



FARMACODINÂMICA

CURSO

FARMACOLOGIA

MO
M
D
S
E
R

FARMACODINÂMICA

CONTEÚDO: FABIANA SCARPA D'ANGELO
CURADORIA: THAYSSA TAVARES DA SILVA

MONSIEURS

SUMÁRIO

FARMACODINÂMICA	4
INTERAÇÃO FÁRMACO – RECEPTOR	4
Receptores Intracelulares	4
Receptores Transmembrana	4
Receptores Ligado à Tirosina-cinase	4
Canal Iônico	4
Receptor Ligado à Proteína G	4
MECANISMO DE AÇÃO DOS FÁRMACOS	5
Agonistas Totais	5
Potência (EC_{50})	6
Eficácia ($E_{máx}$)	6
Antagonistas	6
Antagonistas Competitivos	6
Antagonistas Não Competitivos	7
Moduladores Alostéricos	7
Receptores de Reserva e Receptores Ligados à Cascatas Enzimáticas ..	7
JANELA TERAPÊUTICA E ÍNDICE TERAPÊUTICO	9
REFERÊNCIAS	10



FARMACODINÂMICA

Após ser absorvido e metabolizado nas etapas que compõem a farmacocinética, o fármaco chega ao seu sítio de ação através do qual desencadeia uma série de sinalizações químicas que resultarão em efeitos no corpo.

Em outras palavras, farmacodinâmica é a área da farmacologia que estuda os efeitos do fármaco sobre o corpo.

INTERAÇÃO FÁRMACO – RECEPTOR

A afinidade de uma substância por seu receptor e a sua atividade intrínseca são determinados pela estrutura química. Pequenas alterações na estrutura da molécula podem resultar em grandes mudanças nas propriedades farmacológicas.

A maioria dos receptores são proteínas, possivelmente pela sua estrutura de polipeptídeos que promove a diversidade e especificidade necessária de tamanho e carga. Podem ser proteínas regulatórias, enzimas, proteínas transportadoras ou estruturais (exemplos: tubulina, receptor da colchicina, um anti-inflamatório).

Receptores Intracelulares

Na situação 1, uma molécula lipossolúvel consegue passar pela membrana plasmática e acessar um receptor intracelular, que pode ser uma enzima ou gene de transcrição. Um exemplo dessas

moléculas são os glicocorticoides, que são lipossolúveis e promovem efeitos de alteração gênica.

Receptores Transmembrana

Na situação 2, a molécula se liga a um domínio extracelular do receptor transmembrana, ativando seu sítio intracelular.

Receptores Ligado à Tirosina-cinase

Na situação 3, a molécula também se liga a um domínio extracelular do receptor transmembrana, ativando seu sítio intracelular. Porém, esse receptor é acoplado a uma proteína cinase. Um exemplo desse mecanismo é a insulina e fatores de crescimento celulares.

Canal Iônico

Na situação 4, a molécula também se liga ao receptor que é um canal iônico, promovendo sua abertura. A passagem dos íons pelo canal será responsável pela sinalização intracelular. Um exemplo desses receptores de canais iônicos são os receptores nicotínicos, permeáveis a cátions como sódio e cálcio.

Receptor Ligado à Proteína G

Na situação 5, a molécula se liga a um domínio extracelular do receptor transmembrana, ativando uma proteína que está ligada ao receptor, chamada proteína G. Existem inúmeros exemplos de receptores ligados a proteína G, como os do sistema nervoso autônomo:

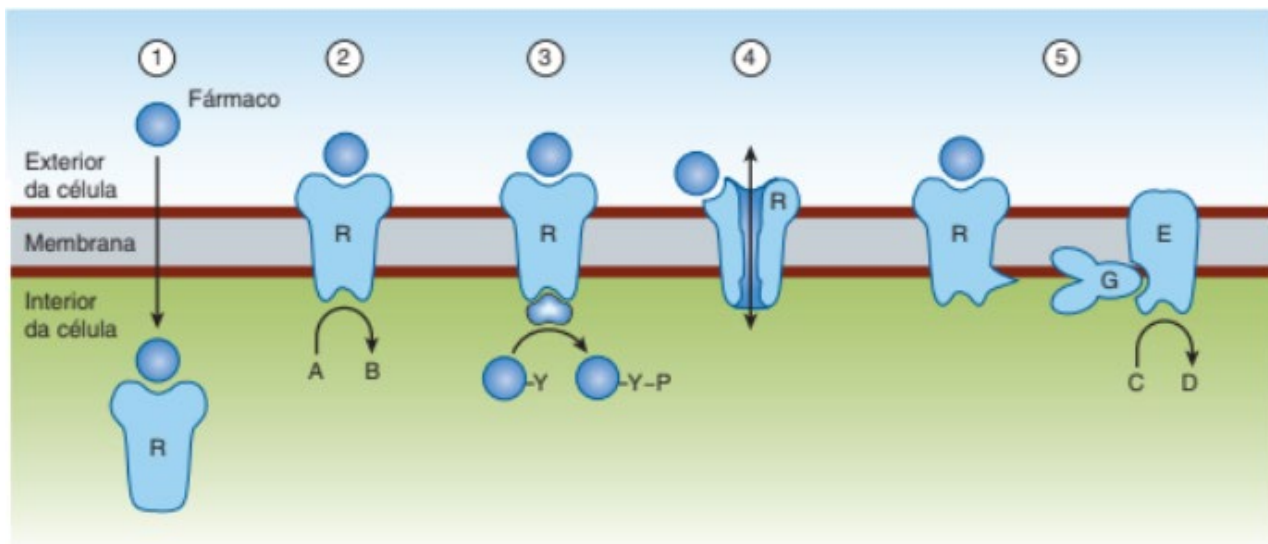


receptores alfas e beta adrenérgicos do sistema nervoso simpático e muscarínicos do sistema nervoso parassimpático, sendo alvo de inúmeros fármacos.

Nem sempre um fármaco age em um receptor específico, e sim em algum canal iônico da célula ou alguma enzima no corpo. Os anestésicos locais, como a lidocaína, inibem canais de Na⁺, já a neostigmina, atua inibindo a enzima acetilcolinesterase.

Agonistas Totais

A transdução do processo entre ligação de receptores e resposta farmacológica é chamada de **acoplamento**. A ocupação dos sítios de ligação dos fármacos por um ligante determina uma alteração conformacional do receptor, com transdução do sinal, e esse ligante chamamos de agonista.



Fonte: GOLAN, D. Princípios da Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacologia. 3. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2014.

MECANISMO DE AÇÃO DOS FÁRMACOS

A ligação entre fármaco e receptor determina a resposta farmacológica, regulam mecanismos de sinalização que promovem efeitos dos fármacos, sejam esses efeitos terapêuticos, tóxicos ou até mesmo nulos, pela inibição da atuação do receptor.

Quando esse agonista se liga ao receptor e o ativa em sua forma máxima, o chamamos de **agonista total**. Em outros casos, há uma ligação entre agonista e receptor que não gera a resposta máxima, mesmo com aumento da dose, uma vez que esses agonistas possuem baixa eficácia intrínseca, o qual chamamos de agonistas parciais.

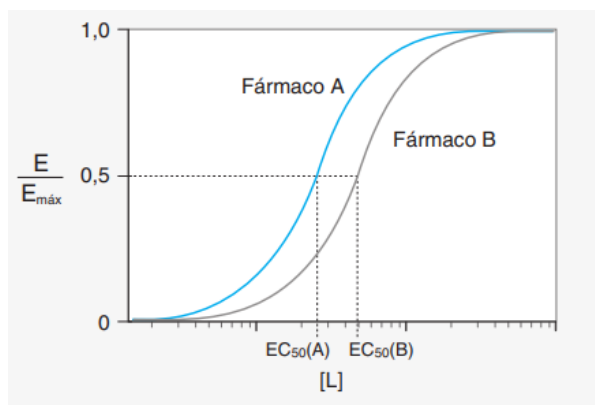
Para quantificar a atuação de dois fármacos agonistas no mesmo sistema biológico e ativando a mesma via de sinalização, podemos utilizar dois conceitos, os quais podem ser entendidos a partir da curva dose – resposta.

Potência (EC_{50})

A potência de um fármaco se refere à concentração necessária para produzir 50% do efeito máximo do fármaco. Podemos quantificá-la no eixo x (concentração do agonista) do gráfico de curva dose-resposta.

Eficácia ($E_{máx}$)

A eficácia do fármaco refere-se com ao efeito máximo produzido pelo fármaco, sendo observada no mesmo gráfico no eixo y (efeito máximo).



Fonte: GOLAN, D. Princípios da Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacologia. 3. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2014.

Antagonistas

Chamamos de antagonista, uma molécula que se liga ao receptor, mas não o ativa. Sua ação primária é prevenir o que

um agonista se ligue a um receptor e o ative, não tendo efeito na ausência deste.

Há casos especiais em que temos um receptor que possui ação constitutiva, ou seja, mesmo sem a presença de um agonista, ele se encontra com alguma atividade.

Na presença de um certo tipo de agonista, esse receptor pode reduzir sua atividade constitutiva e ter uma ação ainda menor do que teria sem nenhum ligante. Esse agonista chamamos de agonista inverso. Um exemplo é o receptor GABA_A.

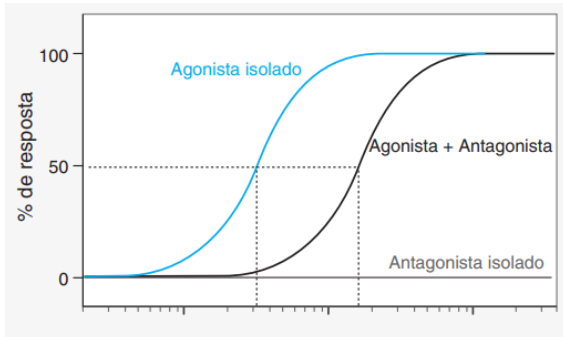
Os antagonistas podem ser reversíveis e irreversíveis, isto é, antagonistas que se ligam a seus receptores de modo reversível e antagonistas que se ligam irreversivelmente. Além disso, também podemos dividir os antagonistas em duas classes: **competitivos** e **não competitivos**.

Antagonistas Competitivos

Estes competem progressivamente com o agonista pelo sítio de ligação do receptor conforme sua concentração vai aumentando e, quando chegam a concentrações muito altas, previnem completamente a resposta do agonista. De forma análoga, concentrações altas de agonistas podem conseguir se contrapor ao antagonista, deslocando-o do sítio de ligação e, por fim, obtendo a mesma eficácia final. Porém, como são utilizadas



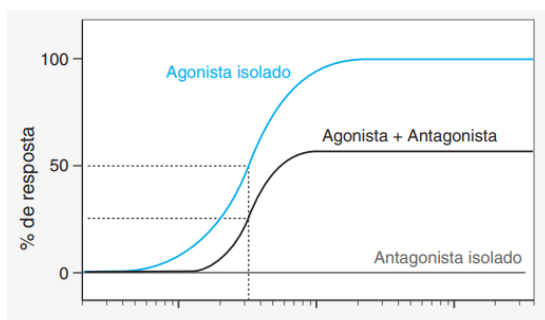
doses maiores para que isso seja alcançado, teremos uma redução da potência.



Fonte: GOLAN, D. Princípios da Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacologia. 3. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2014.

Antagonistas Não Competitivos

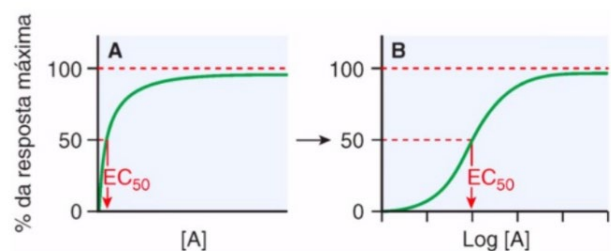
Os antagonistas não competitivos se ligam ao receptor de uma forma **irreversível** ou quase irreversível, não permitindo que o agonista se ligue aos receptores ocupados. Dependendo da quantidade de receptores não ocupados, o agonista pode não conseguir produzir seu efeito, sofrendo uma redução da eficácia. Além disso, esse efeito menor pode ser alcançado com uma concentração maior, sofrendo também uma redução da potência.



Fonte: GOLAN, D. Princípios da Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacologia. 3. Ed. Rio

de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2014.

Vale lembrar que quando utilizamos um agonista parcial e um agonista total juntos, o agonista parcial irá competir pelo sítio de ligação do agonista total sem, contudo, exercer o efeito pleno. Nesse caso, temos uma interação de **antagonismo competitivo** como a explicada anteriormente.



Moduladores Alostéricos

Existem ligantes que agem através da ligação a um sítio no receptor diferente do local em que o agonista se liga, modificando a atividade do receptor sem alterar a ligação do agonista. Esses ligantes são chamados de moduladores alostéricos. Como o próprio nome diz, eles modulam a ação do agonista. Um exemplo é o receptor GABAA.

Receptores de Reserva e Receptores Ligados à Cascatas Enzimáticas

O efeito biológico de um fármaco é linearmente relacionado com o número de receptores ligados a um ligante, sendo este um conceito baseado na lei de ação das massas. Forma-se, assim, a curva dose resposta, em que se observa o



efeito da substância no eixo y em função da concentração da substância, no eixo x.

Na maioria das vezes, a curva se apresenta em concentrações logarítmicas. Essa manobra matemática transforma uma curva hiperbólica em uma sigmóide permite a expansão da escala nas concentrações mais baixas (quando o efeito muda rapidamente) e a compressão da escala em altas concentrações (quando o efeito varia devagar), facilitando a visualizando do efeito do fármaco.

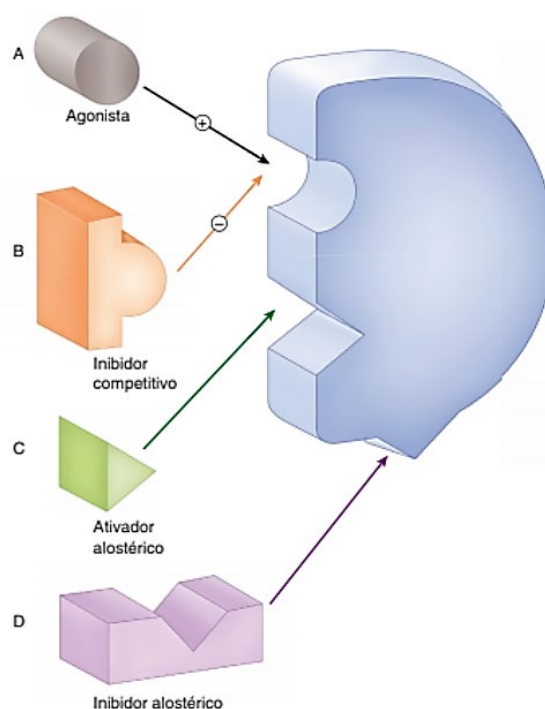
Em outros casos, a resposta biológica é mais complexa e não linear. Essa não linearidade pode ser explicada em parte pelos **receptores de reserva** e por **receptores ligados a cascatas enzimáticas**.

O conceito de receptores de reserva se refere a um agonista que consegue obter ser efeito máximo biológico sem ocupar todos os receptores disponíveis. Assim, há receptores de reserva que não estão ligados ao agonista mesmo quando este tem eficácia de 100% a uma determinada concentração.

Para que um antagonista realmente antagonize a ação de determinado agonista, ele precisa se ligar a todos os receptores de reserva e, posteriormente, começar a competir com o agonista na ligação dos outros receptores que estavam ativos.

Um exemplo desse fato são os betabloqueadores adrenérgicos. Para que um betabloqueador bloqueie a ação dos agonistas dos receptores beta adrenérgicos, ele precisa ocupar mais de 90% dos receptores, uma vez que há muitos receptores de reserva nas células do miocárdio.

No caso de um receptor ligado a cascata enzimática, a resposta é ativada pela ligação a um pequeno número de receptores, que inicia uma *resposta amplificada pela cascata*, persistindo mais tempo que a ligação ligante-receptor. Isso explica o fato de mesmo poucos receptores ativados conseguirem atingir uma eficácia máxima, complementando o conceito de receptores de reserva.



Fonte: KATZUNG, B.G; MASTERS, S.B.; TREVOR, A. J. Farmacologia Básica e Clínica. 13ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017



JANELA TERAPÊUTICA E ÍNDICE TERAPÊUTICO

Quando se estuda os efeitos individuais de determinado fármaco, observa-se uma grande variação populacional, que pode ser plotada em um gráfico, em que há indivíduos que responderão a baixas doses, outros a doses intermediárias e outros a doses mais altas.

Essa distribuição pode ser normal (gaussiana) ou não. Esses dados podem ser usados para se obter a concentração em que metade dos indivíduos apresentarão efeito desejado do fármaco ou toxicidade, sendo chamados de DE_{50} e LE_{50} , respectivamente.

A distância entre eles está diretamente relacionada à margem de segurança do fármaco, sendo chamada de **Índice Terapêutico**.

$$\text{Índice terapêutico (IT)} = \frac{TD_{50}}{ED_{50}}$$

Atualmente, utiliza-se com mais frequência a **Janela Terapêutica**, que corresponde à faixa de doses de um fármaco que produz uma resposta terapêutica, sem efeitos adversos inaceitáveis (toxicidade). Neste caso, a dose letal (LE_{50}) é substituída pela dose necessária para que metade dos indivíduos passem a ter efeitos adversos.



REFERÊNCIAS

Farmacologia – Farmacologia Geral – **Farmacodinâmica** (Professora Fernanda Monte). Jaleko Acadêmicos. Disponível em: <<https://www.jaleko.com.br>>.

KATZUNG, B.G; MASTERS, S.B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017

GOODMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006;

GOLAN, D. **Princípios da Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacologia**. 3. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2014.

VISITE NOSSAS REDES SOCIAIS



@jalekoacademicos



Jaleko Acadêmicos



@grupoJaleko

