

# Farmacodinâmica

# Objetivos da aula:

**Mecanismos de interação droga- organismo**

**Princípios da farmacodinâmica:**

- 1. Locais de ação**
- 2. Mecanismos de ação**
- 3. Relação entre concentração (dose) magnitude do efeito**
- 4. Efeitos**
- 5. Variação de respostas às drogas**

# Farmacologia



# FARMACODINÂMICA

As drogas não criam funções,  
apenas modificam as funções que já  
existem.



## LOCAIS DE AÇÃO:

Enzimas

Moléculas transportadoras

Canais iônicos

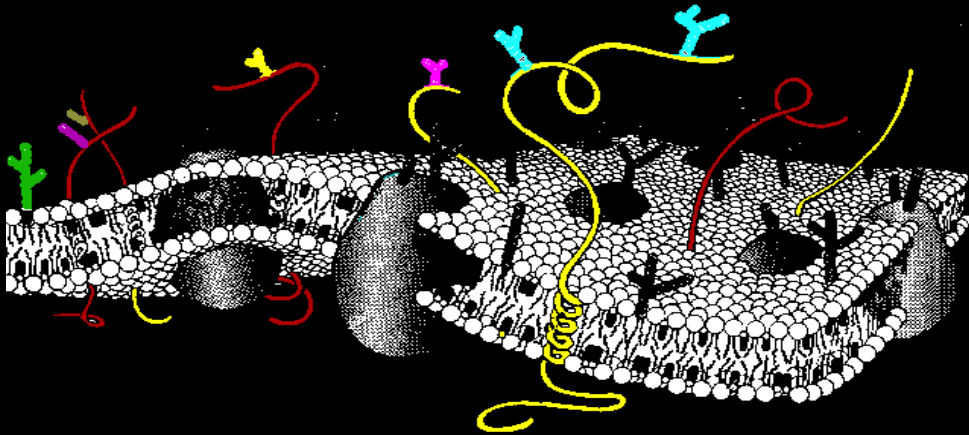
Receptores



# MEMBRANA CELULAR

Espessura aproximada de 100 nm

Folheto bi-molecular de lipídeos permeado por proteínas



# Seletividade

Nenhuma droga é completamente específica: Célula ou tecido

Drogas possuem certo grau de seletividade

Estereoespecificidade: grande influência na seletividade

GRAU DE SELETIVIDADE DETERMINA:

- Margem de segurança da droga: efeitos desejáveis e indesejáveis
- Amplitude de aplicações clínicas



Efeitos dos fármacos:

- ✎ Benéficos ou terapêuticos
- ✎ Adversos, colaterais, tóxicos
- ✎ Fracos ou ausentes

# Farmacodinâmica

---

- Ações e efeitos de fármacos e seus mecanismos de ação
- Não criam novas funções no organismo ✕ modificam as atividades fisiológicas e bioquímicas

## Ação x Efeito

### Ação

- Como a droga age?

### Efeito

- O que produz? Quais são as conseqüências?



## AÇÕES INESPECÍFICAS

### Drogas que independem de receptores

---

- Agentes quimicamente reativos:

Antiácidos, quelantes, hipoclorito de sódio

- Agentes fisicamente reativos:

Sulfato de magnésio/ Hidróxido de magnésio (laxante)

- Constituintes bioquímicos falsos (análogos a substratos naturais):

5-bromouracil (Análogo da timina) – aumenta taxa de mutação e freqüência dos distúrbios cromossômicos

## AÇÕES INESPECÍFICAS

### Drogas que independem de receptores

---

✎ O **aumento da concentração** NÃO necessariamente irá provocar alterações significantes no efeito (Relação Dose-Resposta)

✎ Não **há estrutura-atividade definida**: substâncias químicas bem diferentes podem possuir a mesma ação e provocar os mesmos efeitos

# AÇÕES ESPECÍFICAS

Possui um **sítio de ação**: Receptor, Canal Iônico, Enzima,  
Molécula Transportadora

- **Alta potência**: Fármacos que atuam em concentrações de  $10^{-9}$  até  $10^{-12}$  M (0,000000001 a 0,00000000001 M)
- **Especificidade biológica**: Ex: epinefrina, ação sobre o músculo cardíaco e fraca ação sobre o músculo estriado

## Específicos

---

- **Relação Estrutura-Atividade:** Pequenas alterações químicas podem inativar ou alterar o efeito da droga

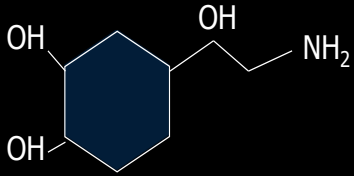
Paul Ehrlich: “Corpora non agunt nisi fixata” – Uma droga não funciona a menos que esteja ligada (abandona a idéia de forças vitais mágicas)

Ex. Noradrenalina – Adrenalina – Isoprenalina

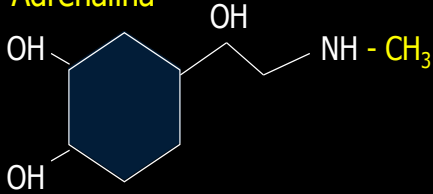
- **Relação Dose-Resposta:** O aumento da dose (até um certo valor) irá provocar aumento do efeito

# Relação Estrutura-Atividade

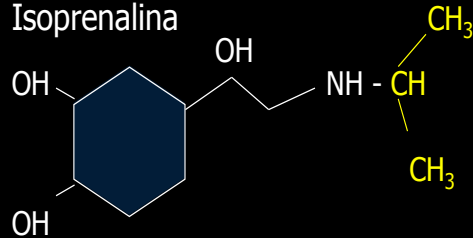
Noradrenalina



Adrenalina



Isoprenalina



Quanto maior for o substituinte alquílico no **N**, maior será a afinidade por receptores **b** e menor por receptores **a** e **menos** suscetível a captação pela **MAO**



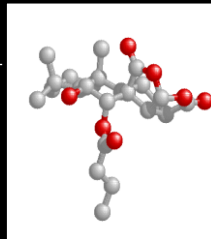
## Receptor a

Noradrenalina > Adrenalina > Isoprenalina

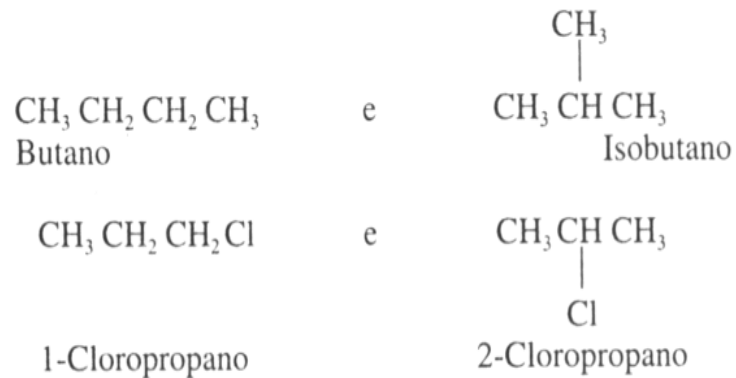
## Receptor b

Isoprenalina > Adrenalina > Noradrenalina

# Relação Estrutura-Atividade



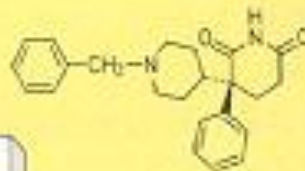
## Isômeros



RACEMATE  
Benzetimide

Ratio 1:1

ENANTIOMER  
Levetimide



Physicochemical properties  
equal

Deflection of linear polarized light  
 $[\alpha]_D^{20}$

- 125°  
(Lavorotatory)

Absolute configuration

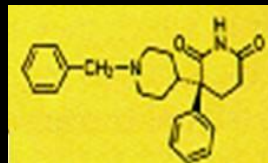
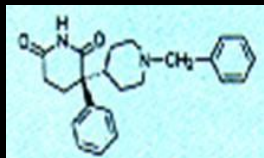
R = rectus

Enantiômero  
Dextetimida

Mistura Racêmica  
BENZETIMIDA

Razão 1:1

Enantiômero  
Levotimida



PROPRIEDADES FÍSICO-  
QUÍMICAS IGUAIS !!

+ 125 °  
(dextrógiro)

DEFLAÇÃO DA LUZ POLARIZADA

- 125 °  
(levógiro)

D = destro  
(S = sinistra)

CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA

L = levo  
(R = rectus)

10.000

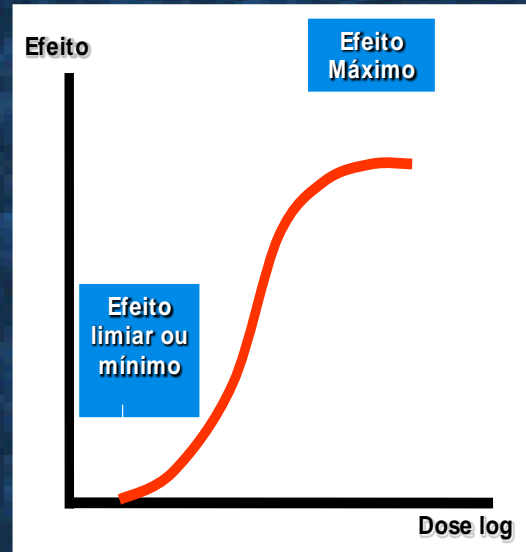
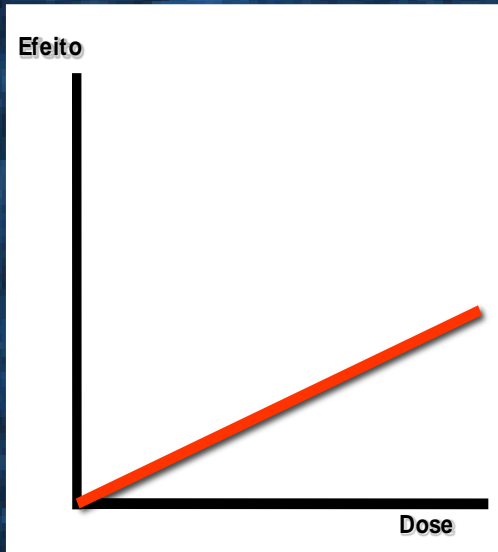
POTÊNCIA  
(AFINIDADE POR RECEPTOR ACH)

1



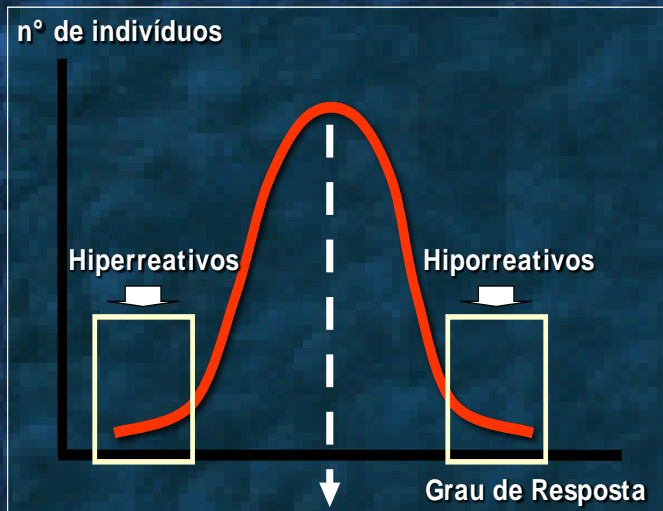
## Relação Dose-Resposta

- Resposta **diretamente proporcional** a quantidade/ concentração da droga;
- Porém possui extremidades (**Efeito máximo e mínimo**)



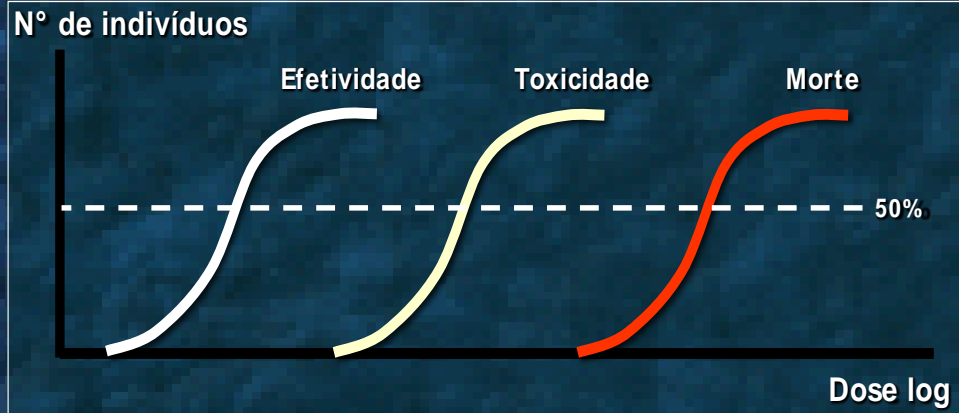
# Relação Dose-Resposta

## Distribuição normal dos efeitos dos medicamentos



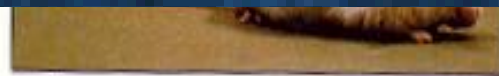
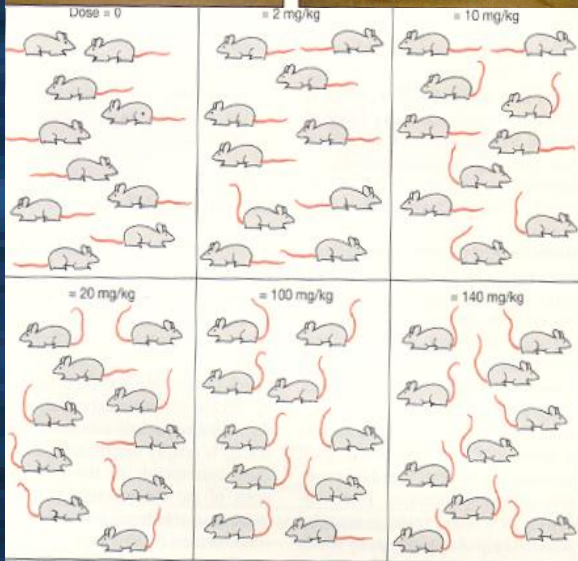
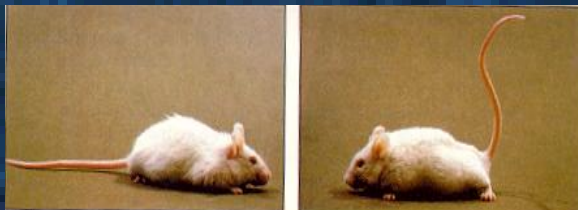
Maioria dos indivíduos –  
Efeito Médio

## Relação Dose-Resposta

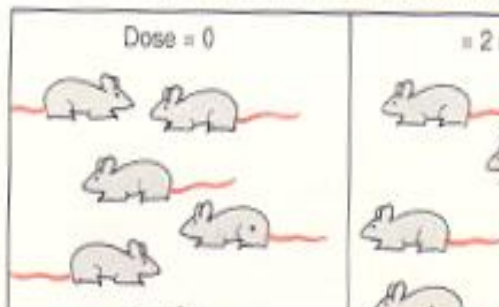


- **Dose Efetiva 50% ( $DE_{50}$ )** - Dose necessária para produzir efeitos em 50% dos indivíduos;
- **Dose Tóxica 50% ( $DT_{50}$ )** - Dose necessária para produzir toxidade em 50% dos indivíduos;
- **Dose Letal 50% ( $DL_{50}$ )** - Dose necessária para produzir morte em 50% dos indivíduos.

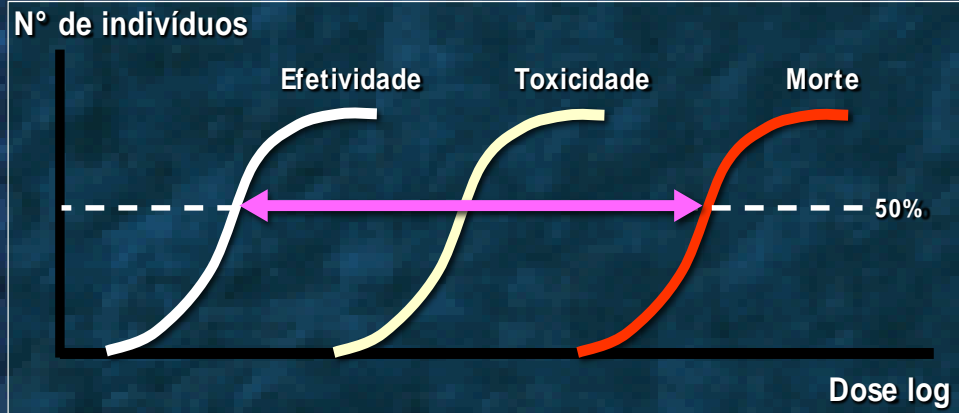
# Relação Dose-Resposta



A. Abnormal posture in mouse given mo



# Relação Dose-Resposta



$$\text{Índice Terapêutico} \propto \text{IT} = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$$

Valium  $\propto$  IT = 200

Digoxina  $\propto$  IT < 2

Resposta TUDO OU NADA  $\propto$  Não há relação entre dose e efeito (Convulsão, morte)

## Teoria da ocupação

- Clark (década de 20): Tentativa de **quantificar as relações entre dose-resposta** ✕ através da aplicação da **Lei de Ação das Massas** (que determina que a velocidade de uma reação química é proporcional ao produto das concentrações dos reagentes)



### Teoria da Ocupação (1933)

A magnitude de determinada resposta farmacológica produzida por uma droga que se combina reversivelmente com seu receptor é diretamente proporcional ao número ou frações de receptores ocupados pela droga.

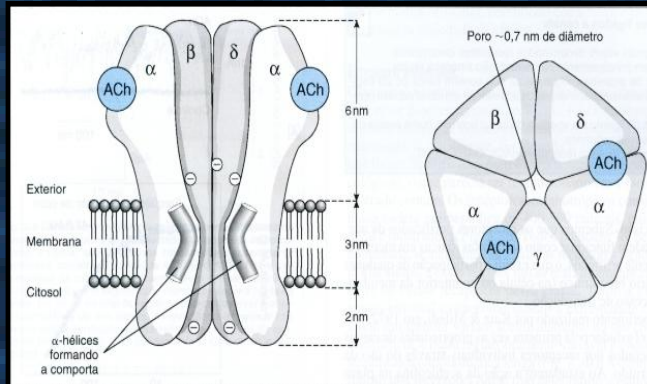
## Limitações da Teoria da Ocupação – Teoria da Ocupação Hoje

1. Uma molécula da droga combina-se reversivelmente com um único receptor:

✗ 2 moléculas de Ach são necessárias para ativar o receptor nicotínico;

2. Todos os receptores são idênticos e igualmente acessíveis à droga

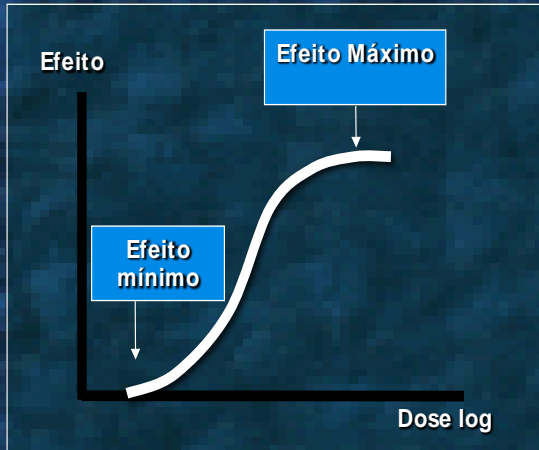
✗ Podem existir receptores ativos e inativos



Rang, 5<sup>o</sup> ed; Yagiela, 3<sup>o</sup> ed

3- Apenas uma porção da droga total participa na formação de complexos com o receptor / A resposta biológica é proporcional ao grau de ocupação do receptor e independe do tempo:

✂ Conceito de Efeito mínimo e máximo e receptores de reserva



**Amplitude de dose útil: Situada entre o efeito mínimo e máximo**



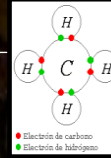
# Tipos de ligação entre Droga - Receptor

1. Ligação Covalente;
2. Ligação Iônica;
3. Pontes de Hidrogênio;
4. Ligação Van der Waals

# Forças de ligação das drogas

## 1- Ligações covalentes

- Compartilhamento de elétrons por um par de átomos;
- Energia de Ligação: 250 a 500 kJ/ mole;
- Ligação de grande estabilidade;
- Pode ser irreversível;
- Não ocorre muito na interação droga-receptor.

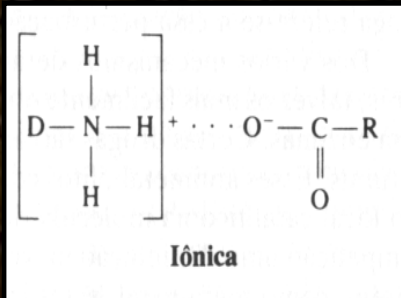


**Covalente**

# Forças de ligação das drogas

## 2- Ligações Iônicas

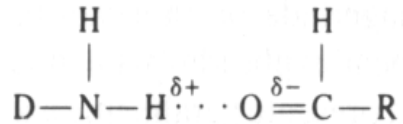
- Atração eletrostática entre íons de cargas opostas;
- Energia de Ligação: aproximadamente 20kJ/ mole;
- Atração: inversamente proporcional ao quadrado da distância que os separa;
- Reversível.



# Forças de ligação das drogas

## 3- Pontes de Hidrogênio

- Representa um tipo especial de interação entre moléculas polares;
- **HIDROGÊNIO** (ligado covalentemente com FON) adquire características de próton isolado & pode ligar a átomos eletronegativos;
- Energia de Ligação: aproximadamente 5kJ/ mole;
- Reversível.



**Hidrogênio**

# Forças de ligação das drogas

## 4- Forças de Van der Waals

- Interações fracas que se desenvolvem quando dois átomos são colocados em íntima proximidade;
- Perturbação recíproca nas nuvens de elétrons dos átomos envolvidos;
- Energia de Ligação: **aproximadamente 0,5kJ/ mole.**
- Reversível.



van der Waals

# Agonista x Antagonista

## Agonista

Ligam-se a receptores  
e produzem efeito

Pode ser:

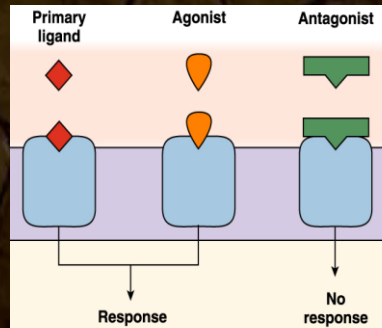
- Agonista Total;
- Agonista Parcial;
- Agonista Inverso.

## Antagonista

Ligam-se a receptores  
e NÃO produzem efeito

Pode ser:

- Competitivo;
- Não Competitivo.



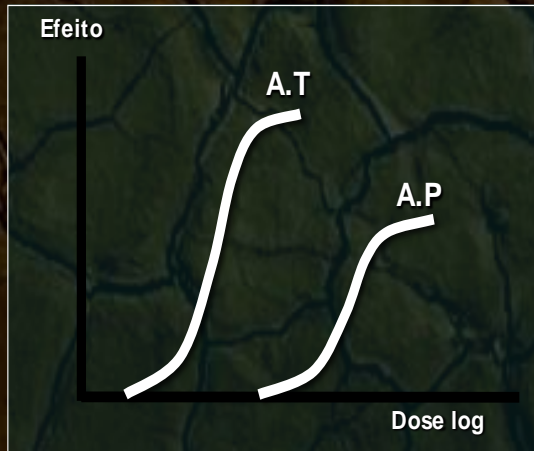
# Agonista

## Agonista Total

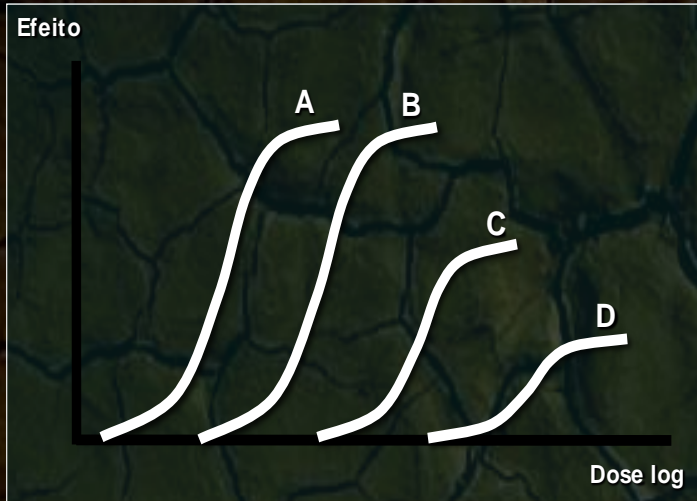
Produzem efeitos máximos (não ultrapassados por outras drogas)

## Agonista Parcial

Produzem efeitos máximos menores do que o conseguido com o agonista total (não é aumentado mediante ao aumento da dose)



## Conceitos importantes



A e B: Agonistas  
Totais

C e D: Agonistas  
Parciais

- **Afinidade** – Capacidade em se ligar ao receptor (Depende das características físico-químicas da droga e do receptor)
- **Atividade Intrínseca** – Capacidade em ativar o receptor (relacionada com o efeito máximo):  $A = B > C > D$
- **Potência** – Dose necessária para produzir um efeito (só posso comparar fármacos que possuem o mesmo efeito):  $A > B > C > D$



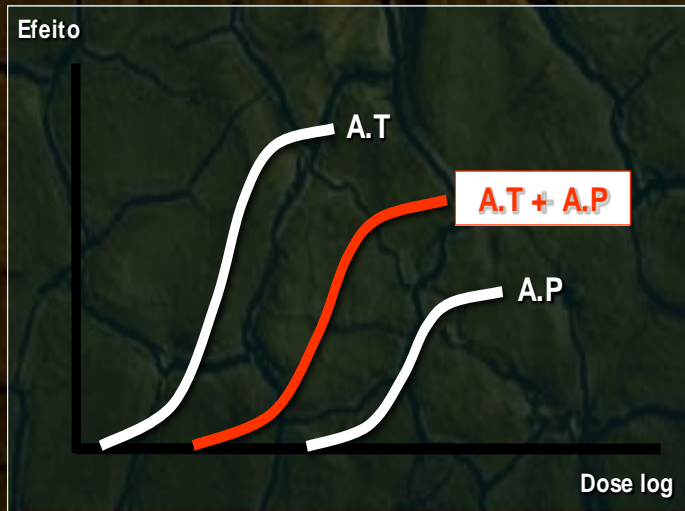
# Conceitos importantes

Associação de Agonista Total + Agonista Parcial



Diminuição do efeito – A.P Age como um antagonista competitivo pelos receptores

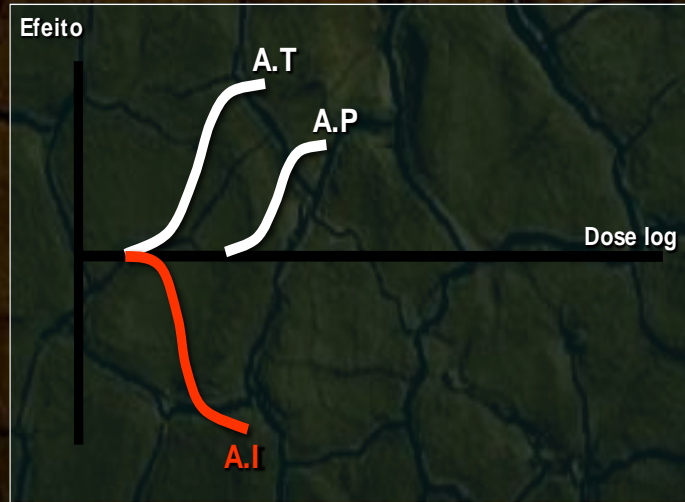
Ex. Intoxicação por Morfina revertida pela Nalorfina



# Agonistas

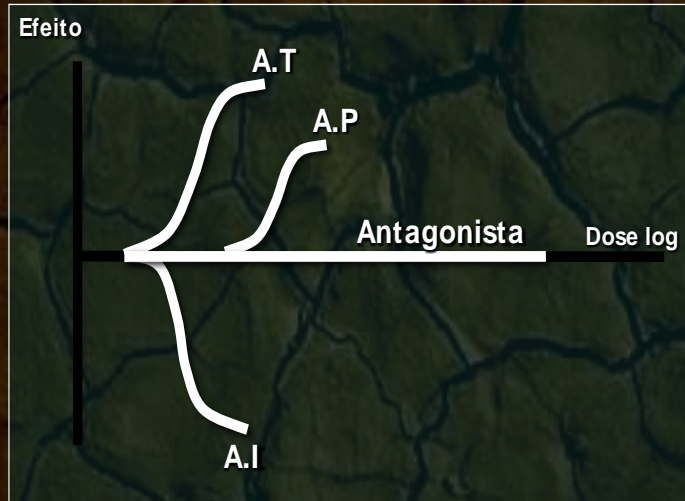
## Agonista Inverso

Produzem efeitos opostos em comparação com os agonistas totais e parciais



# Antagonistas

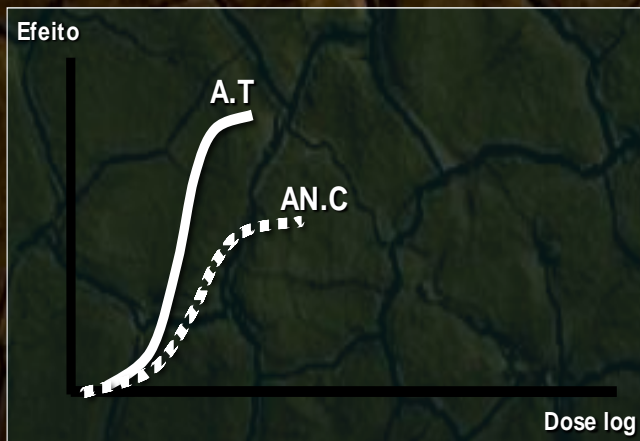
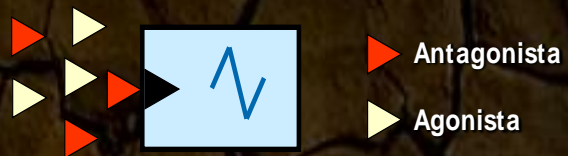
As drogas ligam-se aos receptores  $\times$  SEM promover efeitos (não possui atividade intrínseca)



Competitivo x Não Competitivo

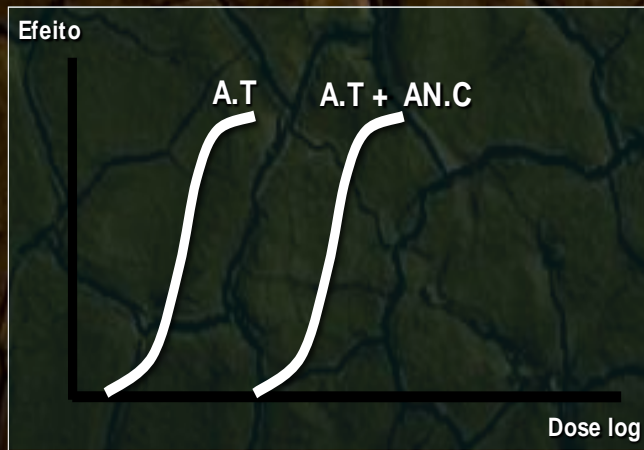
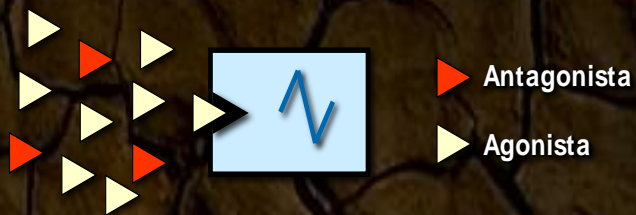
# Competitivo

Superado pelo aumento da dose do agonista.



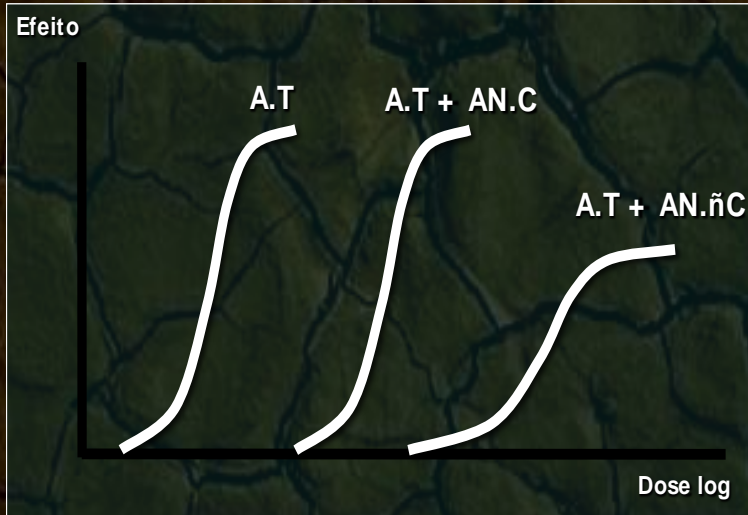
# Competitivo

Superado pelo aumento da dose do agonista.



# Não Competitivo

Não é superado pelo aumento da dose do agonista  
(ligação irreversível com o receptor).



## Locais de ação das Drogas

---

**Receptores**

**Enzimas**

**Moléculas transportadoras**

**Canais Iônicos**

**Outros (DNA, parede de célula bacteriana, etc)**

**Aceptores:**

**Locais de ligação com a droga, porém não produz efeito (Ex. Albumina)**



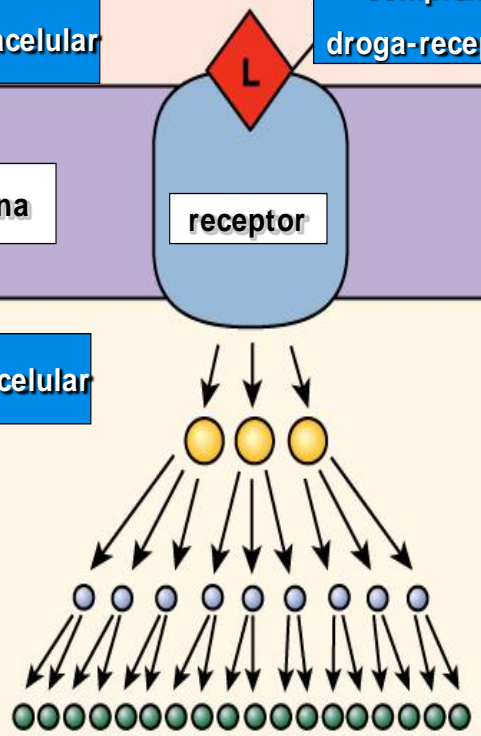
meio extracelular

Complexo  
droga-receptor

membrana

receptor

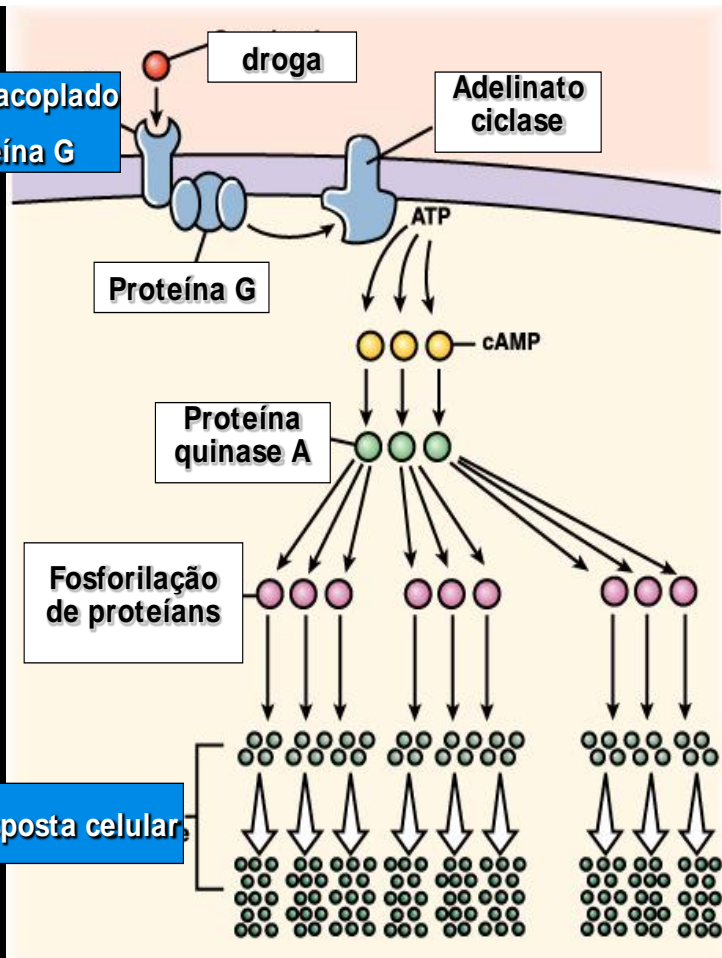
meio intracelular



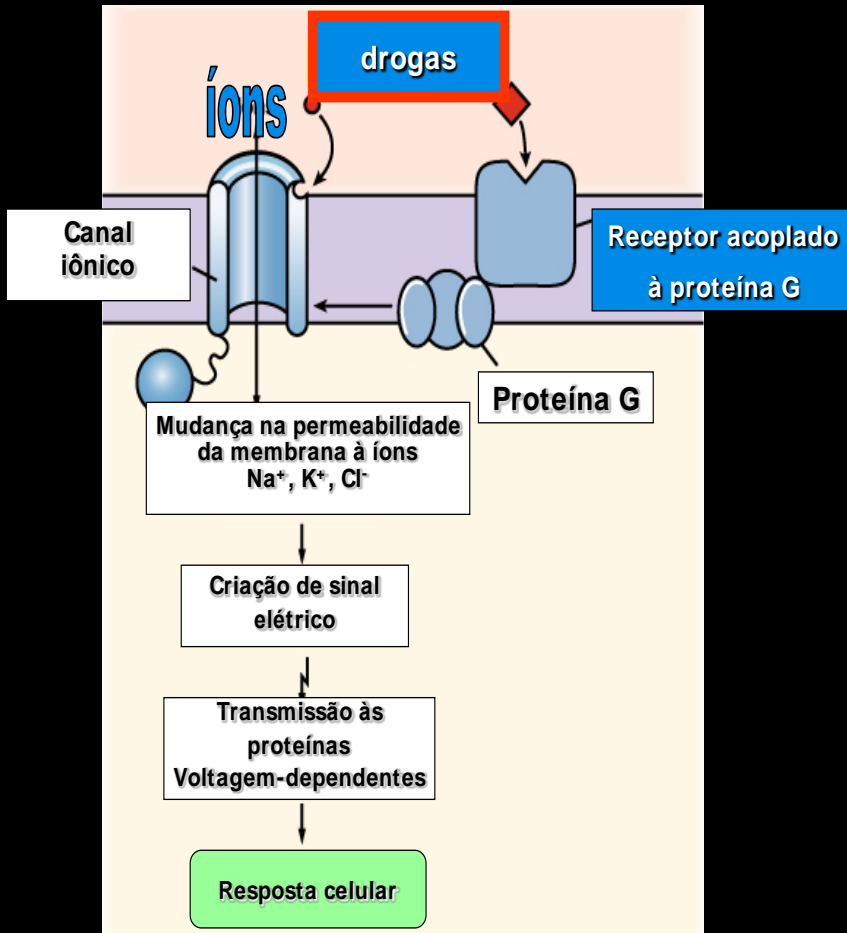
Resposta intracelular amplificada

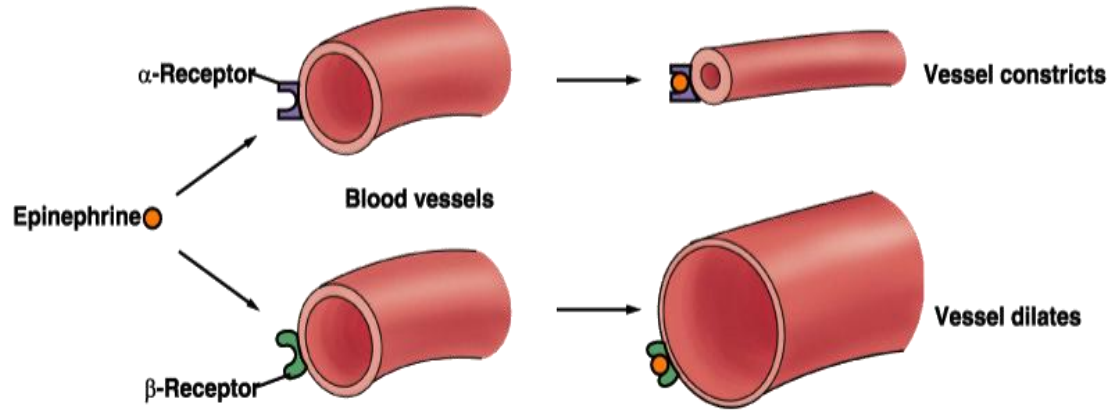


Receptor acoplado à proteína G



Resposta celular



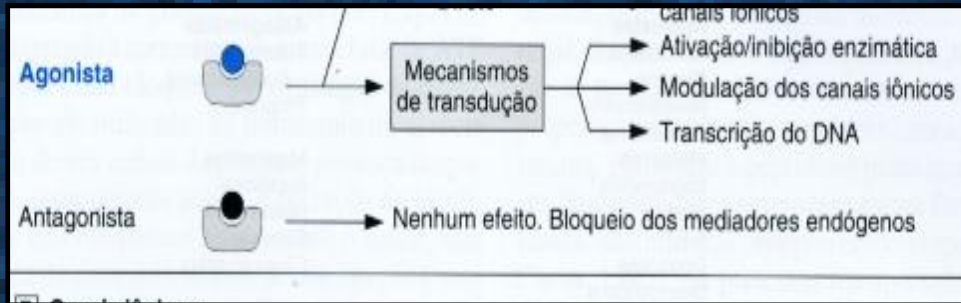


# 1- Receptores

Elementos sensores no sistema de comunicações químicas que coordena a função de todas as diferentes células do corpo, sendo os mensageiros químicos representados por hormônios, subst. transmissoras ou outros mediadores (citocina, fatores de crescimento).

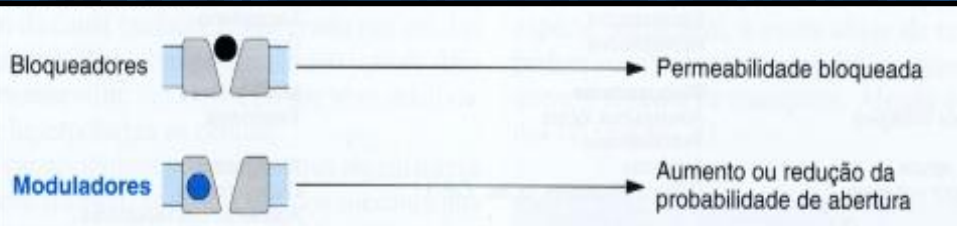


Drogas sintéticas podem atuar como agonista ou antagonista nos receptores de mediadores endógenos conhecidos



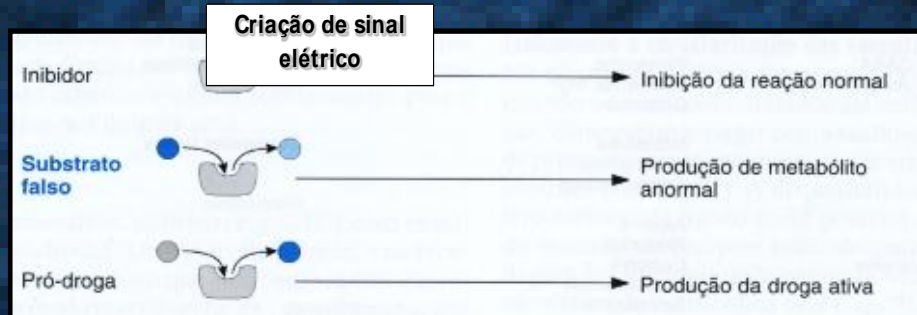
## 2- Canais Iônicos

- A ligação pode ser direta ou indireta (Proteína G e outros mediadores);
  - Direta: A própria droga liga-se à proteína do canal e altera a sua função.
- **Ação Bloqueadora: Bloqueio físico do canal pela molécula da droga (anestésicos locais – Canais de sódio regulados por voltagem);**
  - **Ação Moduladora: Influenciando o mecanismo de comporta do canal (Ação dos Benzodiazepínicos – Canais Iônicos regulados por ligantes)**



### 3- Enzimas

- **Substrato análogo** ✕ atua como um inibidor competitivo da enzima:
  - Reversível: Neostigmina - Inibe a acetilcolinesterase
  - Irreversível: Aspirina – Inibe a ciclooxigenase
- **Pró-Droga** ✕ necessita de ativação por uma enzima:
  - Ex. Levodopa



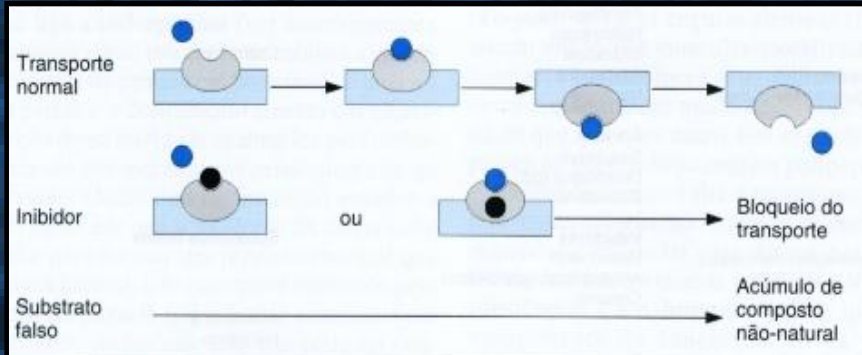
## 4- Moléculas Transportadoras

Transporte de Íons e pequenas moléculas orgânicas através da membrana

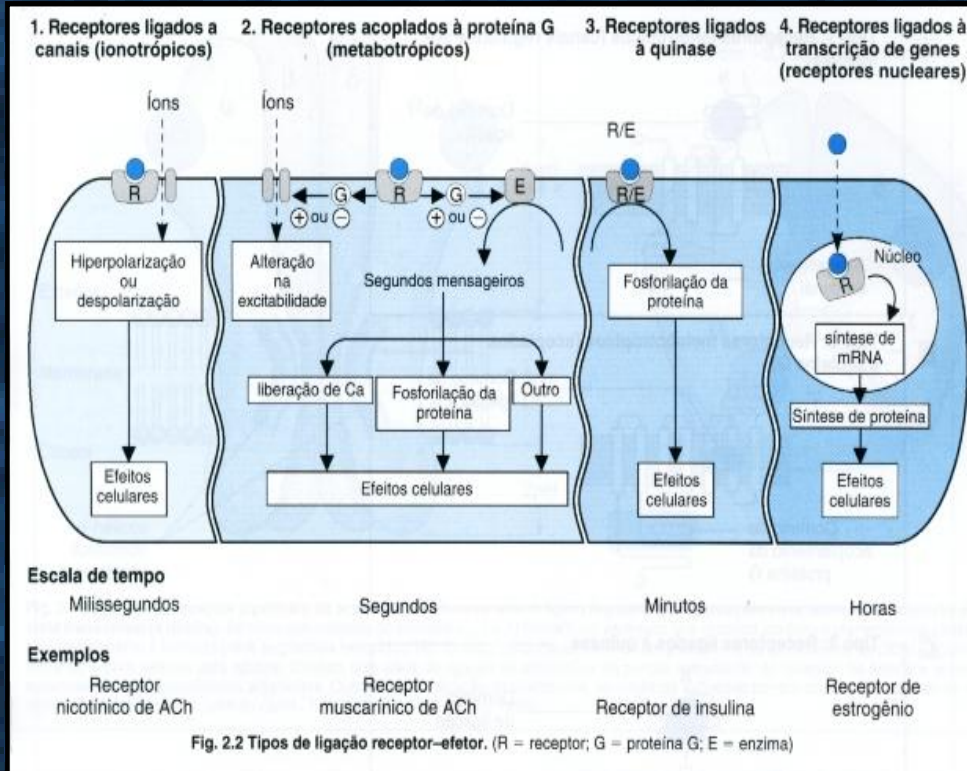


Moléculas transportadoras

- **Bloqueando o transporte: Antidepressivos – Bloqueio da recaptação de NOR**
- **Substrato Falso: Recaptação da anfetamina ao invés da NOR**



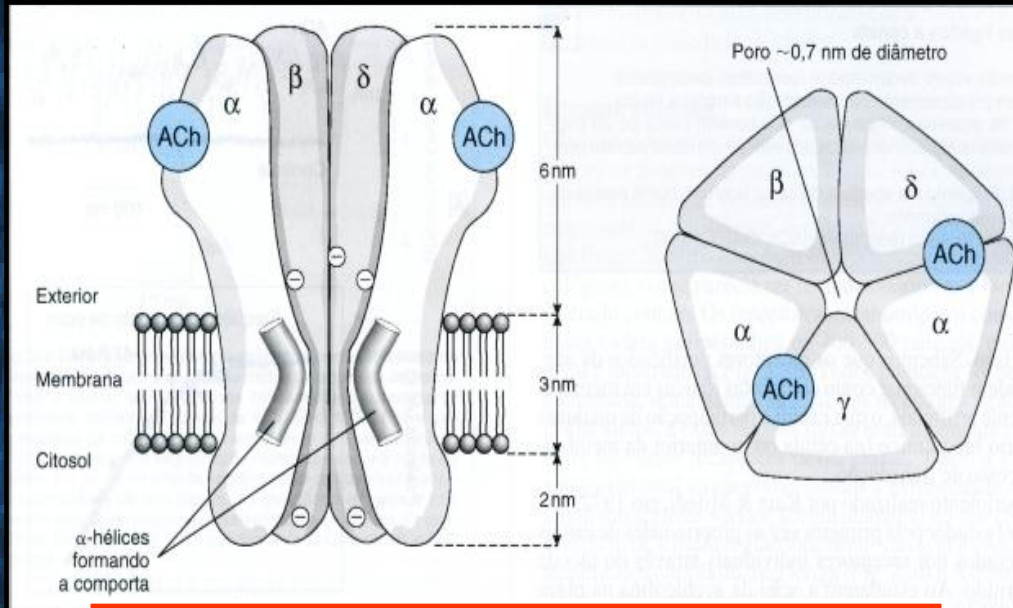
# Mecanismos de Transdução de Sinais





## Receptor Nicotínico para a Acetilcolina

- Formado por 5 subunidades ( $2\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ );
- 2 Sítios de ligação para a Acetilcolina ( $\alpha$ - $\gamma$  e  $\alpha$ - $\delta$ )



Pico e Término do efeito em milissegundos

# Ativação da Proteína G

