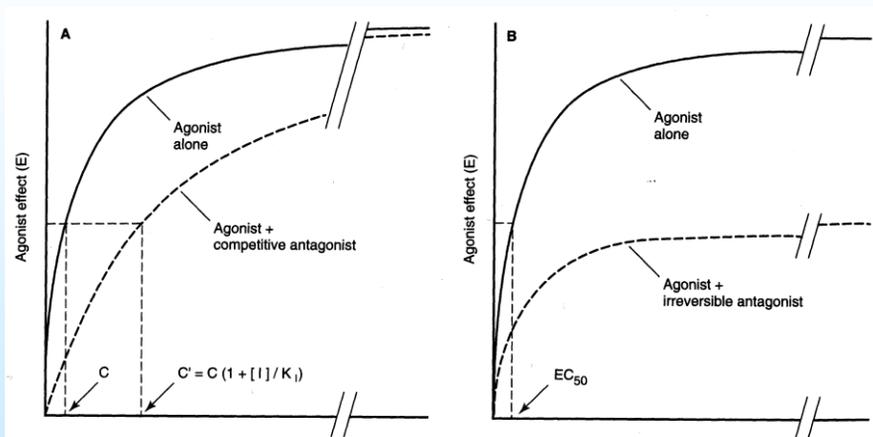
Se fizermos a curva dose / resposta para os efeitos benéficos e para o efeito tóxico podemos avaliar o seu grau de segurança.



ADROGA É CONSIDERADA SEGURA SE O IT FOR > 10



ANTAGONISTA NÃO REVERSÍVEL

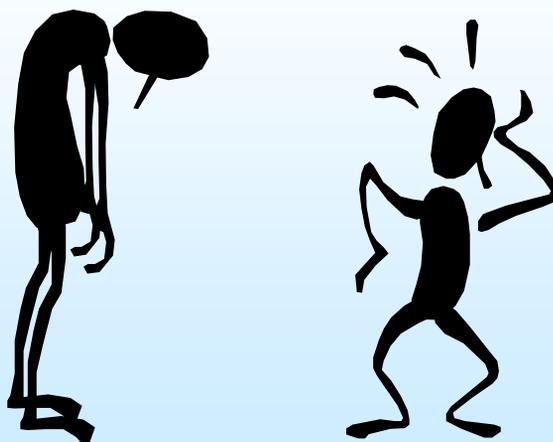


OUTROS TIPOS DE ANTAGONISMO

- ✓ **Antagonismo químico:** Protamina (carga +) liga-se a heparina (carga -), antagonizando a ação anticoagulante.
- ✓ **Antagonismo fisiológico:** Hiperglicemia produzida por glicocorticóides, pode ser antagonizado por insulina, glicocorticóides e insulina possuem sistemas receptor/efetor distintos.



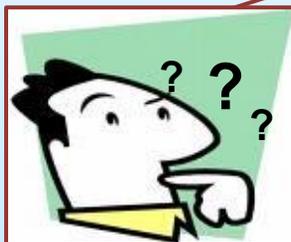
15 minutos - Intervalo



RECEPTORES CELULARES E FARMACOLOGIA MOLECULAR

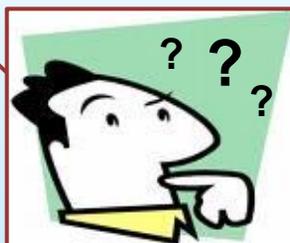
Componente da célula que interage com o fármaco e inicia a cadeia de eventos celulares e bioquímicos que conduzem aos efeitos observados desse fármaco”.

Como os efeitos celulares são alcançados?



RECEPTORES CELULARES E FARMACOLOGIA MOLECULAR

O que acontece **depois** que o fármaco se liga?

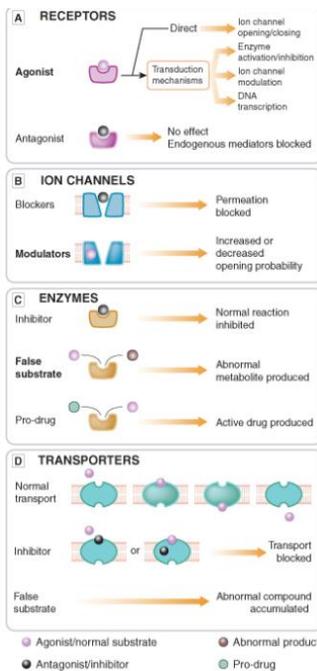
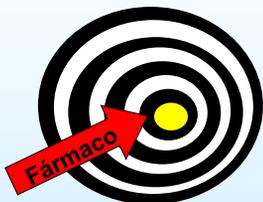


IMPORTÂNCIA DO CONCEITO DE RECEPTOR

- ✓ Determinam as relações quantitativas entre **concentração (ou dose) de fármacos e os efeitos farmacológicos/terapêuticos (ou tóxicos)**.
- ✓ São responsáveis pela seletividade de ação das drogas.
- ✓ São capazes de mediar as ações de **agonistas e antagonistas** farmacológicos.

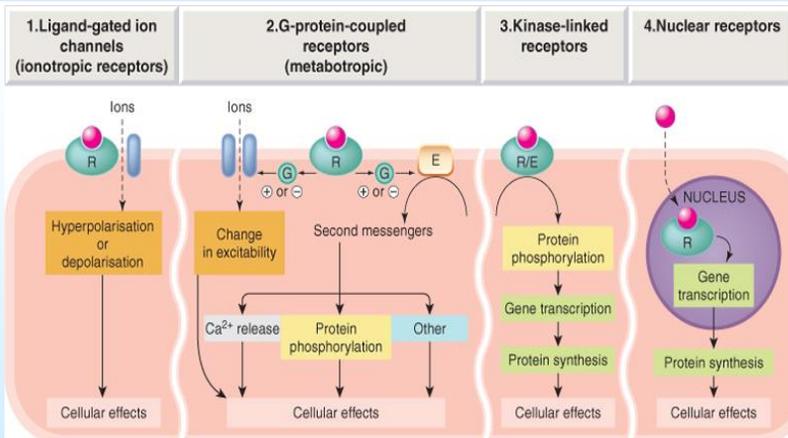


TIPOS DE RECEPTORES/ALVOS CELULARES



Fármaco + Receptor ⇌ [fármaco receptor] Efeito biológico

TIPOS DE RECEPTORES E MECANISMOS DE TRANSDUÇÃO DE SINAL

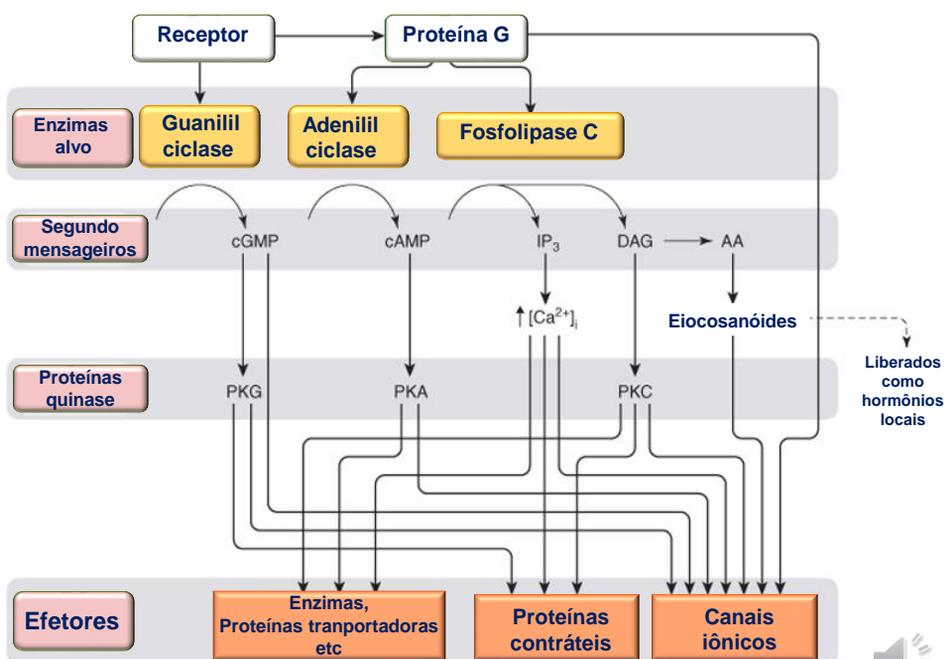


As moléculas de drogas formam ligações químicas com os receptores, e essa força de ligação é determinada pela **afinidade** do receptor pela droga (atração entre droga e seu receptor)

FARMACOLOGIA MOLECULAR

Insulina

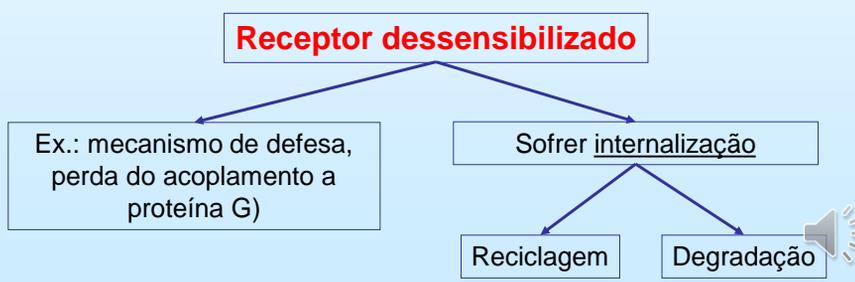
Molecular	Interação da droga com o alvo molecular	Receptor tirosina quinase
Celular	Transdução amplificação do sinal	Translocação de GLUT4 Síntese e Ativação enzimática
Tecidos	Efeitos na função do tecido	Transporte de glicose gliconeogênese
Sistemas	Efeitos na função do sistema	Suporte energético adequado



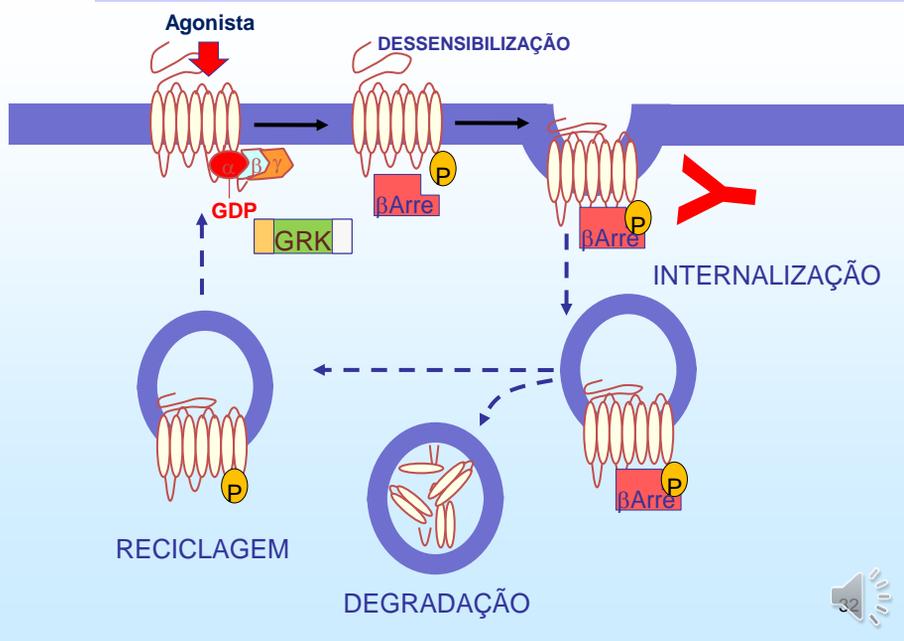
REGULAÇÃO DOS RECEPTORES

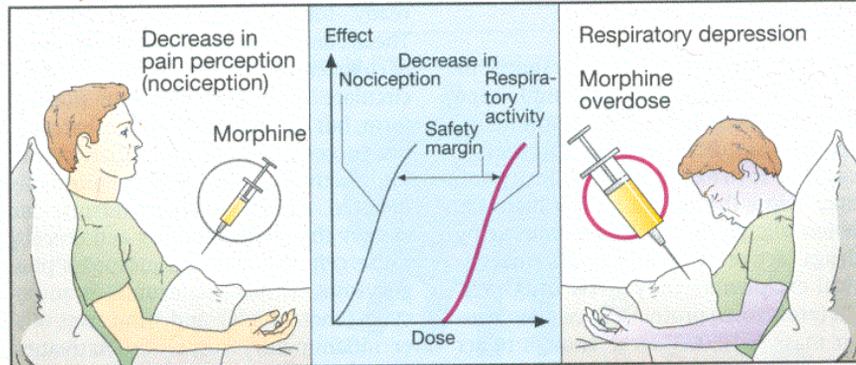
• 1. Dessensibilização dos receptores

“Quando a administração repetida de um fármaco (agonista ou antagonista) leva a alterações (dessensibilização/taquifilaxia OU REFRATARIEDADE) na responsividade do receptor”.

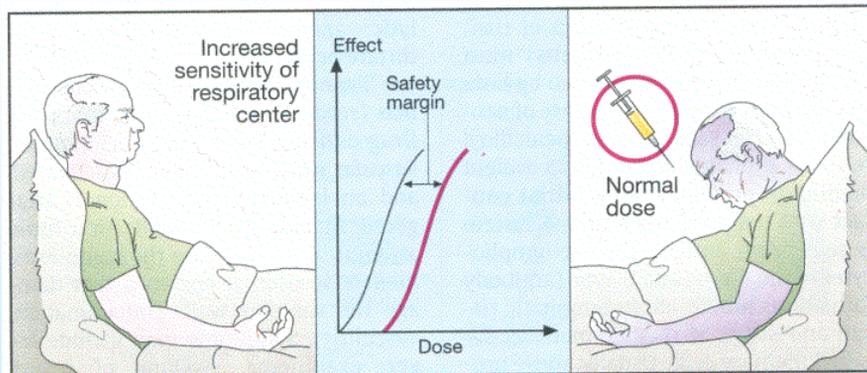


INTERNALIZAÇÃO





A. Adverse drug effect: overdosing



B. Adverse drug effect: increased sensitivity



Referências

- **Farmacologia.** H. P. Rang, M.M. Dale., J.M. Ritter, P.K. Moore. 6 ed. (2007). Elsevier, Rio de Janeiro.
- **Basic & Clinical Pharmacology.** B. G. Katzung. 10o ed. (2007). McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York.
- **Netter Farmacologia Ilustrada.** R. B. Raffa., S. M. Rawls., E. P. Beyzarov. 1 ed. (2008). Elsevier, Barcelona.
- **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics – 12ª ed.** McGraw-Hill (NY), 2011.
- **Katzung – Farmacologia – Básica e Clínica – 12ª ed.** AMGH Editora, Porto Alegre 2014



Quiz

Farmacodinâmica



1. Assinale verdadeiro (V) ou falso (F) se a afirmativa é coerente para a aceitação de um desses conceitos:

- O efeito de um dado agonista depende da sua concentração livre (não ligado a proteínas plasmáticas) nas imediações da célula / tecido alvo.
- Para que ocorra o efeito máximo de um agonista é sempre necessário que 100% dos receptores sejam ocupados.
- A inespecificidade do efeito biológico de uma droga (efeito colateral) depende unicamente da estrutura do receptor ao qual se liga.
- Para que haja grande efeito farmacológico, a natureza da interação do fármaco com o receptor deve ser estável (isto é, o fármaco deve ficar unido ao seu receptor e nunca desligar-se dele).

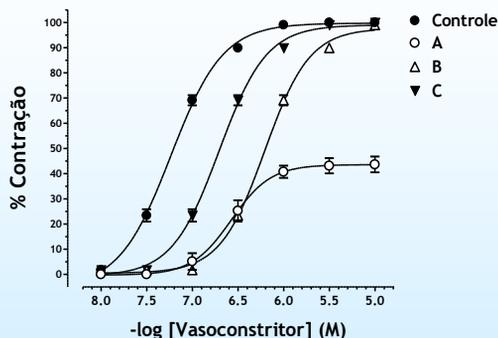
2. Conceitue agonista, antagonista e receptor



3. Descreva de forma resumida ou Esquematize como um neurotransmissor através da sua interação com um determinado receptor associado à proteína G- pode modular a expressão de determinadas proteínas celulares.



4. A figura abaixo, representada como Curva “Controle” (círculo fechado) ilustra o percentual de contração de músculo liso vascular *in vitro* em função da concentração de um fármaco com ação vasoconstritora (agonista).



Com base nisto, responda:

- 1) A curva “A” foi gerada empregando-se um agonista de menor eficácia?
- 2) A potência do agonista vasoconstritor é a mesma nas curvas “B” e “C”?

5. Todas as seguintes afirmativas sobre eficácia e potência são verdadeiras, EXCETO (justifique a resposta):

- A) A eficácia é, em geral, uma consideração clínica mais importante do que a potência.
- B) A eficácia é indicada pela altura da curva dose-resposta.
- C) A ED_{50} é uma medida de eficácia de um fármaco.
- D) Os fármacos que produzem efeito farmacológico semelhantes podem apresentar níveis muito diferentes de eficácia.
- E) Em uma curva dose-resposta, dois fármacos com a mesma ação, porém com diferentes potências, geralmente apresentam curvas paralelas.