



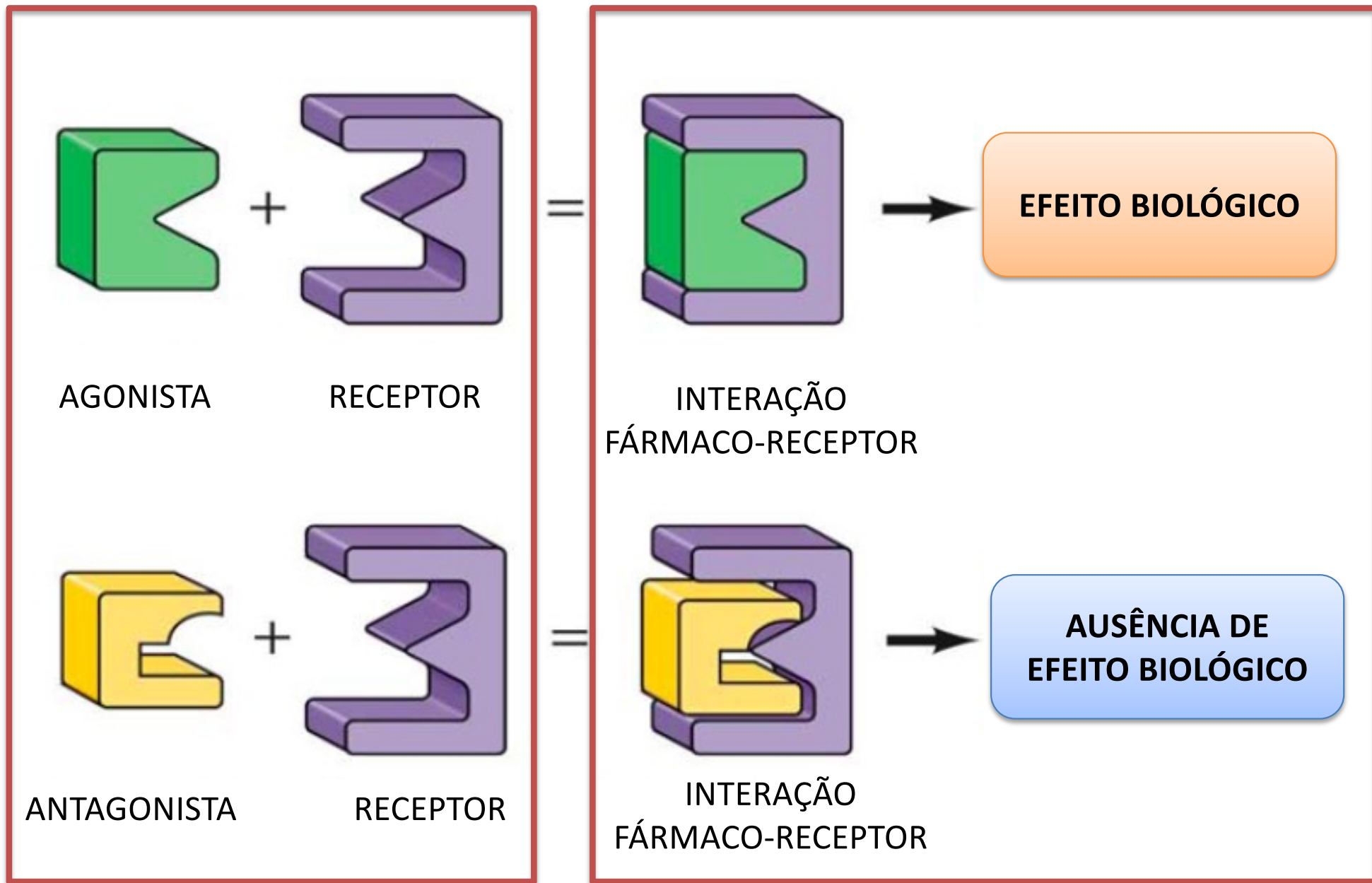
BMF 0120

INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR AGONISTAS E ANTAGONISTAS

Leticia Veras Costa Lotufo

Departamento de Farmacologia

Email: costalotufo@gmail.com



OCUPAÇÃO - **AFINIDADE**

ATIVAÇÃO - **EFICÁCIA**

Tipos de Agonismo:

- Agonista Pleno
 - Eficácia = 1,0
 - Resposta Máxima
- Agonista Parcial
 - $0 < \text{Eficácia} < 1,0$
 - Resposta sub-máxima

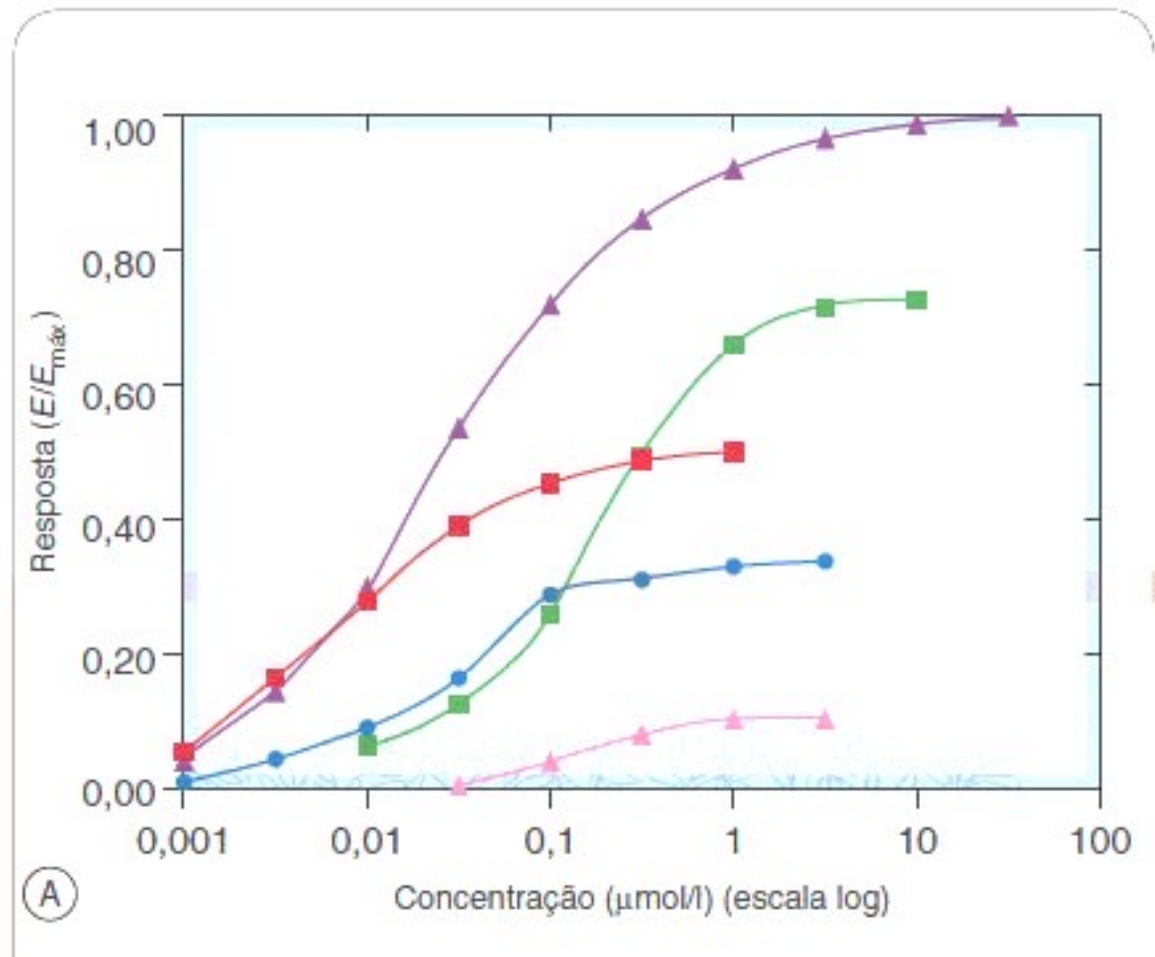
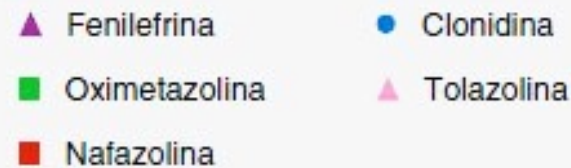
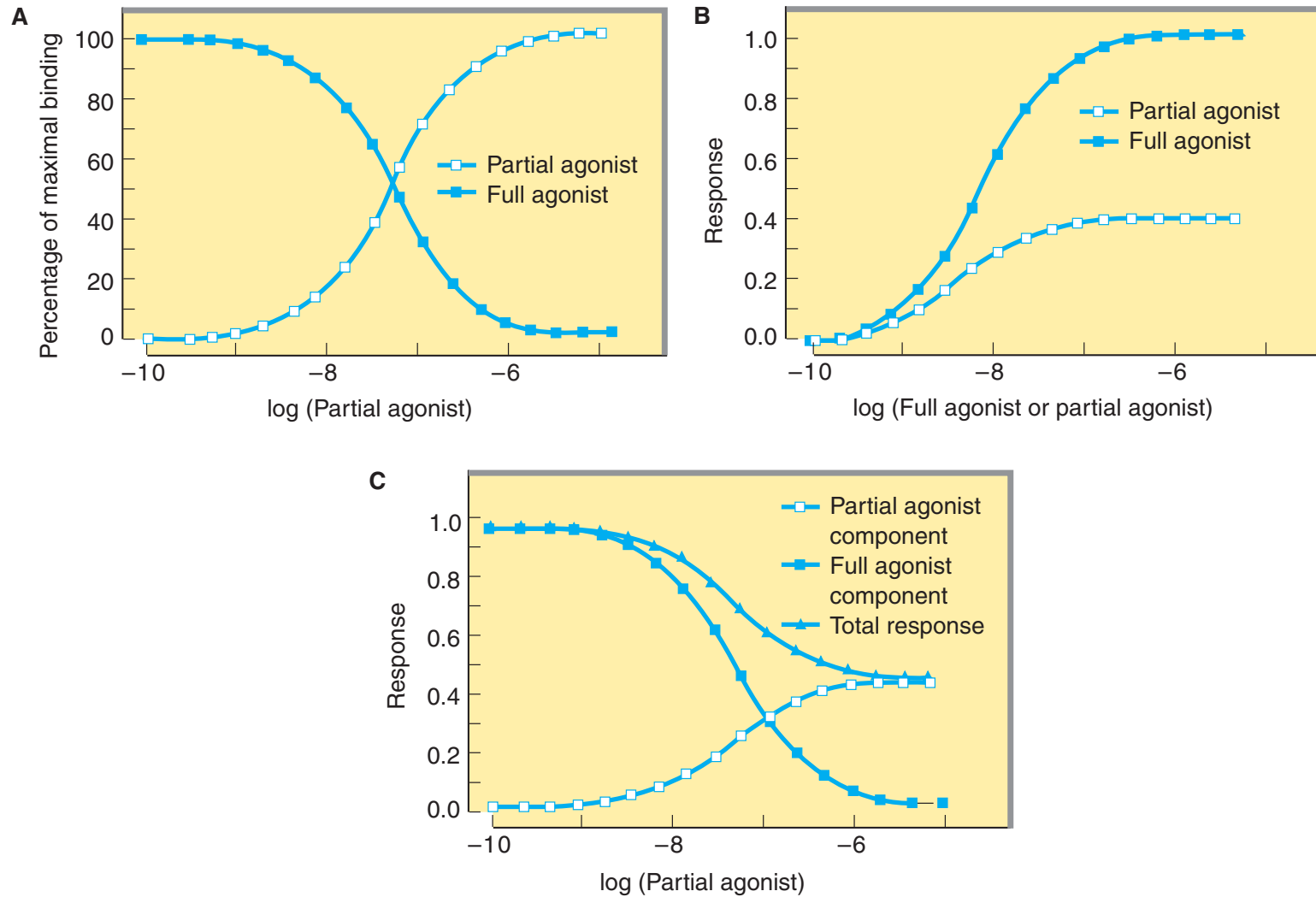


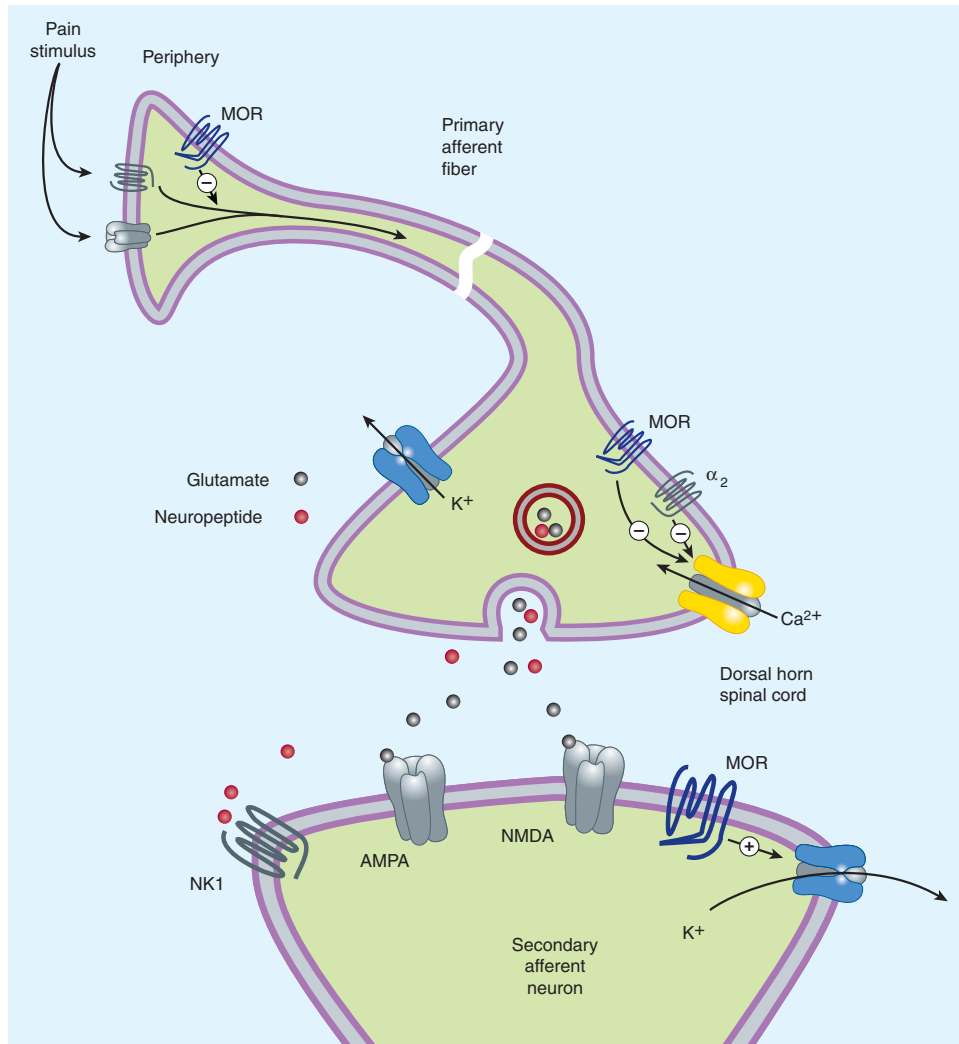
Figura: Ação de vários agonista α -adrenérgicos levando a contração de uma tira isolada de aorta de coelho.



Agonista parcial

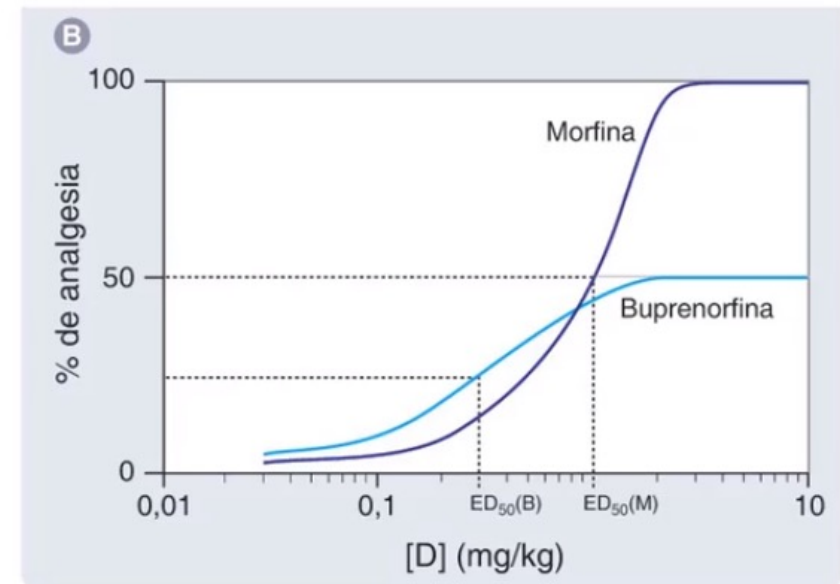


Exemplo: Receptor μ -opióide



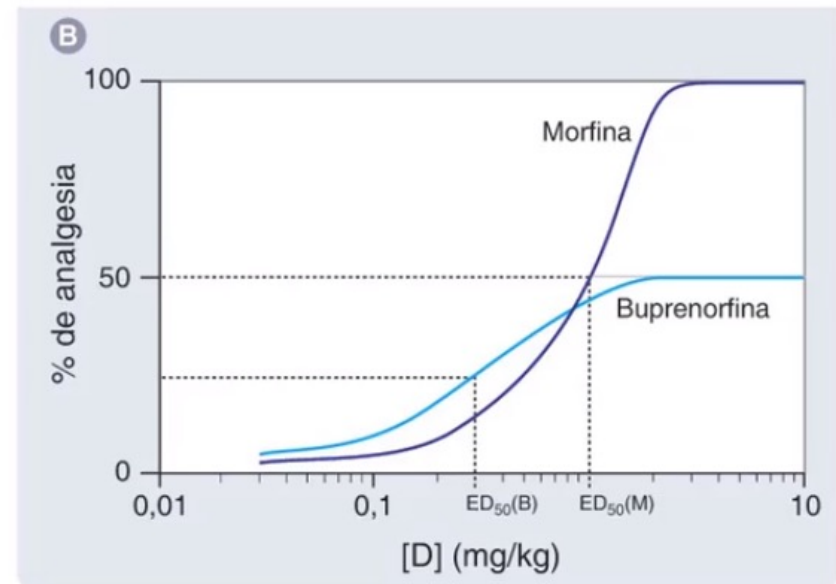
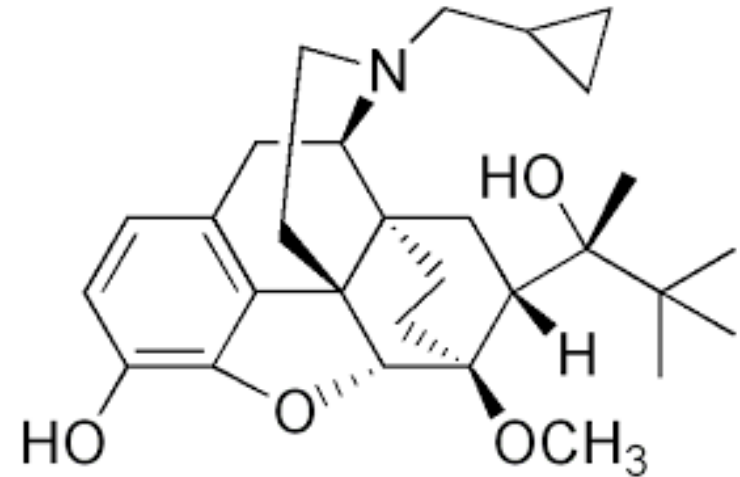
Morfina:

- Usada no tratamento de dor crônica
- Efeito adverso: depressão respiratória, constipação
- Causa dependência e tolerância

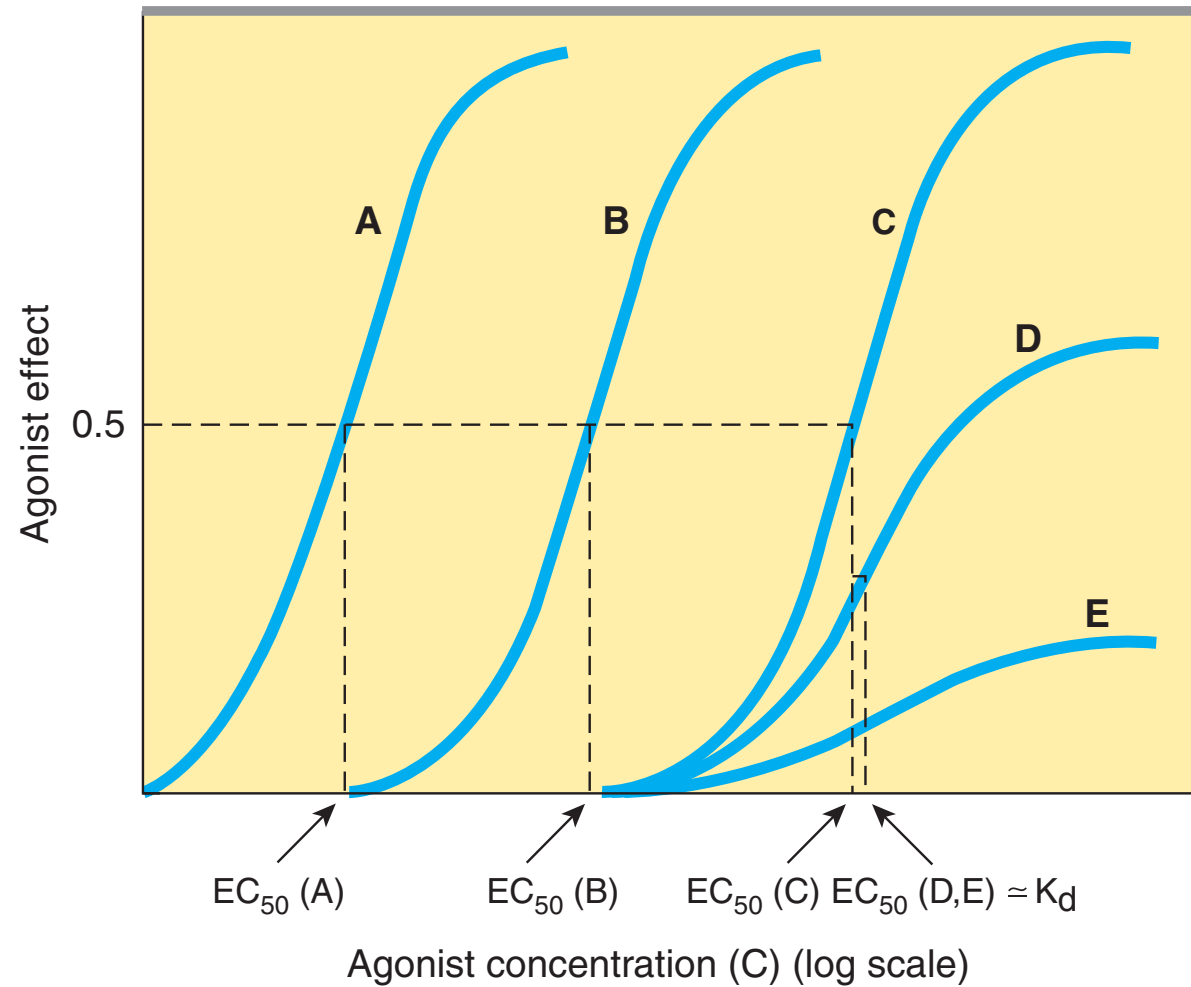


Exemplo: Agonista parcial

- Buprenorfina
 - Agonista parcial do receptor μ opióide
 - Possui ação analgésica menor (menos potente), mas também causa menos depressão respiratória que a morfina
 - Pode ajudar na overdose



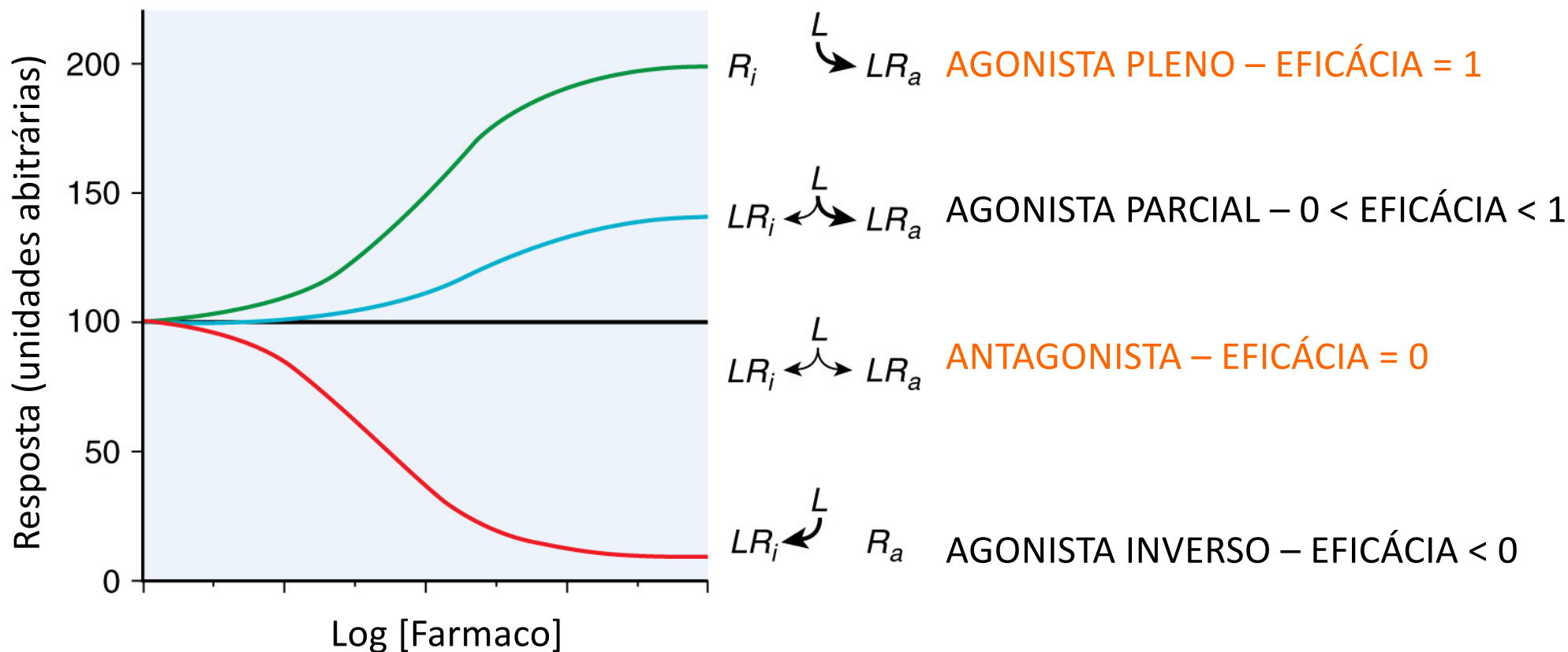
Quem sou eu?



CURVA CONCENTRAÇÃO-RESPOSTA

CONCEITO DE EFICÁCIA

— Agonista pleno — Antagonista
— Agonista parcial — Agonista inverso



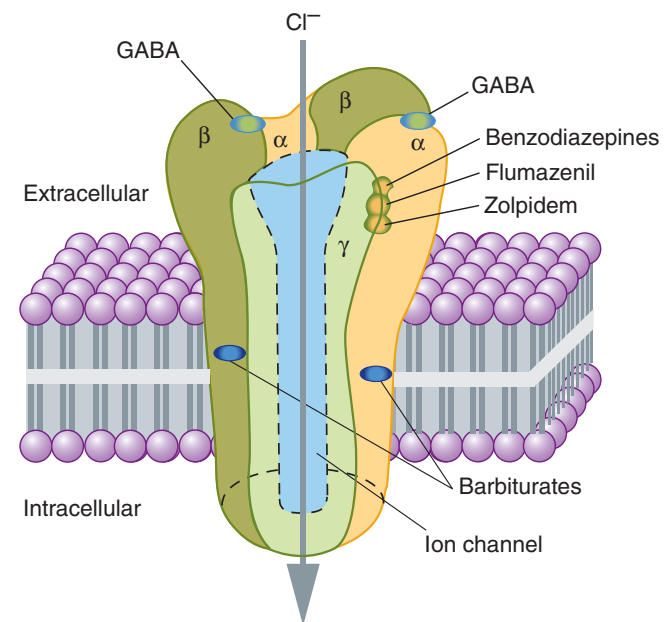
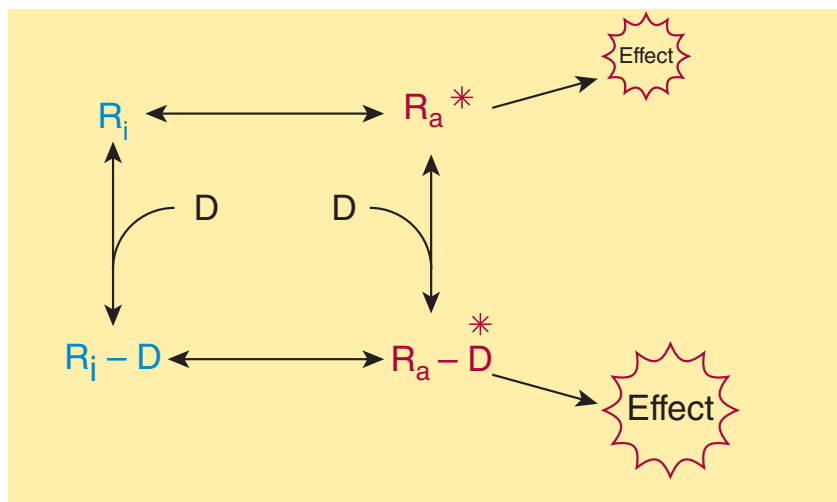
Brunton et al. 2011. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12a. Ed.



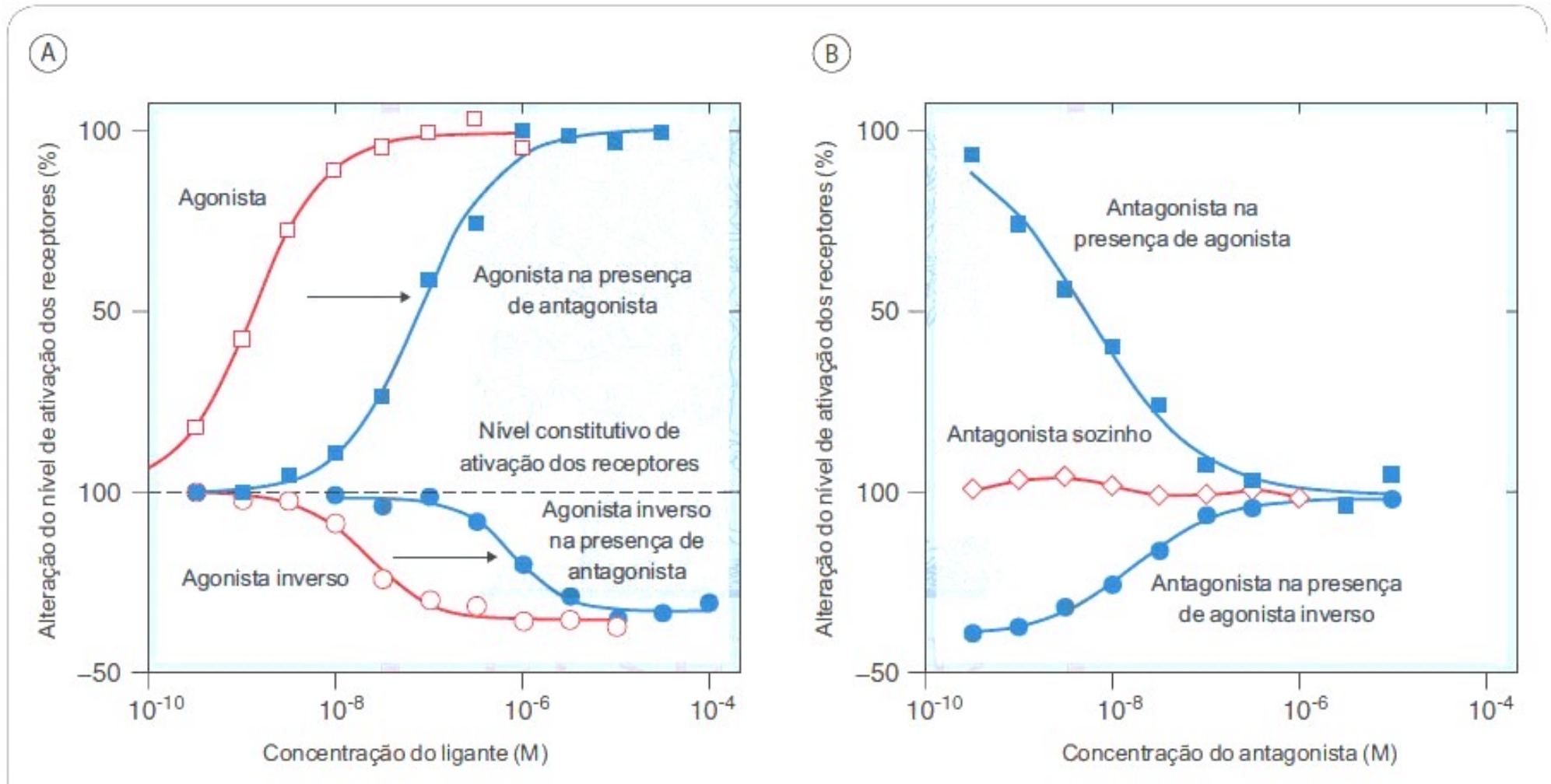
E o que seria um agonista inverso ????

Atividade constitutiva

- Na ausência de qualquer ligante
- Exemplo clássico – Receptor Gabaérgico
- Agonista inverso - β – carbolinas – Ligam no sítio Benzodiazepínico e inibem atividade constitutiva – podendo levar a ansiedade e convulsões



Ativação Constitutiva e Agonismo Inverso

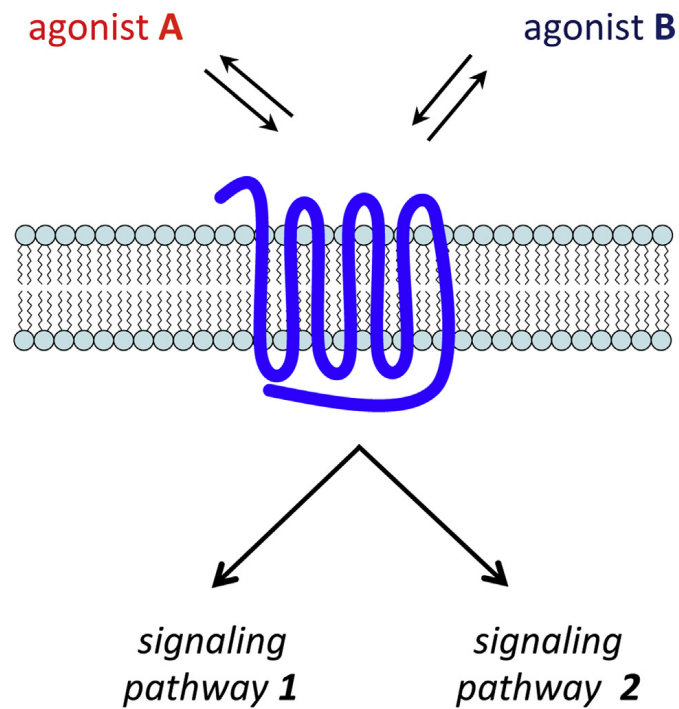




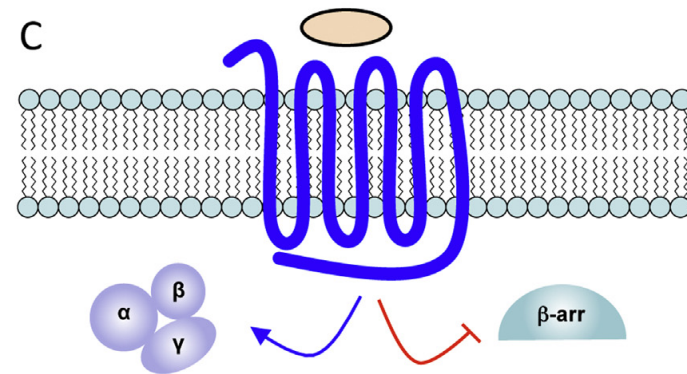
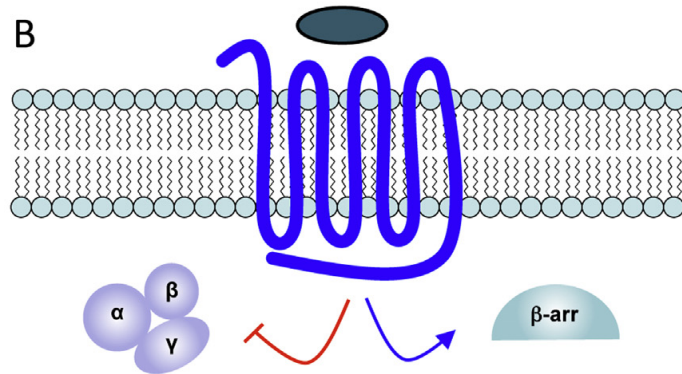
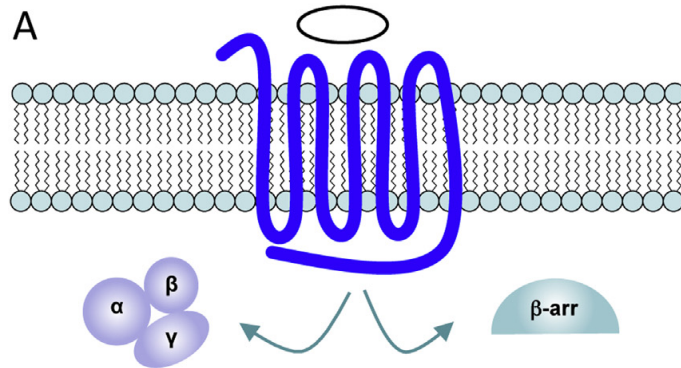
E o que seria um agonista tendencioso ????

Agonismo tendencioso

A.S. Pupo et al. / Pharmacological Research 112 (2016) 49–57

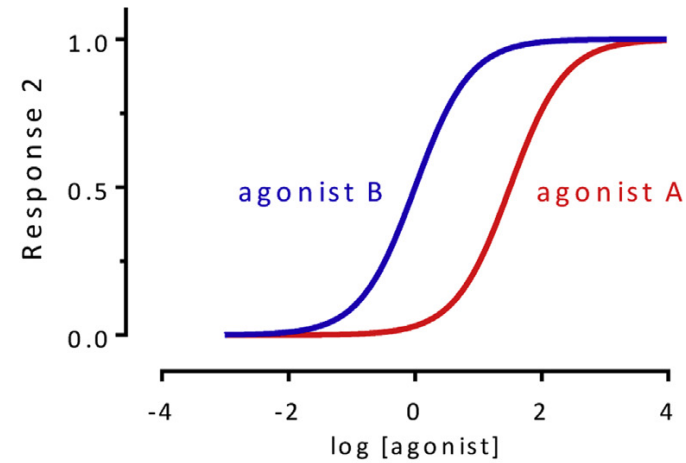
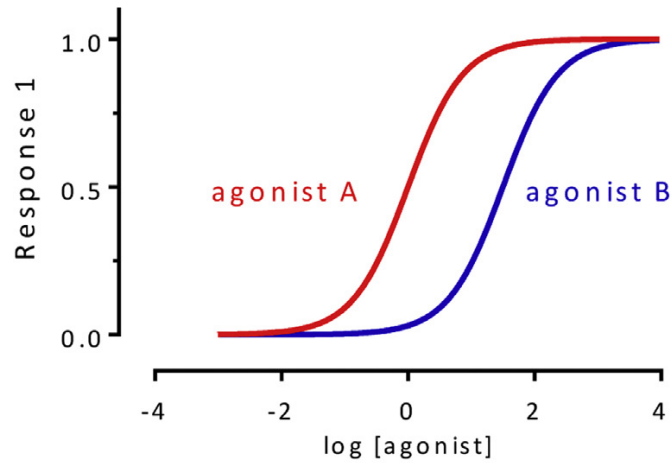


Agonismo tendencioso

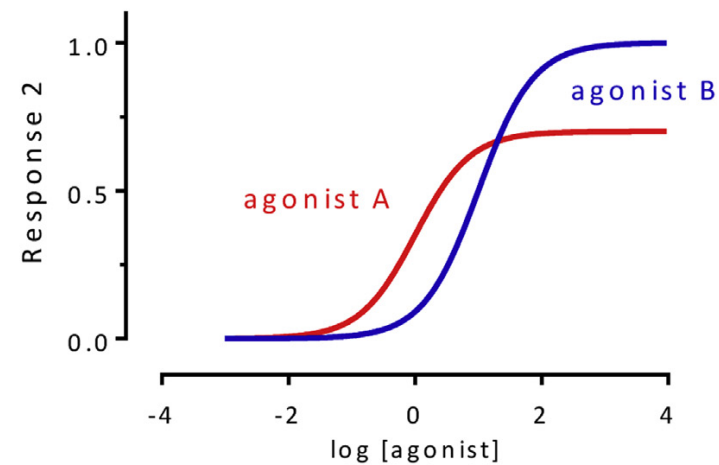
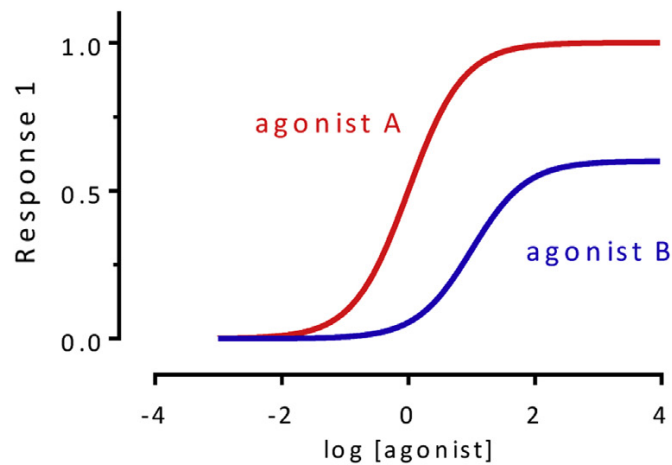


Agonismo tendencioso

reversal of potency



reversal of efficacy



Exemplo

54

A.S. Pupo et al. / *Pharmacological Research* 112 (2016) 49–57

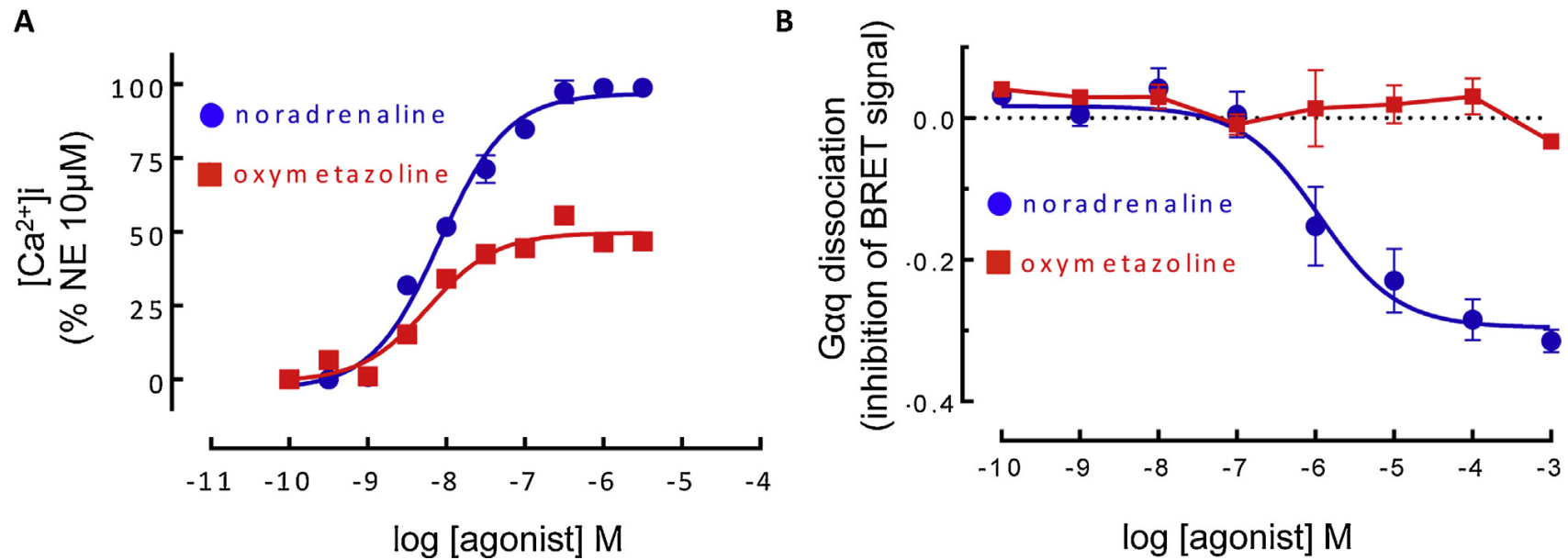
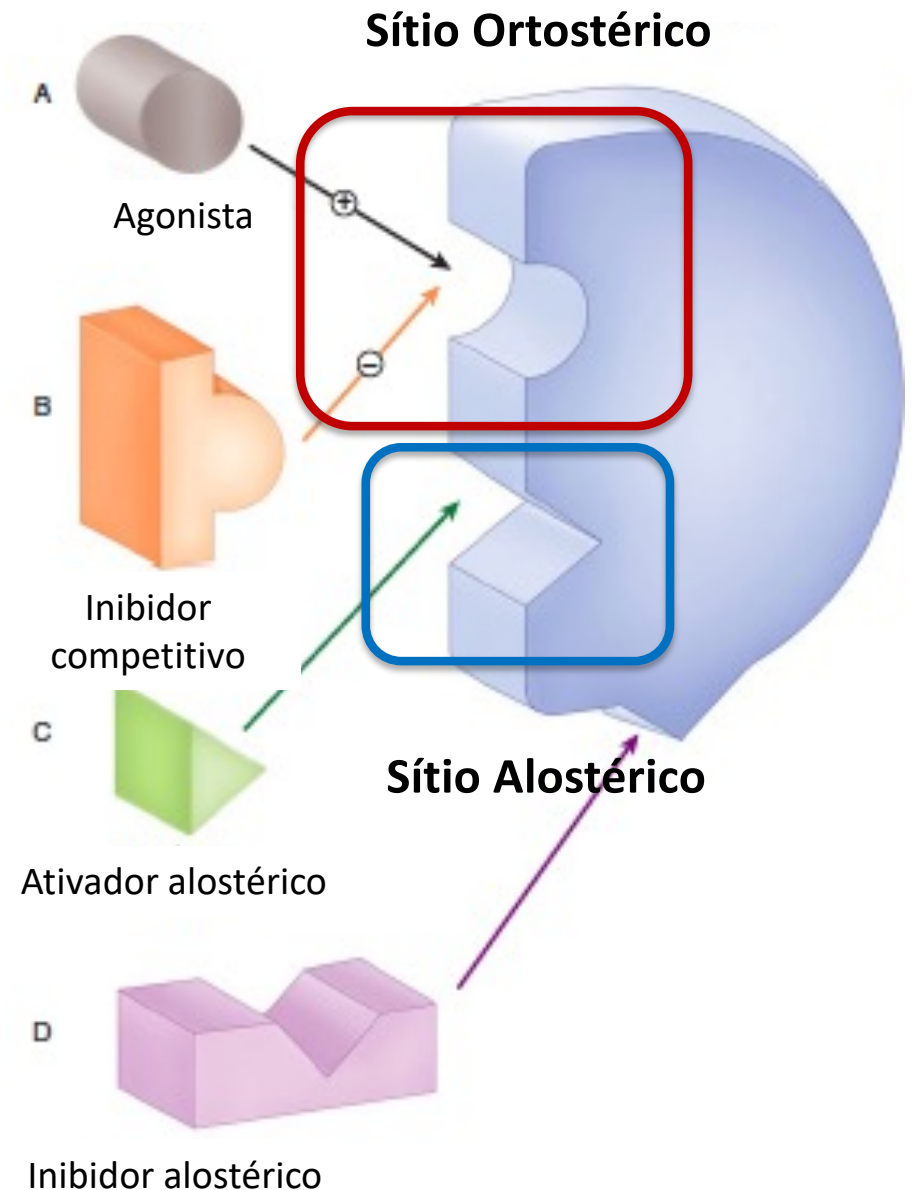


Fig. 3. Assessment of noradrenaline and oxymetazoline G protein-dependent signaling in $\alpha 1A$ adrenergic receptor. Concentration-response curves for intracellular calcium mobilization (A) and Gq activation (B) on HEK293T cells transiently transfected with $\alpha 1A$ adrenergic receptor and stimulated with increasing amounts of noradrenaline or oxymetazoline.

Tipos de antagonismo:

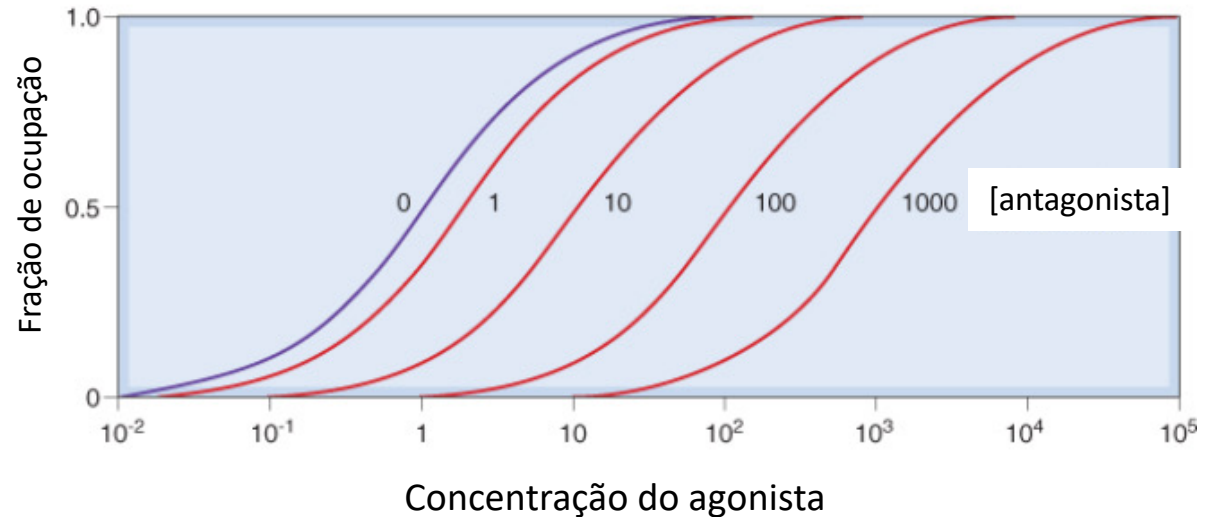
- Antagonista competitivo:
 - Interação com receptor → Apresenta afinidade
 - Não causa efeito *per se* → Eficácia = 0
 - Ação esperada = inibição da resposta do agonista



ANTAGONISMO COMPETITIVO

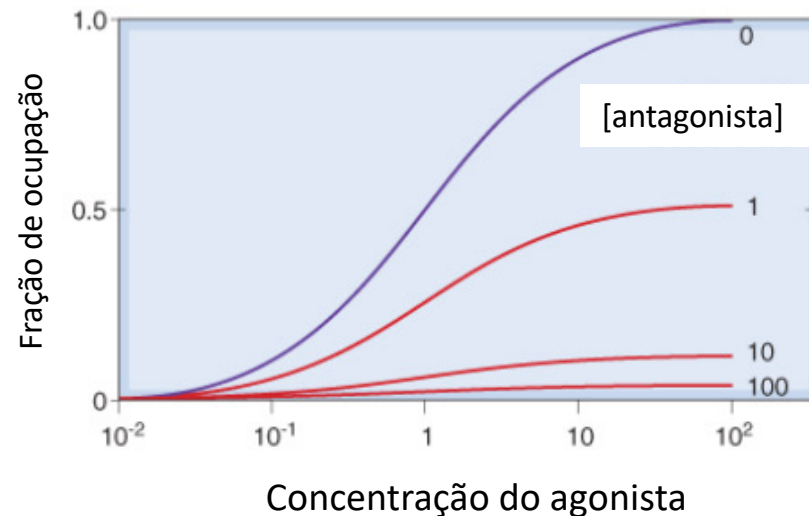
Situação A – Antagonismo reversível – ↑ [agonista] desloca a ligação do antagonista (Ex. Isoprenalina na presença de propanolol – átrio de cobaia)

A



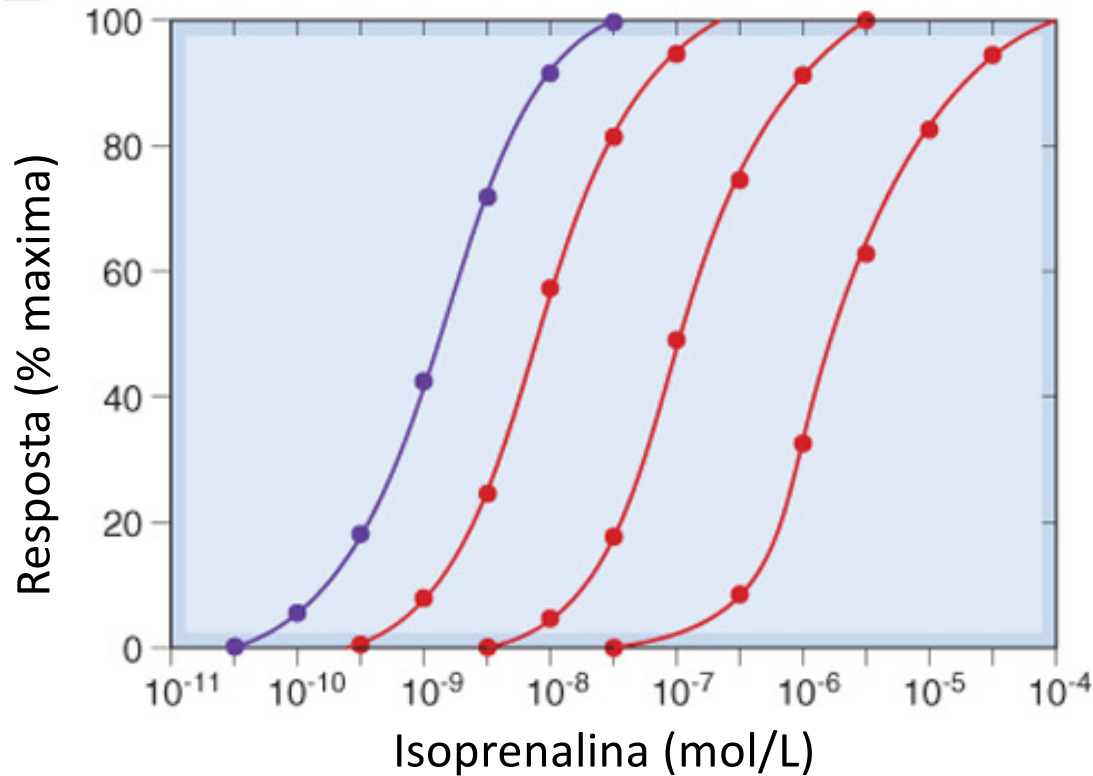
Situação B – Antagonismo irreversível – ↑ [agonista] NÃO desloca a ligação do antagonista (Ex. Carbacol na presença de dibenamina – estômago de coelho)

B



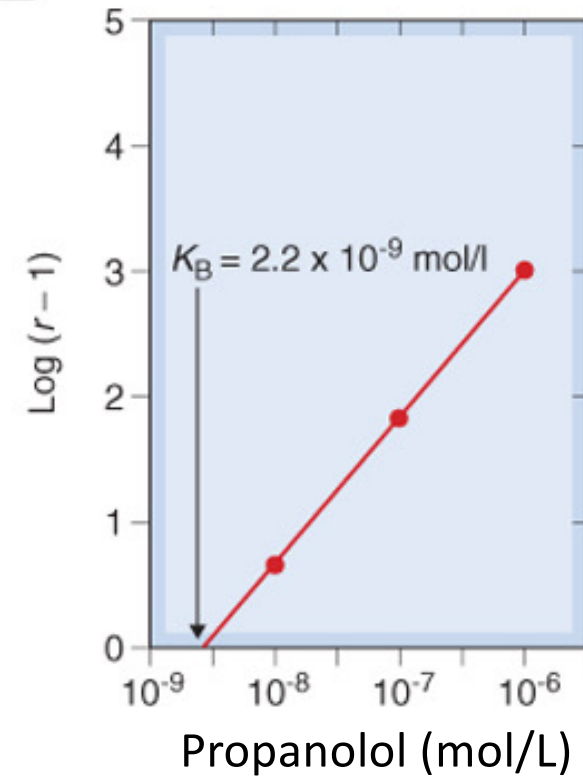
ANTAGONISMO REVERSÍVEL

A Curvas em concentrações crescentes do antagonista



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

B Gráfico de Schild



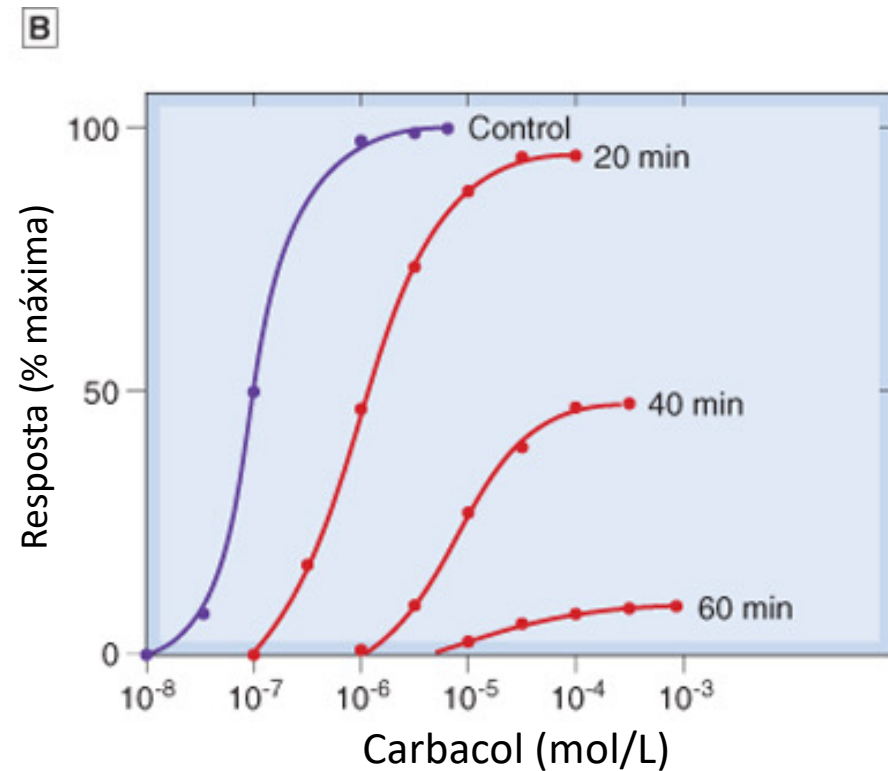
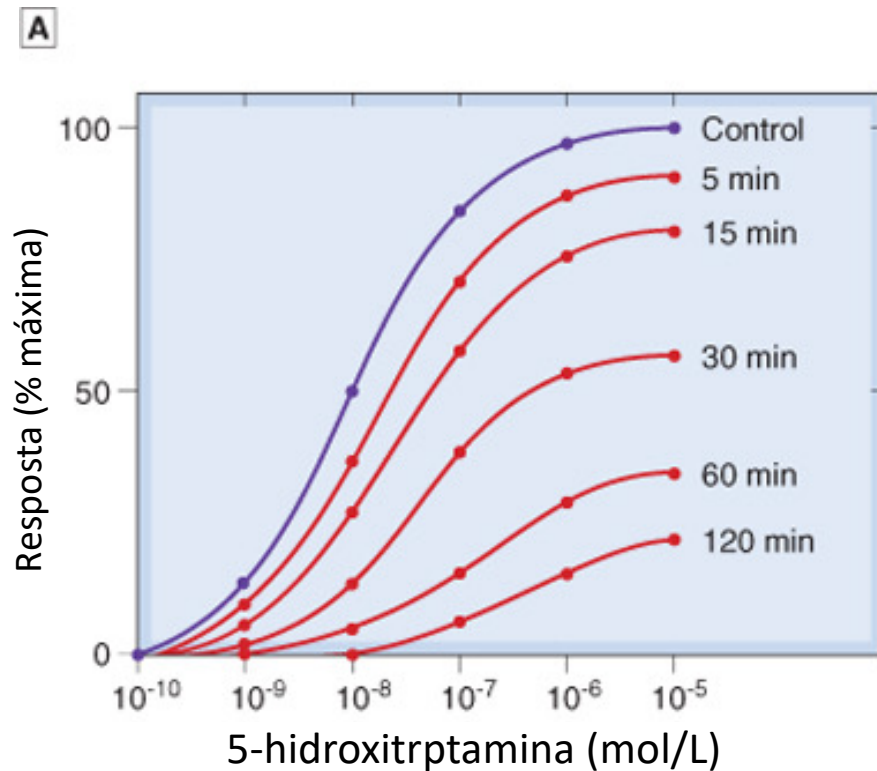
Características fundamentais:

- (1) Deslocamento da curva log para direita, sem alteração na inclinação e no efeito máximo
- (2) Relação linear entre a razão de dose do agonista e concentração do antagonista – Gráfico de SCHILD – determinação da constante de afinidade do antagonista (K_B) ou pA_2
- (3) Evidências de competição por ensaios de ligação

ANTAGONISMO IRREVERSÍVEL

Características Fundamentais:

- (1) Não mantém resposta máxima
- (2) Mudanças na inclinação
- (3) Normalmente envolve ligação covalente do antagonista – não dissocia ou dissocia lentamente



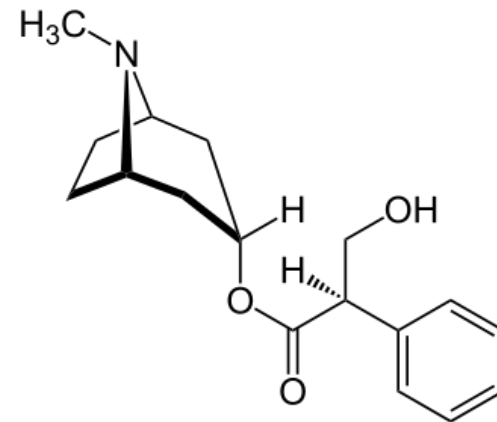
Exemplos:

- Antagonista competitivo reversível: Atropina no receptor muscarínico

Atropa belladonna

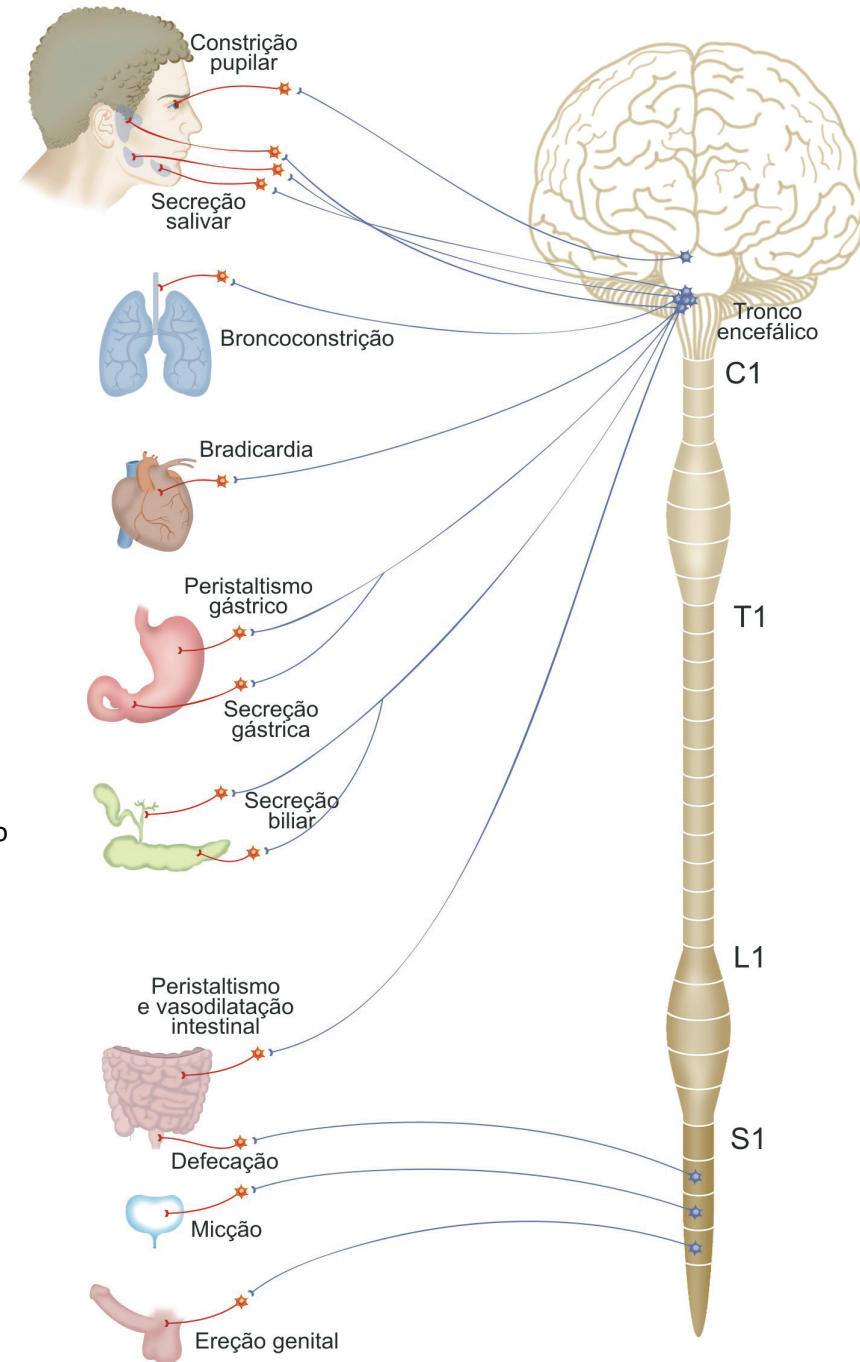
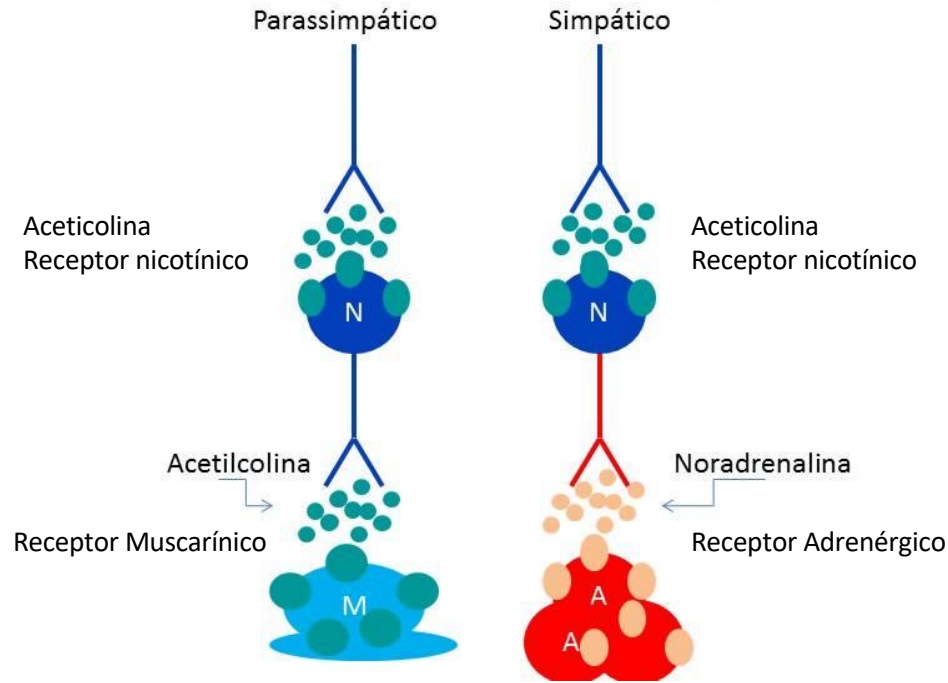


Atropina

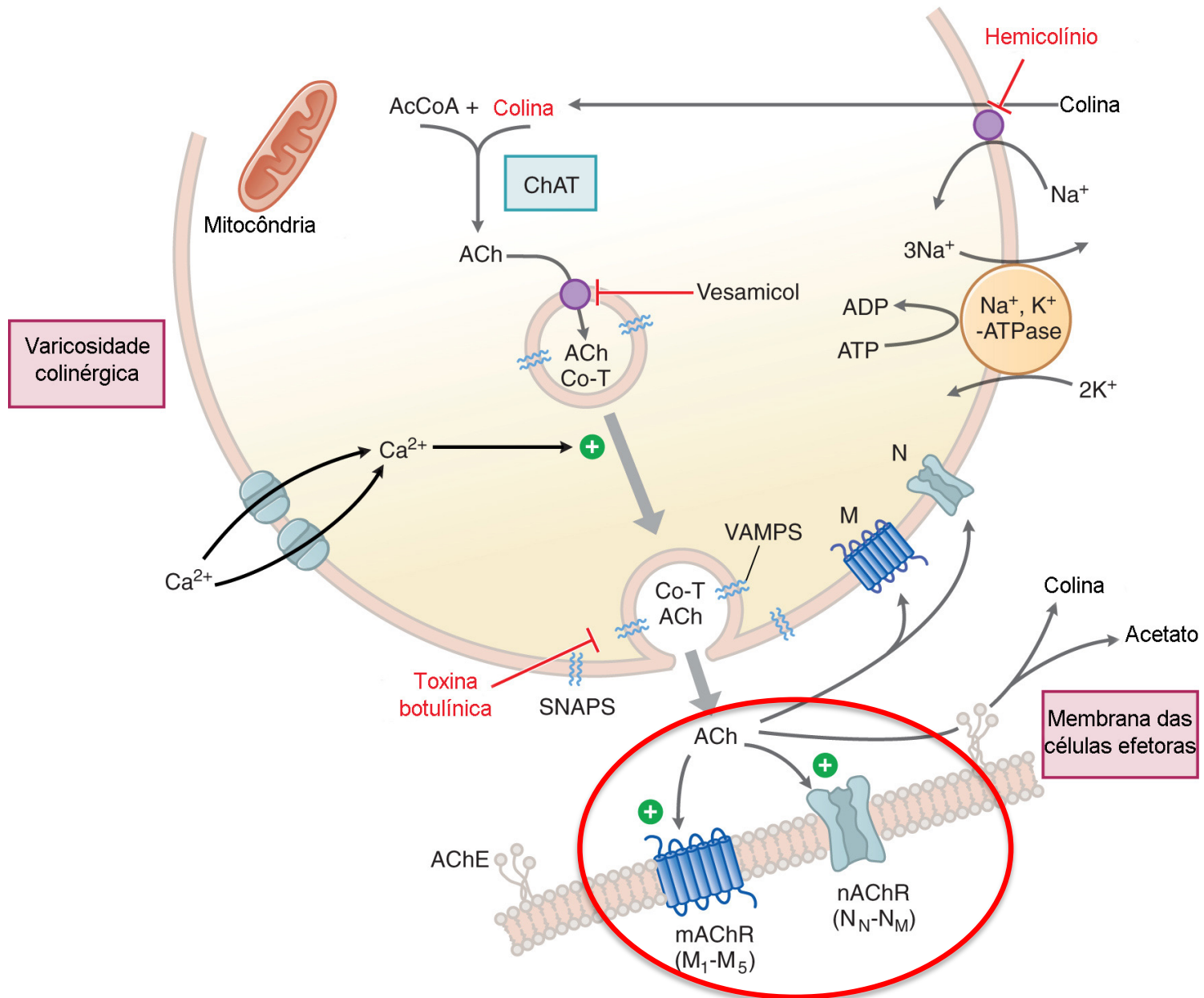


SNA - DIVISÃO PARASSIMPÁTICA

(Descanso e digestão)



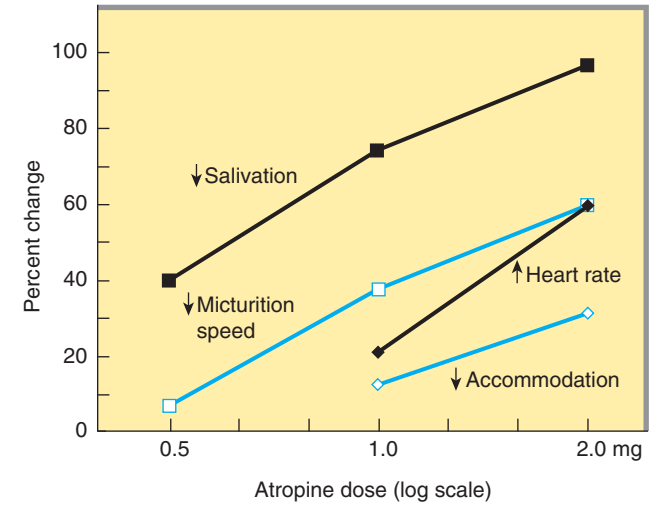
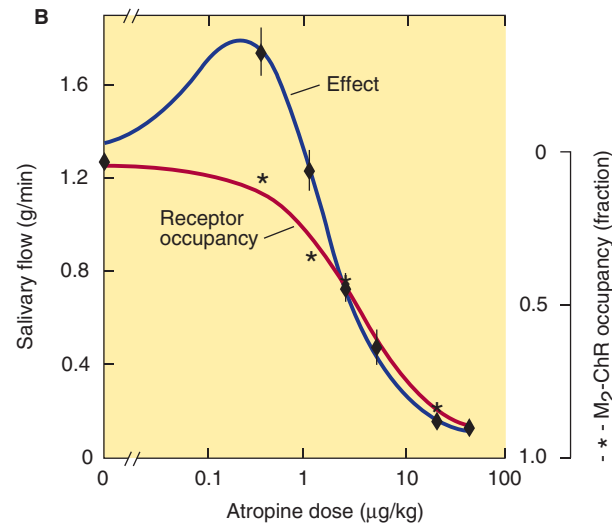
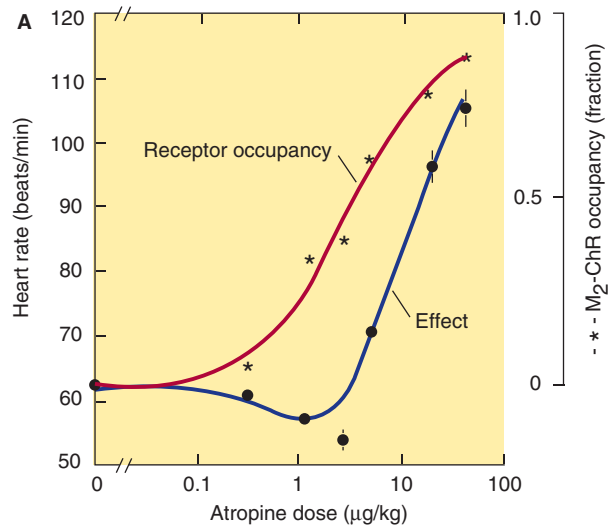
SINAPSE COLINÉRGICA



RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Receptor	M1	M2	M3	M4	M5
Principais localizações	SNC: córtex cerebral, hipocampo, estriado Gânglios autônomos Glandulas: gástricas, salivares, etc	Coração: átrios SNC: amplamente distribuídos	Glândulas exócrinas, gástricas, salivares, etc. Musculatura lisa: TGI, olhos, vias aéreas, bexiga	SNC	SNC: substância negra Glândulas salivares, Íris/músculo ciliar
Resposta celular	↑ IP3, DAG Despolarização Excitação (PEPS lentos) ↓ K ⁺	↓ AMPc Inibição ↓ Ca ⁺² ↑ K ⁺	↑ IP3, DAG Despolarização Excitação (PEPS lentos) ↑ [Ca ⁺²] _i	↓ AMPc Inibição ↓ Ca ⁺² ↑ K ⁺	↑ IP3, DAG Despolarização Excitação (PEPS lentos) ↓ K ⁺
Resposta funcional	Estimulação do SNC Secreção gástrica	Inibição cardíaca Inibição neuronal	Secreção gástrica, salivar Contração muscular - TGI Acomodação ocular Vasodilatação (produção de NO)	Aumento da locomoção	Desconhecida Parkinson ? Esquizofrenia?

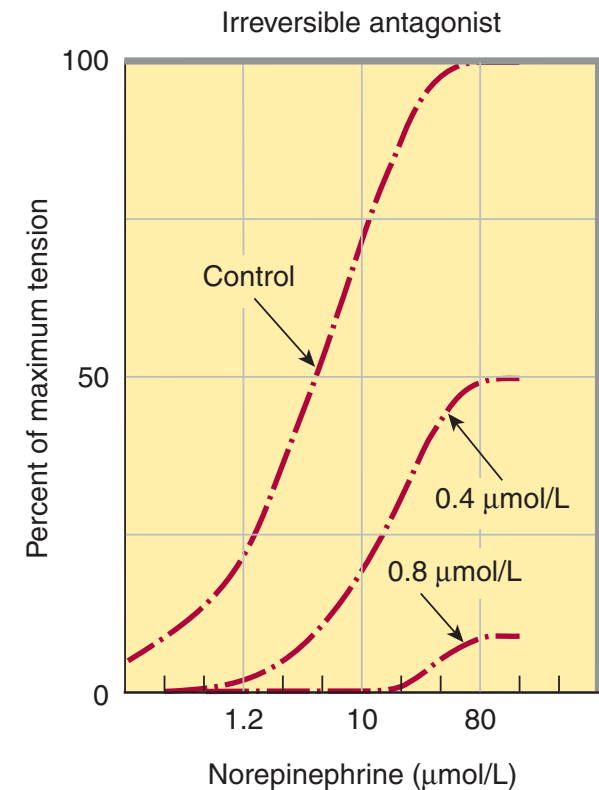
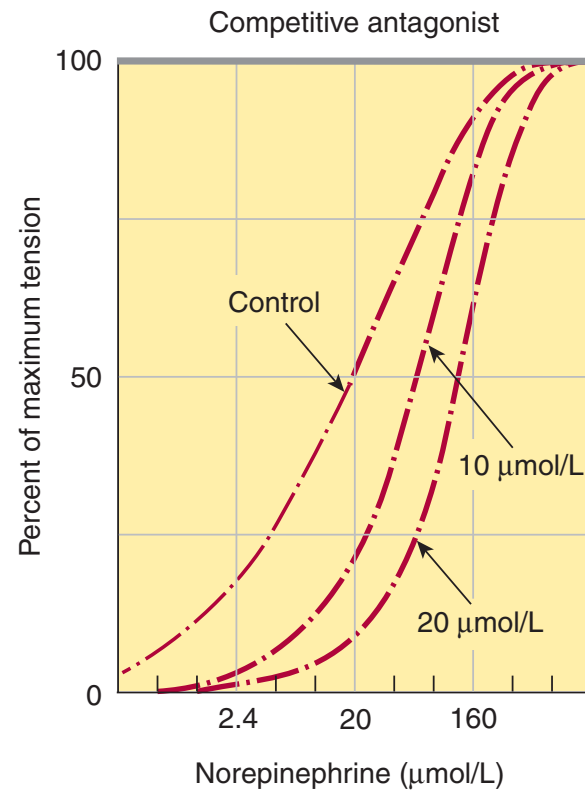
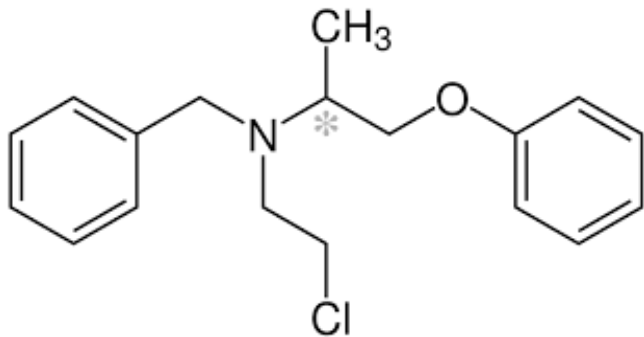
Efeitos da atropina



Substância	Propriedades farmacológicas	Usos clínicos	Observações
Atropina	Antagonista não seletivo Bem absorvido por via oral Estimulante do SNC	Adjuvante na anestesia (redução das secreções, broncodilatação) Envenenamento por anti-AChE Hipermotilidade intestinal (anti-espasmódico)	Alcalóide da beladona Principais efeitos colaterais: retenção urinária, boca seca, visão turva

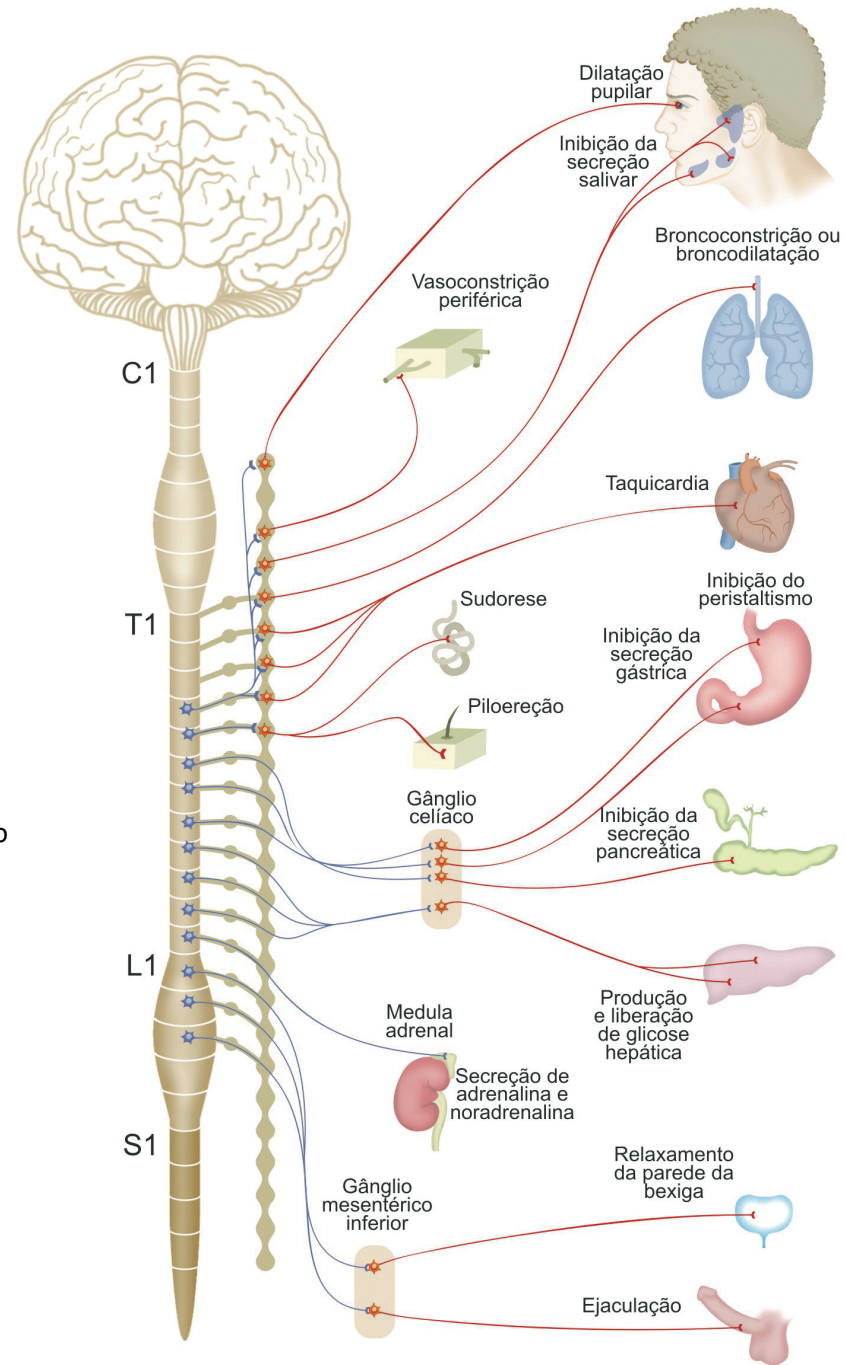
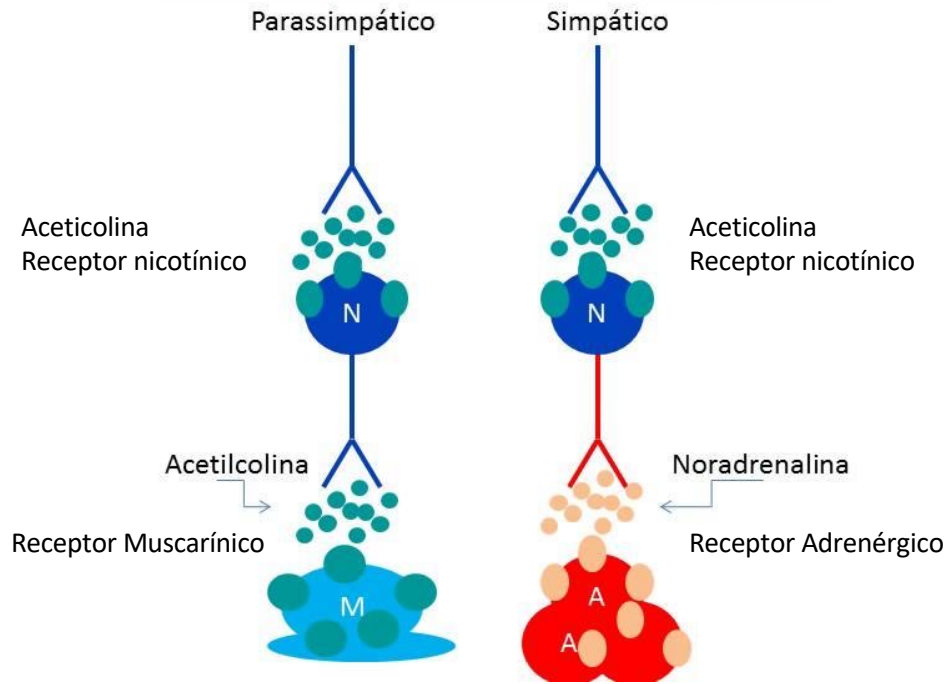
Exemplos

- Fenoxibenzamina – antagonista irreversível do receptor α -adrenoceptor



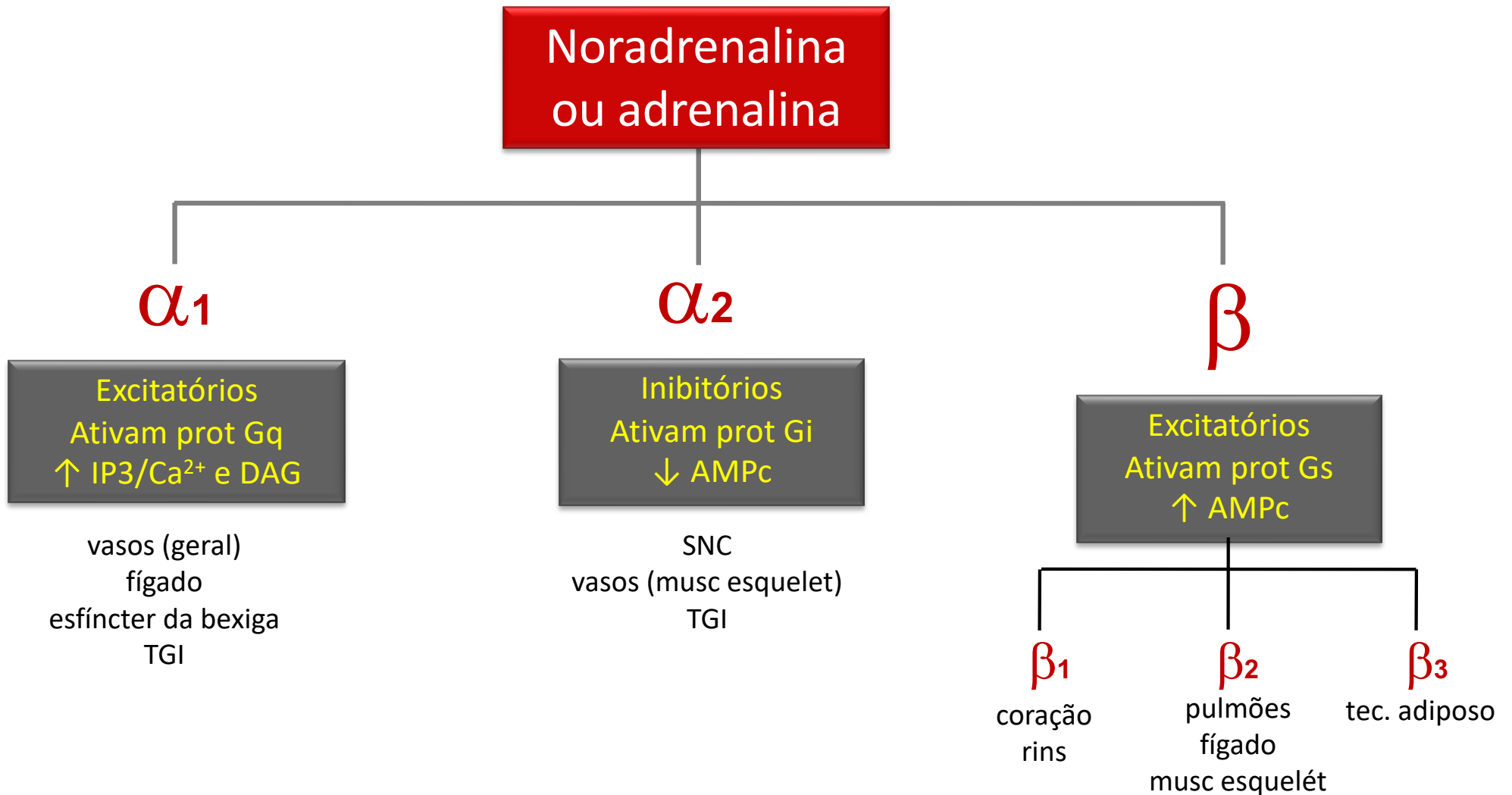
SNA - DIVISÃO SIMPÁTICA

(Luta ou fuga)



Receptores adrenérgicos

(Receptores que acoplam à proteína G)



Substância	Propriedades farmacológicas	Usos clínicos
Fenoxibenzamina	Antagonista irreversível de receptores adrenérgicos α_1 e α_2 Causa ativação do reflexo baroreceptor	Causa diminuição da pressão arterial Aumento frequência cardíaca por ativação do reflexo barorreceptor Usado no tratamento de feocromocitoma durante estágios de alta liberação de catecolaminas Bloqueia o efeito da liberação de catecolaminas pelo tumor mesmo em altas concentrações. Overdose – tratamento com antagonista fisiológico

Antagonismo superável e não superável

- Esta proposta separa dois tipos de antagonismo (antagonismo superável e não superável) baseando-se na descrição do efeito da presença do antagonista na curva concentração-efeito do agonista.

Classificação com base no efeito:

- I. Antagonismo superável:
- Conceito: A inibição exercida pelo antagonista é vencida quando se aumenta suficientemente a concentração do agonista.
- Representação gráfica: Neste caso, observa-se um aumento do CE 50 do agonista sem modificação do seu efeito máximo (CE 50 : \uparrow e E max : \leftrightarrow).

Classificação com base no efeito:

- II. Antagonismo não superável:
- Conceito: A inibição exercida pelo antagonista não é vencida mesmo quando se aumenta suficientemente a concentração do agonista.
- Representação gráfica: Neste caso, observa-se uma diminuição do efeito máximo do agonista, sem alteração, ou com aumento, do seu CE 50 (CE 50 : \leftrightarrow (ou \uparrow) e E max: : \downarrow).

Classificação molecular:

- - Antagonismo competitivo. Este termo é usado para descrever a situação na qual agonista e antagonista se ligam ao mesmo sítio de reconhecimento, ou em sítios de reconhecimento que apresentam sobreposição, na macromolécula receptora. Neste caso a ligação do antagonista e do agonista é mutualmente exclusiva.

Classificação molecular:

- Antagonismo não competitivo. Este termo é usado para descrever a situação na qual antagonista e agonista podem se ligar simultaneamente no receptor. Ademais a IUPHAR recomenda que este termo seja restrito a ação de antagonistas que atuam no mesmo receptor do agonista
- Antagonismo alostérico (nomenclatura moderna)

Implicações terapêuticas

- O grau de inibição causado por um antagonista competitivo depende da sua concentração.
- Por exemplo o antagonista competitivo do receptor β -adrenérgico, propranolol. Pacientes recebendo a mesma dose do fármaco podem exibir uma concentração plasmática bem diferente, devido a variações no clearance de cada indivíduo.
- Como resultado, a dose administrada deve ser ajustada para cada paciente.

Implicações terapêuticas

- A resposta terapêutica a uma antagonista competitivo depende da concentração do agonista.
- Variações na liberação dos neurotransmissores em diferentes estados podem interferir na ação do antagonista
- A dose de propranolol necessária para controlar a frequência cardíaca no estágio de repouso pode não ser eficaz durante o exercício físico ou em situações de estresse

OUTROS TIPOS DE ANTAGONISMO

- QUÍMICO
 - Interação em solução
 - Ex: Agentes quelantes (dimercaprol – metais pesados)
- FARMACOCINÉTICO
 - Redução da concentração efetiva do fármaco
 - Ex: Varfarina e fenobarbital
- BLOQUEIO DA RELAÇÃO RECEPTOR-EFETOR
 - Bloqueio dos sistemas efetores
 - Ex: Verapamil - Cálcio
- FISIOLÓGICO
 - Efeitos antagônicos
 - Histamina e omeprazol

RESUMINDO...

Afinidade:

Capacidade de ligar-se
Propriedade de agonistas e antagonistas

Agonistas:

Plenos: causam resposta máxima
(eficácia = 100%)

Parciais: causam resposta parcial
($0 < \text{eficácia} < 100\%$)

Inversos: inibem atividade constitutiva
(eficácia < 0)



Antagonistas:

Eficácia = 0 – não causam resposta biológica

Competitivo reversível – mantem resposta máxima

Competitivo não-reversível – diminuem resposta máxima

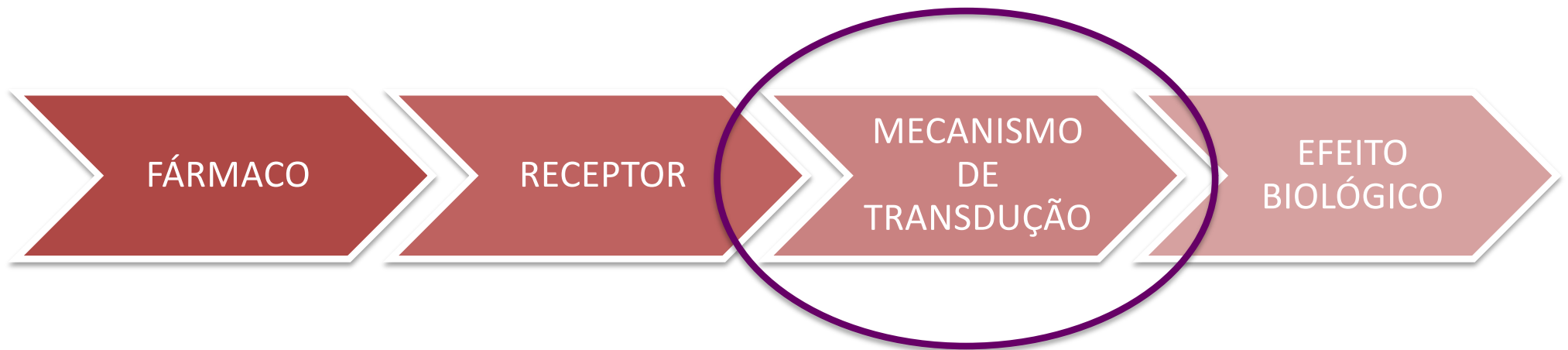
Eficácia:

Capacidade de causar efeito

Propriedade de agonistas

Obedece a uma relação concentração-resposta

MECANISMOS DE TRANSDUÇÃO



Fármaco deve ligar-se a receptores ou alvos farmacológicos, **causar sua ativação** para enfim causar sua resposta biológica!!!

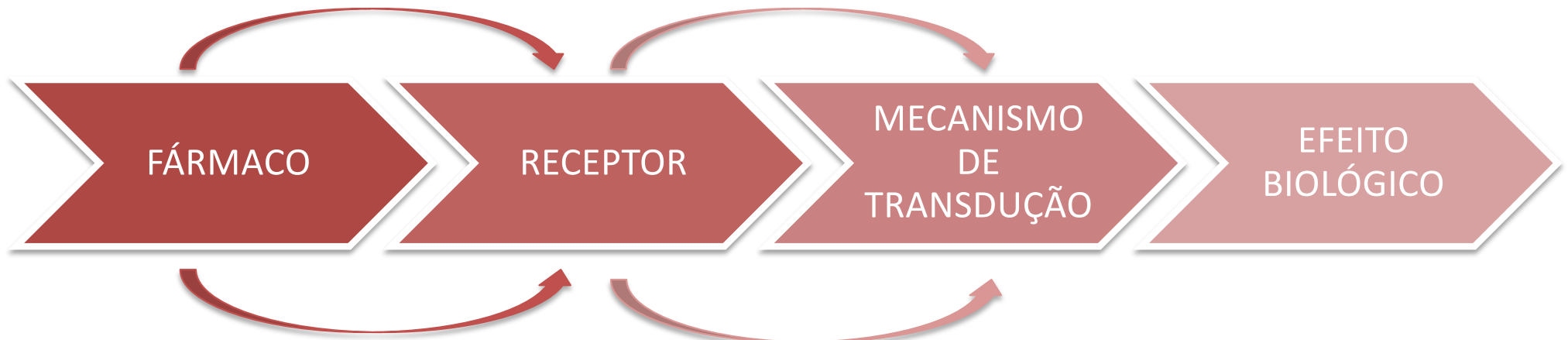
AFINIDADE → EFICÁCIA

ASPECTOS MOLECULARES DA AÇÃO DO FÁRMACOS

RESUMINDO...

Interação Droga-Receptor:

1. Para agir, fármaco deve interagir quimicamente com moléculas dos tecidos
2. Teoria de ocupação dos receptores - “O efeito de um fármaco é proporcional ao número de receptores ocupados” (Alfred Clark)
3. Ocupação do receptor não pressupõe atividade: Mecanismos de transdução devem ser ativados (Afinidade vs. Eficácia)



CONCEITOS:

1. Afinidade (Ensaio de ligação)
2. Eficácia (Agonismo e Antagonismo)
 1. Tipos de agonismo
 2. Tipos de antagonismo
3. Potência

CONCEITOS:

1. Receptores/Canais iônicos/Enzimas/Moléculas transportadoras
2. Tipos de receptores
 1. Tipo 1 – canais/ tipo 2 – acoplados a proteína G/ tipo 3 – quinases/ tipo 4 - nucleares

REFERÊNCIAS

- Bibliografia básica:
 - Rang HP *et al.* Rang & Dale Farmacologia. 7a. Edição. Elsevier, 2012.
 - Brunton LL *et al.* (Ed). As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12a. Edição. AMGH Editora, 2012.
 - Katzung BG *et al.* Farmacologia Básica e Clínica. 11a. edição. McGraw Hill – Artmed, 2013.
 - Minneman KP & Wecker L. Brody – Farmacologia Humana. 4a edição. Elsevier, 2006.