

Da Administração Oral Ao Efeito Terapêutico

Medicamento

↓
Administração

Desintegração
Desagregação
Dissolução

ETAPA BIOFARMACÊUTICA

↓
Fármaco em solução

Absorção
Distribuição
Eliminação

FARMACOCINÉTICA

↓
Fármaco na biofase

Interação Fármaco-Receptor

FARMACODINÂMICA

EFEITO TERAPÊUTICO

I. CONCEITO DE RECEPTOR FARMACOLÓGICO

1. LANGLEY, J.N.

1878: primeira sugestão da existência de uma substância fisiológica com a qual pilocarpina e atropina formariam ‘*substâncias químicas*’ com *componentes teciduais*.

1905: “*Receptive substance*” para explicar os efeitos de nicotina e curare sobre o músculo esquelético

2. EHRLICH, P.

“SIDE-CHAIN THEORY”

1. **Formação anticorpos (1900)**

Side-chains (*depois chamados de receptores*) são parte da maquinaria fisiológica das células sendo capazes de fixar toxinas

2. **Base teórica da Quimioterapia (1907)**

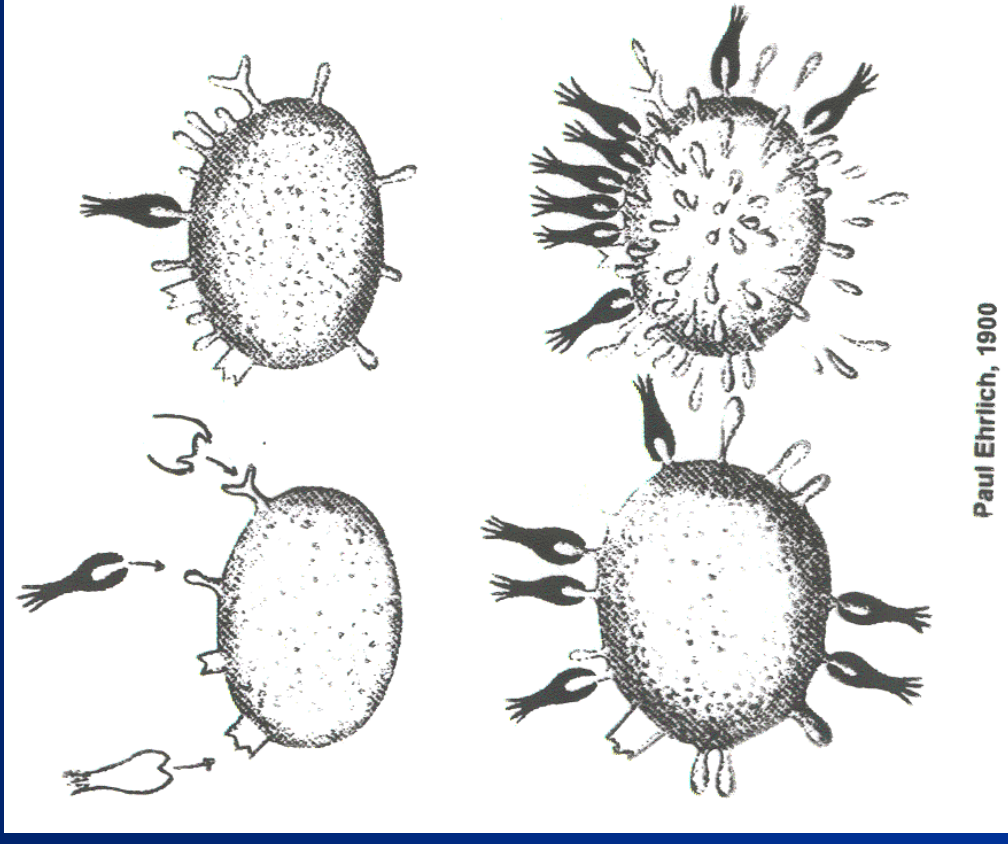
“Corpora non agunt nisi fixata”

Quimiorreceptores para fármacos

→ Tratamento químico da sífilis
(Salvarsan-1909)

Magic Bullet (“bala mágica”):

1 fármaco – 1 alvo molecular



Proc. R. Soc. Lond. 66:424-448, 1900

I. CONCEITO DE RECEPTOR FARMACOLÓGICO

Definição: Componente biológico **macromolecular** com que interage **especificamente** um fármaco para desencadear seu **efeito** farmacológico

II. PROPRIEDADES GERAIS DOS RECEPTORES

- NATUREZA: proteínas (eg Enzimas)

- TIPO DE INTERAÇÃO QUÍMICA ENTRE FÁRMACO E
RECEPTOR:

Enzimas como alvos para Fármacos

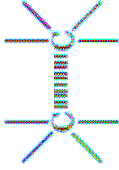
ENZIMA	FÁRMACO	USO CLÍNICO
ECA	Captopril, Enalapril	Hipertensão
COX	AINES	Inflamação
DOPA decarboxilase	Carbidopa	Parkinson
Dihidrofolate reductase	Metotrexato	Câncer
DNA topoisomerase	Irinotecan, topotecan	Câncer
AND polimerase	Citarbine	Leucemia
HMG-CoA reductase	Lovastatina, Pravastatina..	Hipercolesterolemia
β -Lactamase	Ác. clavulânico	Infecção
HIV transcriptase reversa	AZT (Zidovudina)	AIDS
HIV Protease	Indinavir, Rotinavir	AIDS
Na,K-ATPase	Digoxina	Insuficiência cardíaca
H,K-ATPase	Omeprazole, Pantoprazole	Úlcera péptica
PDE 3, 5	Milrinona, sildenafil	IC, disfunção erétil

FORÇAS QUÍMICAS E RELAÇÃO ESTRUTURA-AATIVIDADE

6

History of Quantitative Structure-Activity Relationships

Table 1.1 Types of Intermolecular Forces

Bond Type	Bond Strength (kcal/mol)	Example
1. Covalent	40–140	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{H}$
2. Ionic (Electrostatic)	5	$\text{R}_4\text{N}^+\text{O}^-\text{C}(=\text{O})-$
3. Hydrogen	1–10	$-\text{NH}\cdots\text{O}-\text{H}$ $\quad\quad\quad\text{H}$
4. Dipole-dipole	1	$\text{R}_3\text{N}:\cdots\text{C}=\text{O}$
5. van der Waals	0.5–1	
6. Hydrophobic	1	

FORÇAS QUÍMICAS E RELAÇÃO ESTRUTURA-ACTIVIDADE

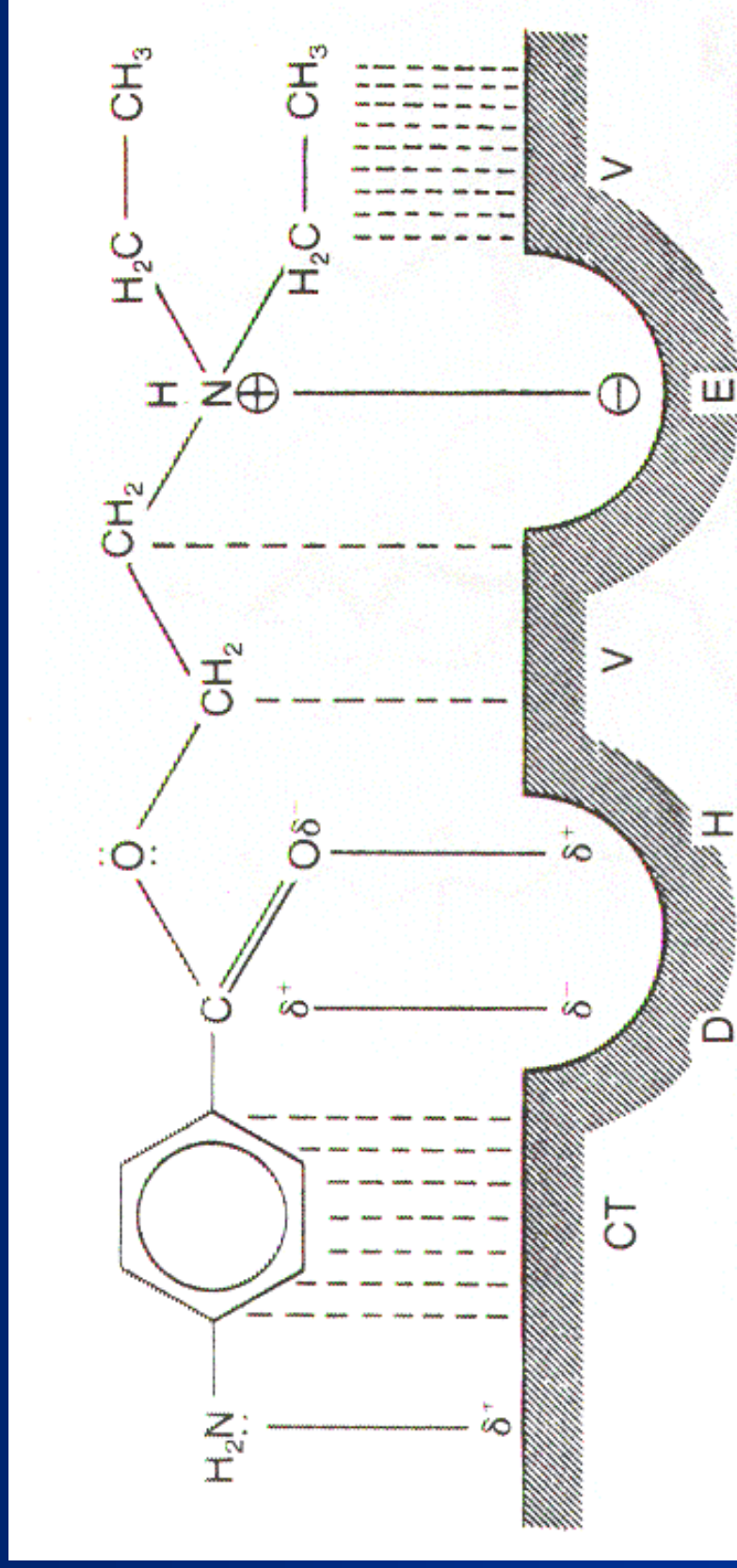


Fig. 17.3 Ligação da molécula de procaina por meio de: E, forças eletrostáticas; D, interação dipolo-dipolo; V, forças de van der Waals; H, ligação de hidrogênio; CT, transferência de carga (Büchi, J. *et al. Arzneimittel-Forsch.*, 16:1657, 1966).

II. PROPRIEDADES GERAIS DOS RECEPTORES

- A. Sensibilidade: **afinidade** !
- B. Especificidade: **REA** (*Estereoseletividade*)
- C. Saturação → competição
- D. Especificidade da resposta celular

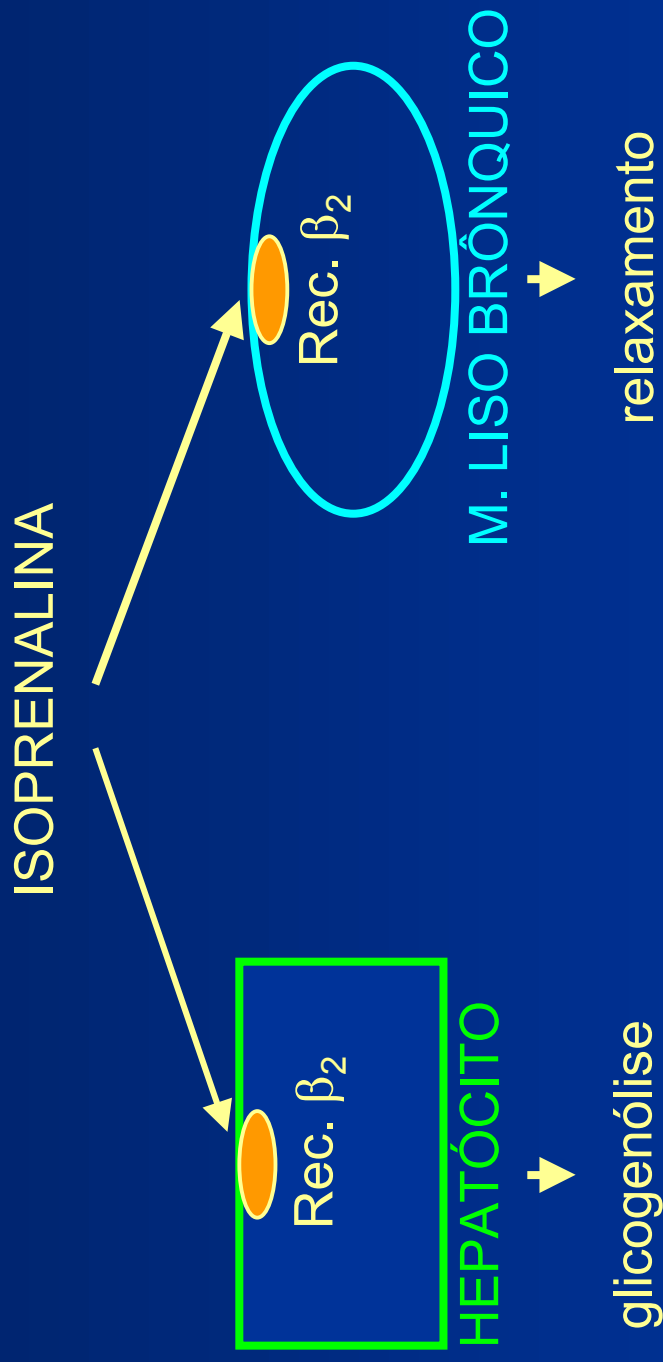
NB. Fármacos que não atuam através de um receptor

B. ESTEROISOMERISMO: isomerismo devido ao arranjo tridimensional dos átomos. (moléculas idênticas na sua composição e ligação atômica)

- **Enantiômeros:** substâncias com um ou mais centros quirais que são “Imagens de espelho” e impossíveis de serem sobrepostas
- **Diaesteroisômeros:** $\neq$ imagens de espelho
- **Isômeros geométricos** (cis / trans)

SITUAÇÕES	EXEMPLOS
Enantiômeros: atividades semelhantes	Dobutamina, varfarina
Um enantiômero é ativo, O outro é inativo	Verapamil (R>>S) Propranolol (S>>R) Losartan (R) Ibuprofeno (S>>>R)
Um enantiômero é ativo, O outro é tóxico	Bupivacaina (R = cardiotoxico) Talidomida (S = teratogêno)

D. ESPECIFICIDADE DA RESPOSTA CELULAR



III. DESCRIÇÃO QUANTITATIVA DO EFEITO DE UM FÁRMACO

1. LEI DE AÇÃO DAS MASSAS: **LANGLEY** (1878)

2. TEORIA DA OCUPAÇÃO: **CLARK** (1930)

“The mode of action of drugs on cells” (Livro)

Modelo: “O efeito do fármaco é diretamente proporcional à fração de receptores ocupados”



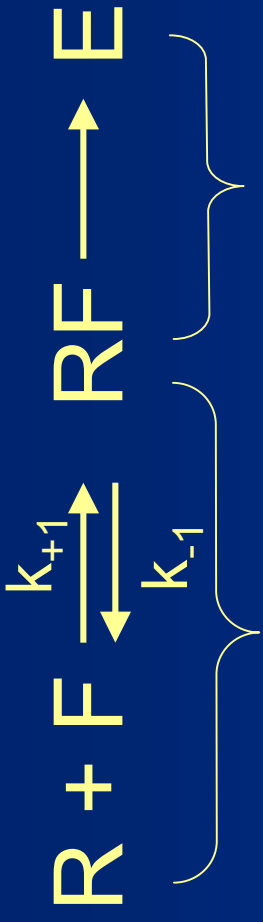
Afinidade

Binding

Efeito

Farmacologia clássica

EQUAÇÕES E PARÂMETROS



Afinidade
Binding

Efeito

Farmacologia clássica



$$[\text{RF}] = \frac{[\text{R}]_{\text{tot}} \cdot [\text{F}]}{K_d + [\text{F}]}$$

$$K_d = k_{-1} / k_{+1}$$



$$E = \frac{E_{\text{max}} \cdot [\text{F}]}{CE_{50} + [\text{F}]}$$

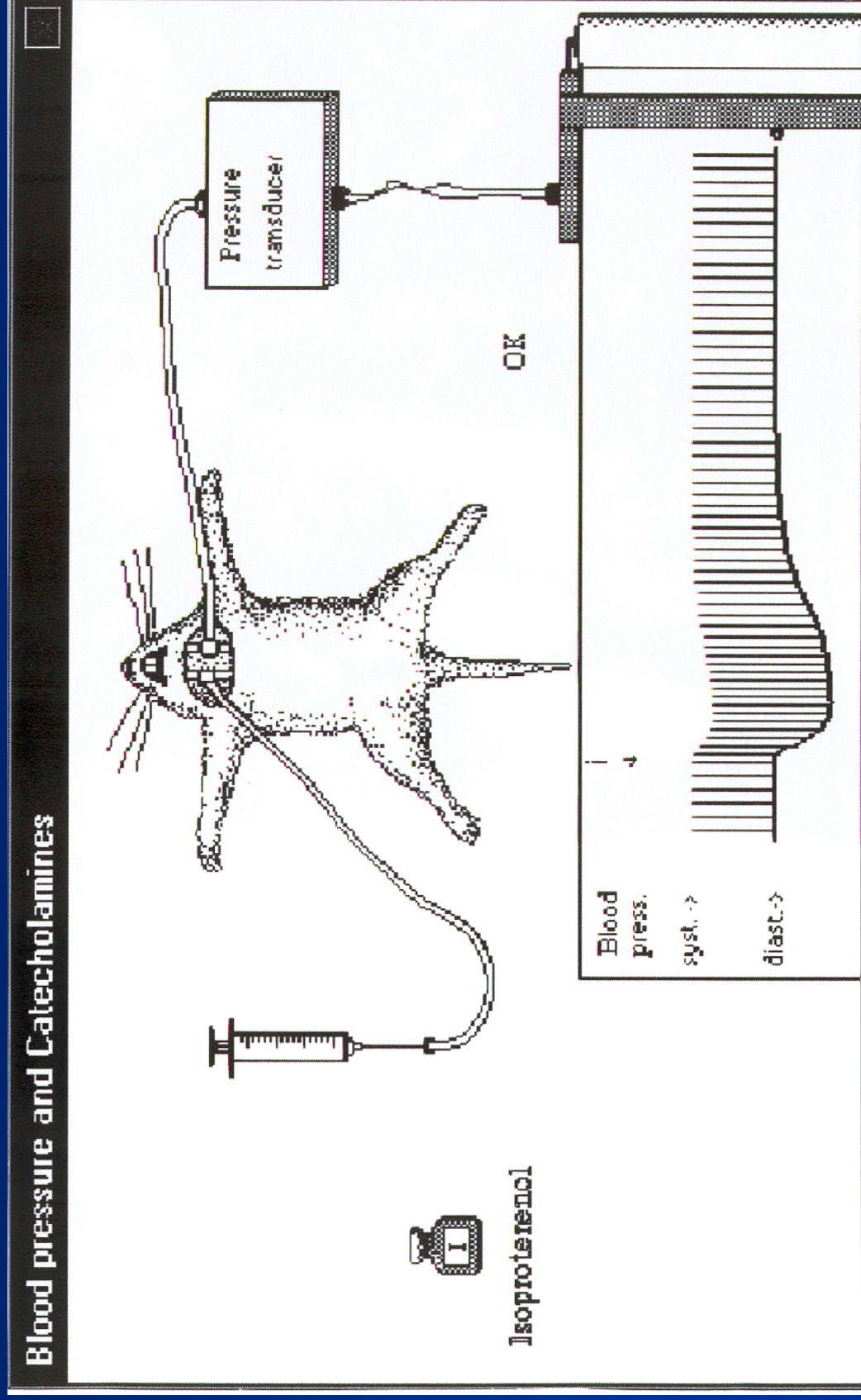
FARMACOLOGIA CLÁSSICA:

Estudos comportamentais



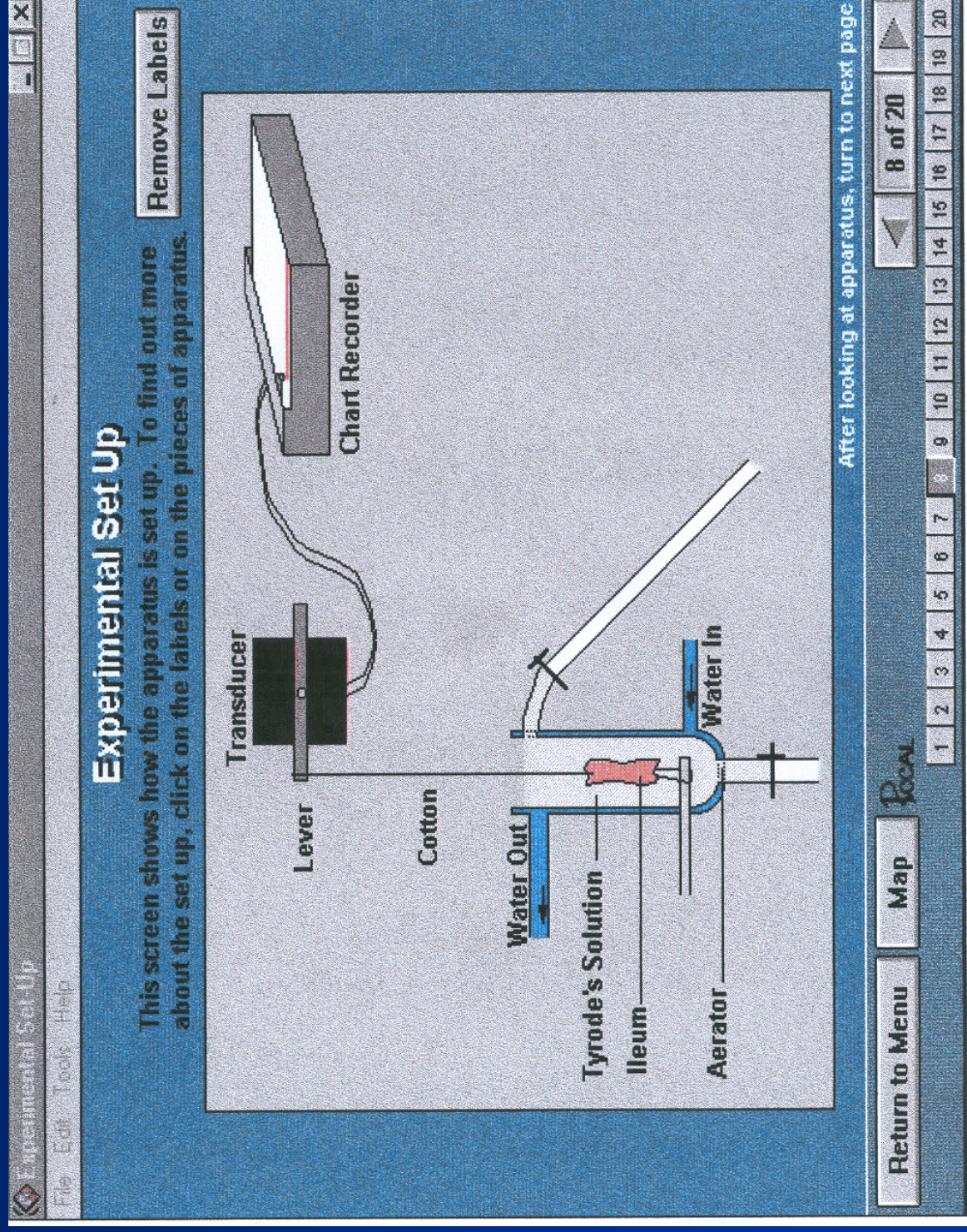
FARMACOLOGIA CLÁSSICA:

medida *in vivo*: pressão arterial



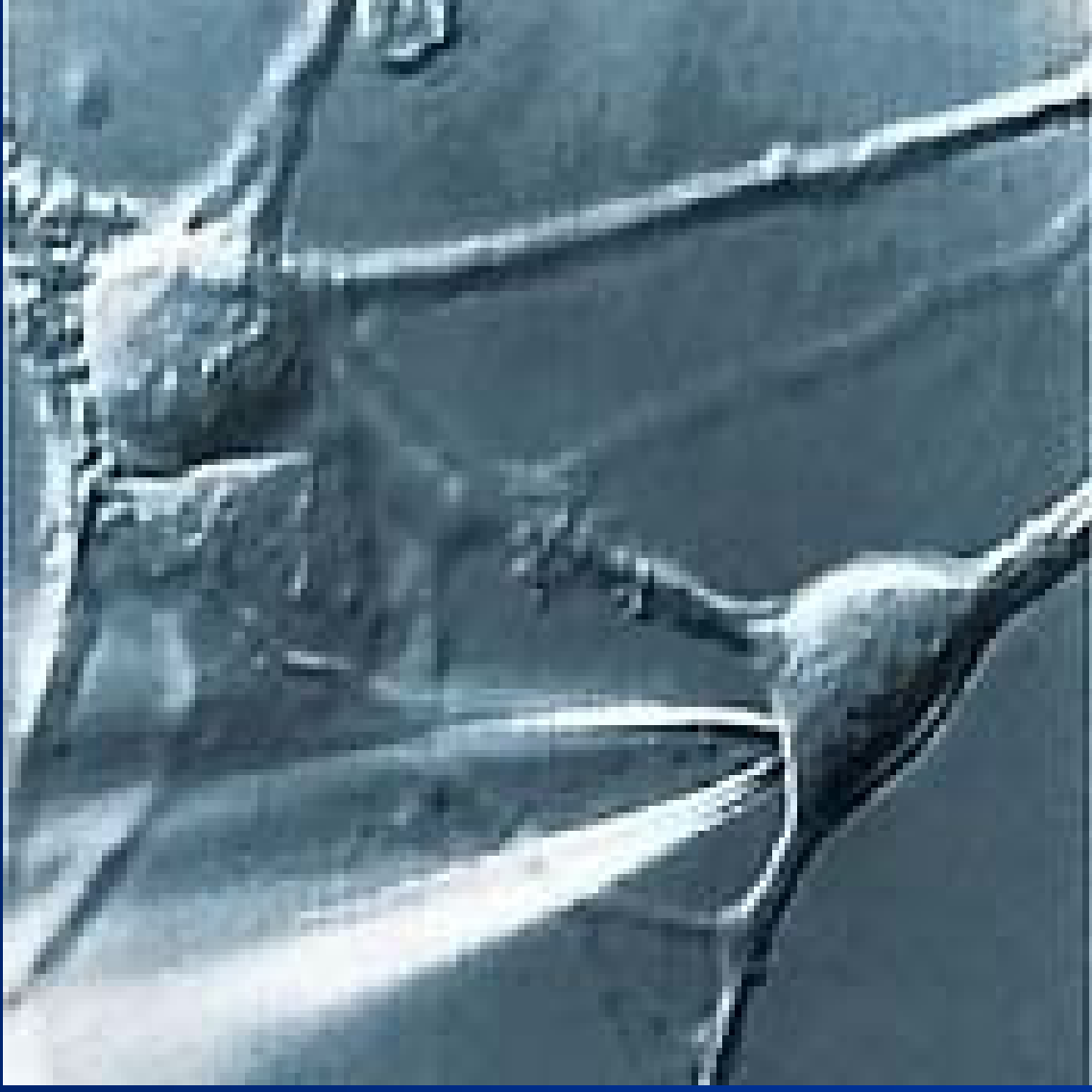
FARMACOLOGIA CLÁSSICA:

Medida *in vitro*: órgão isolado



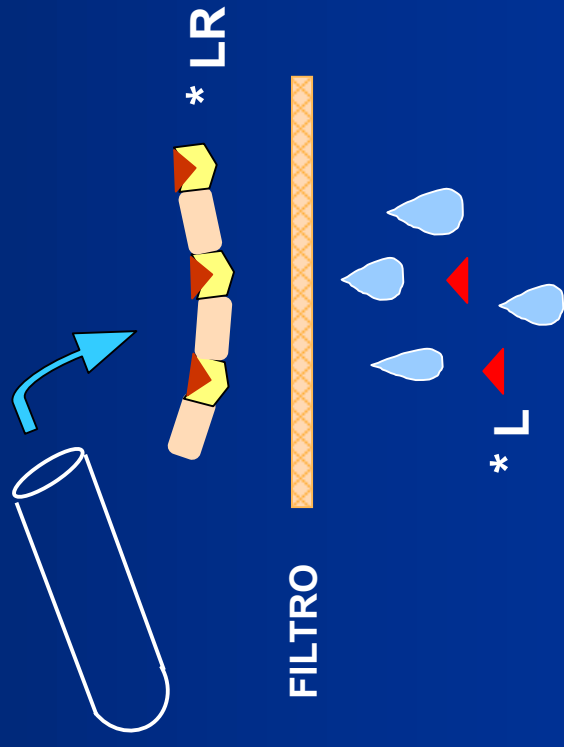
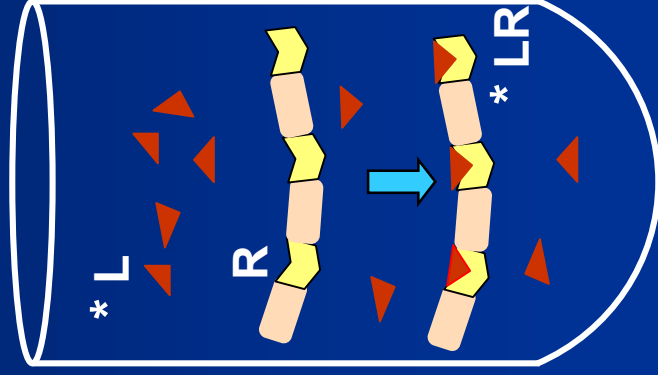
FARMACOLOGIA CLÁSSICA “moderna”:

Medida *in vitro*: célula / *Patch Clamp*



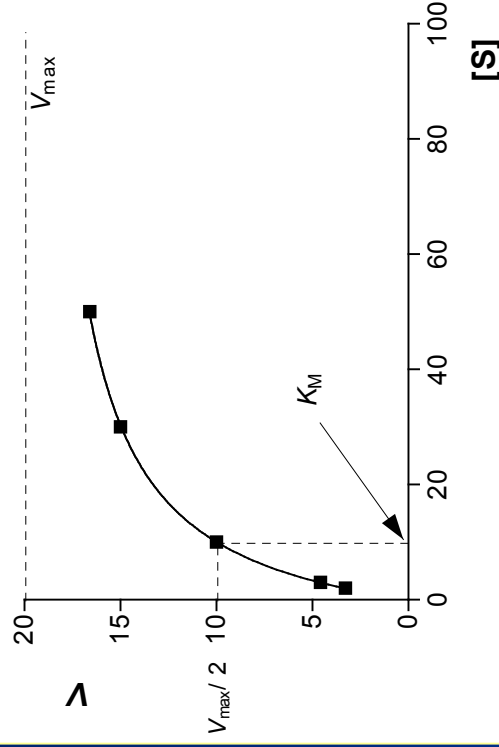
ENSAIO DE *BINDING*:

ASPECTO PRÁTICO



REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS

Velocidade vs Concentração



Velocidade vs Log Concentração

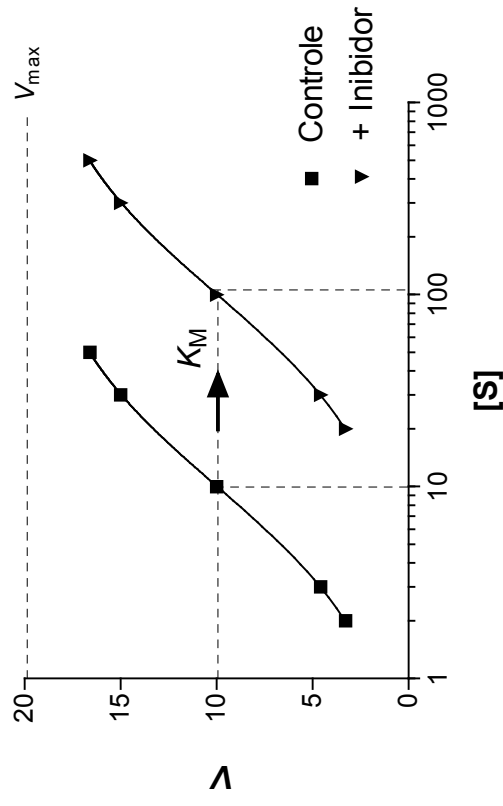


Gráfico de Lineweaver-Burk (dos inversos)

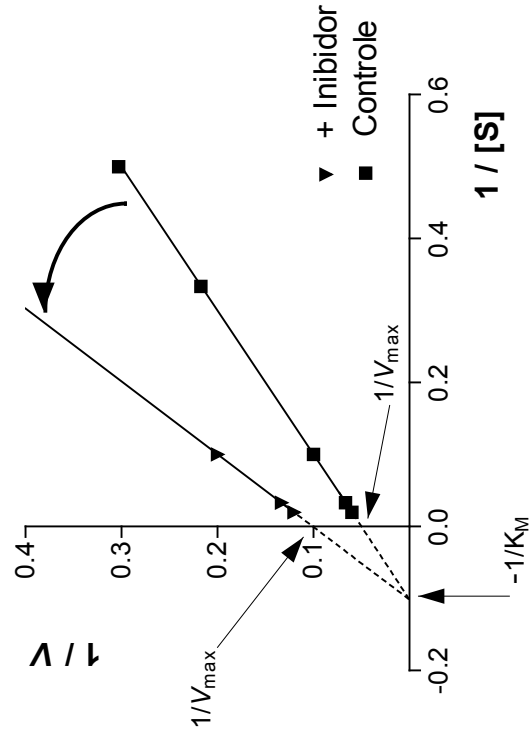
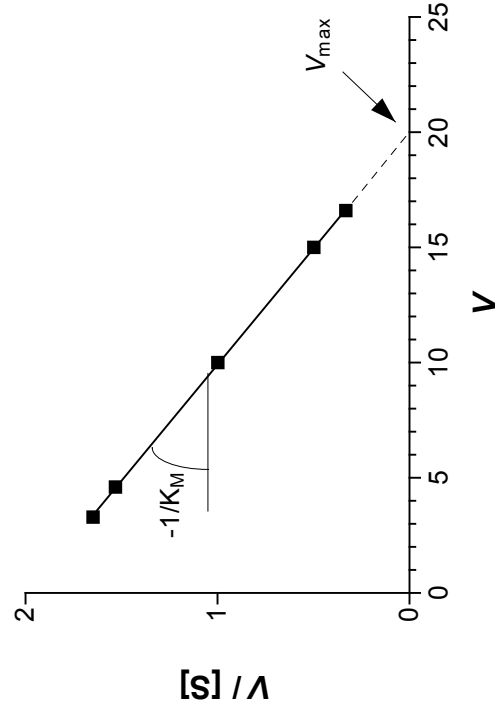


Gráfico de Scatchard



BINDING e representações gráficas

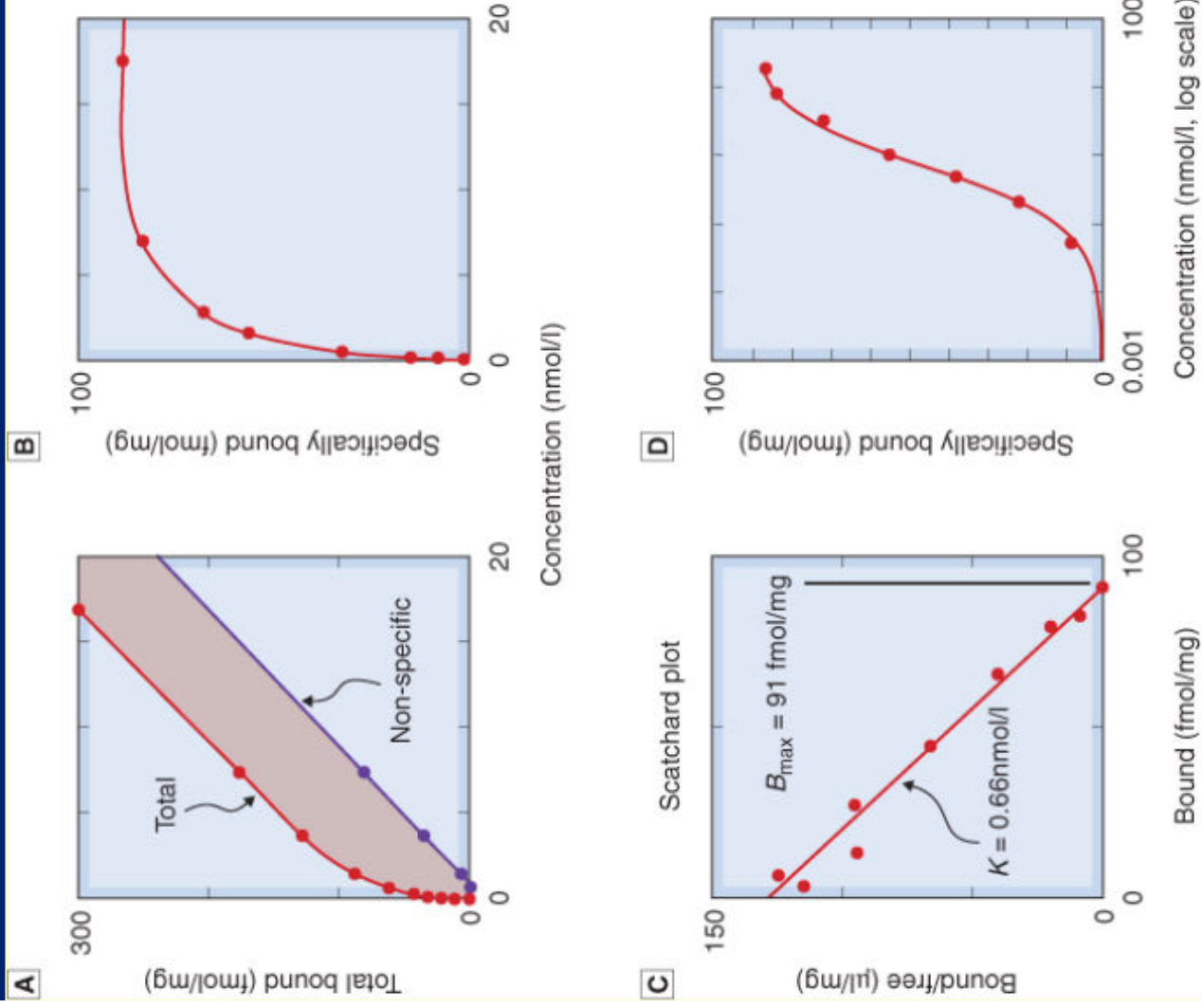


Figure 2-2 Measurement of receptor binding (β adrenoreceptors in cardiac cell membranes).

The ligand was $[^3H]$ -cyanopindolol, a derivative of pindolol. Measurements of total and non-specific binding at equilibrium.

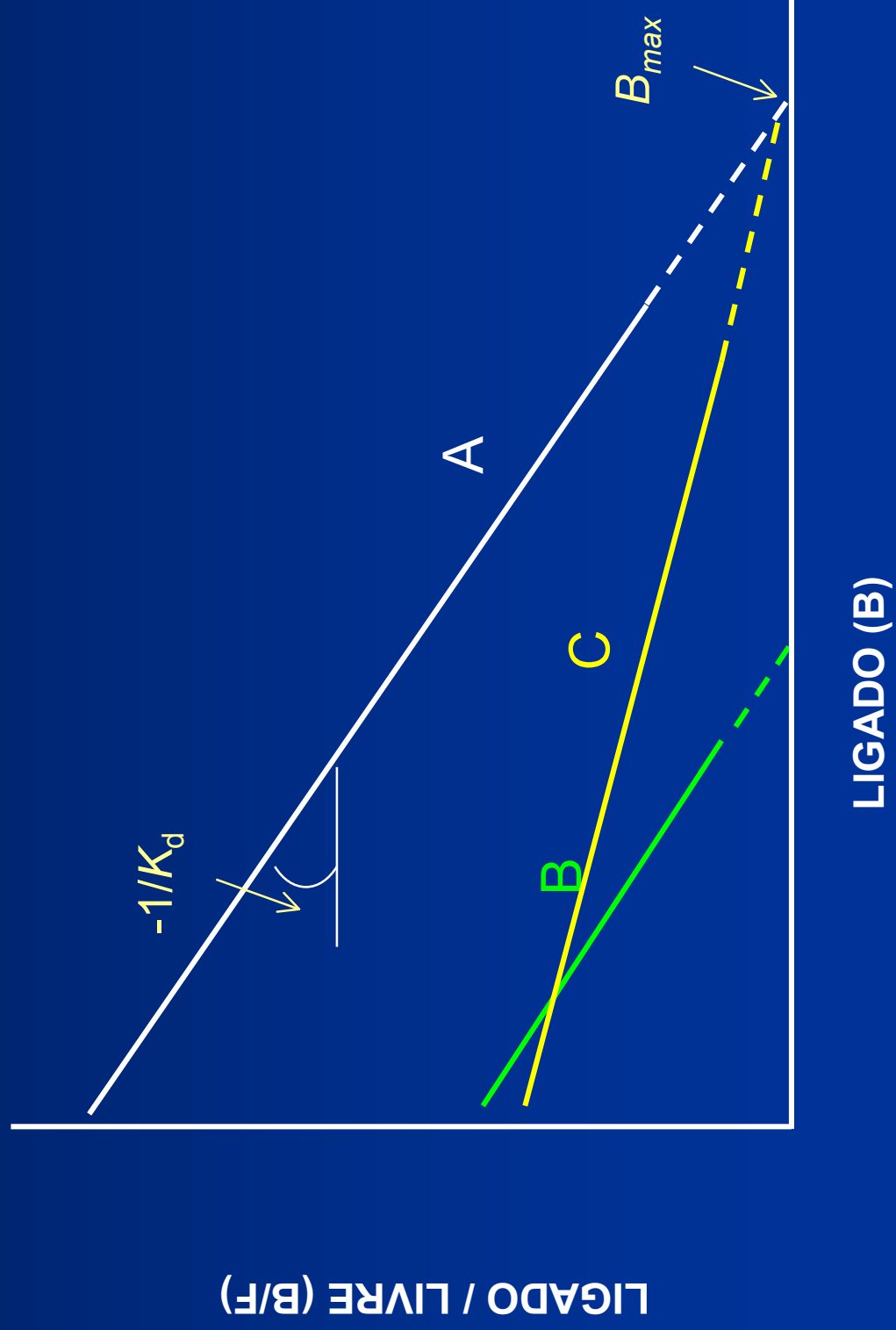
Non-specific binding is measured in the presence of a saturating concentration of a non-radioactive β -adrenoceptor agonist, which prevents the radioactive ligand from binding to β -adrenoceptors.

The difference between the two lines represents specific binding.

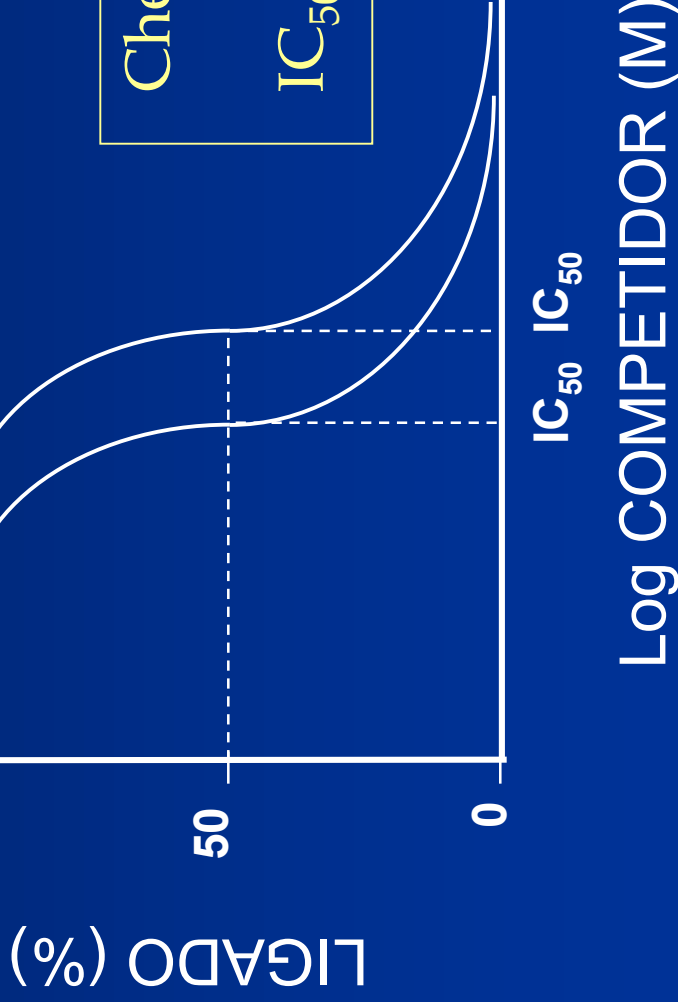
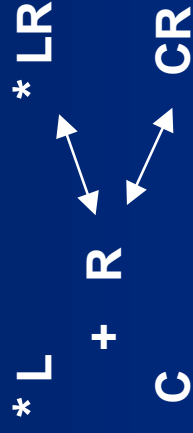
Specific binding plotted against concentration (rectangular hyperbola) and against log concentration (sigmoid curve).

Scatchard plot gives a straight line

SCATCHARD



BINDING: ENSAIO DE COMPETIÇÃO

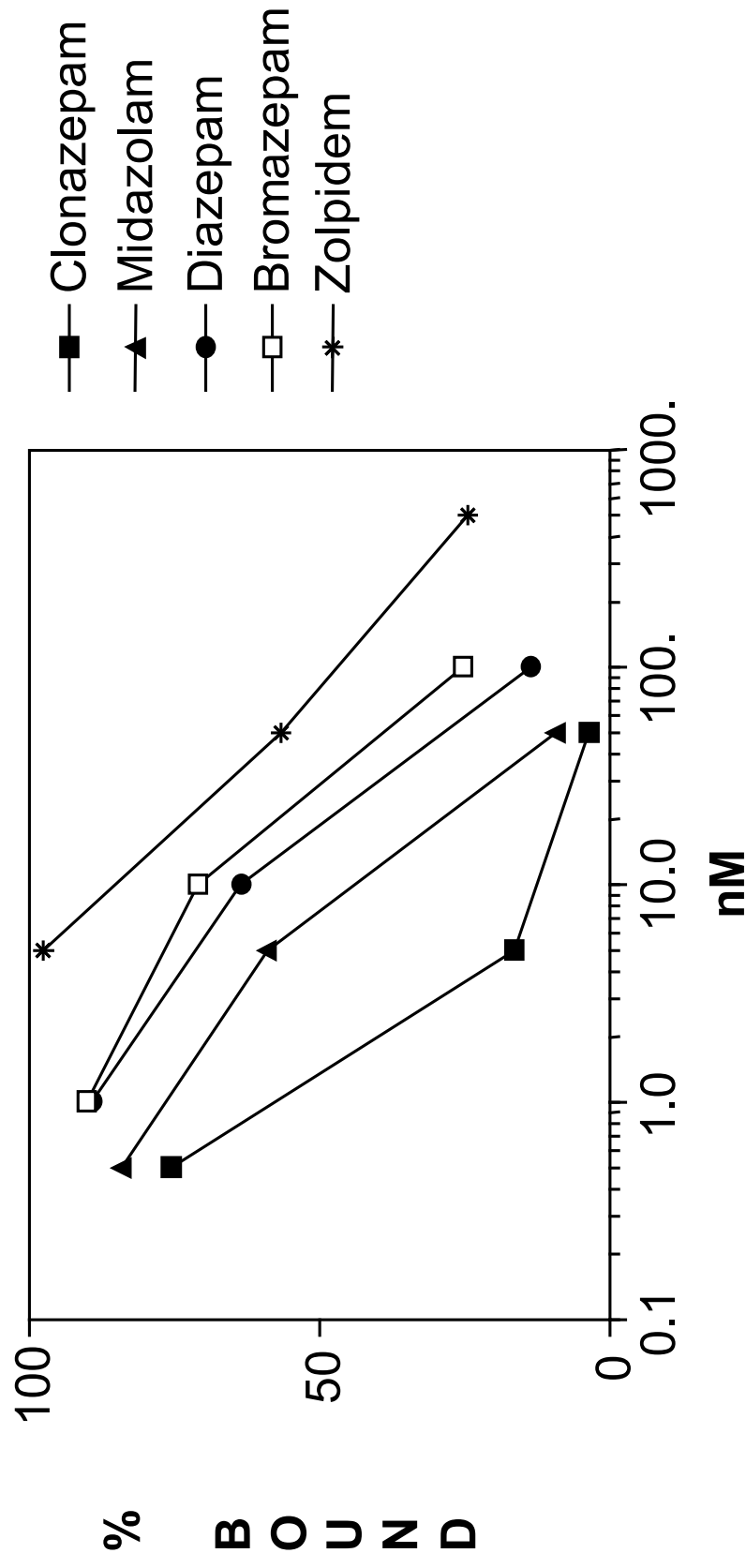


Cheng-Prusoff

$$IC_{50} = K_i \cdot (1 + K_d/[D])$$

BINDING E SCREENING FARMACOLÓGICA

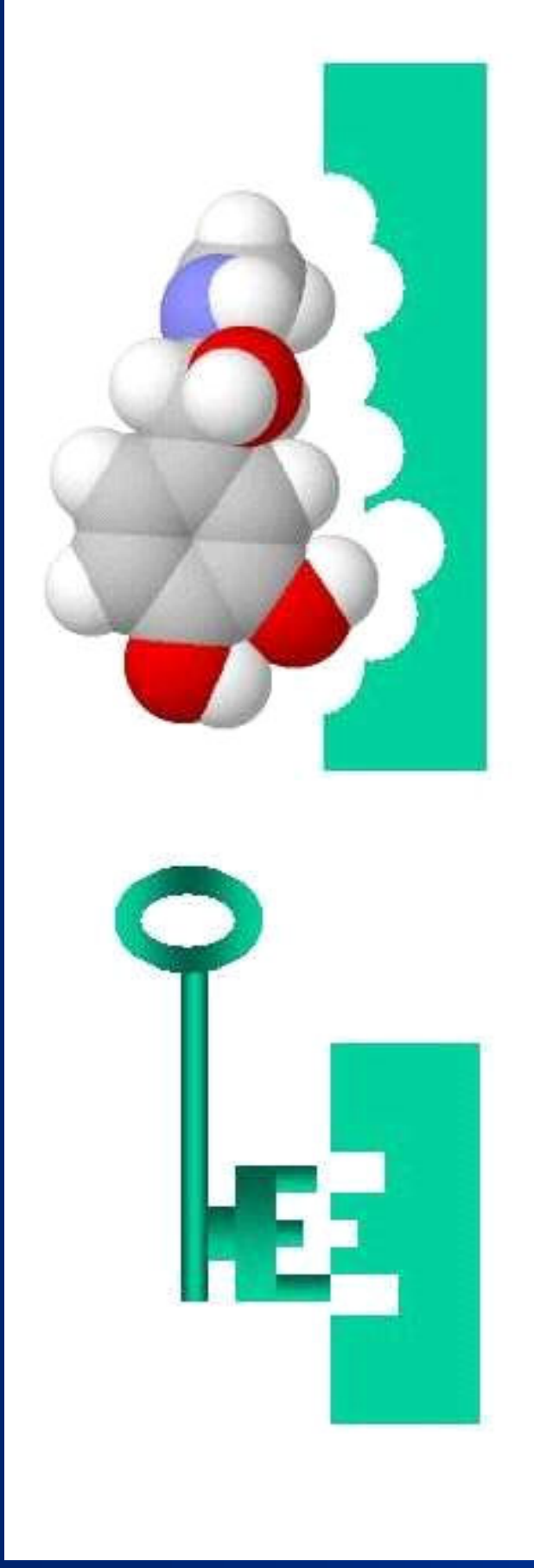
Binding de ^3H -flunitrazepam: curva de competição



IV. ACOPLAMENTO RECEPTOR-EFETOR e TRANSDUÇÃO DO SINAL

- Modelo estático: Modelo da “**chave e fechadura**”
- Modelos dinâmicos: modificação conformacional do receptor / Efetor / segundo mensageiro
 - Modelo do “**ajuste induzido**” (*Koshland*)
 - Modelo dos “**dois estados**” (*Changeux; Colquhoun*)

MODELO “CHAVE E FECHADURA” (FISCHER -1894)



- ✓ Inicialmente desenvolvido para **enzimas** (substratos)
- ✓ Cada fechadura tem sua própria chave
- ✓ Depois aplicado à interação **fármaco-receptor**: o fármaco é a chave que tem que se ajustar, especificamente e “produtivamente”, à fechadura

MODELO “CHAVE E FECHADURA”: limitação

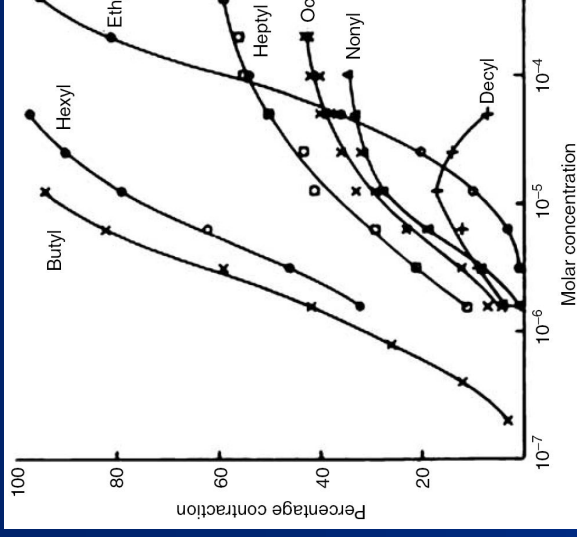
MODELO ESTÁTICO:

Não explique porque certas
“chaves” não abrem a
fechadura (*antagonistas*) ou
abrem somente parcialmente
(*agonistas parciais*)



CONCEITO DE ATIVIDADE INTRÍNSECA E ANTAGONISMO

STEPHENSON e ARIËNS:
primeiros a descrever a
existência de **agonistas**
parciais



Curvas Cc – efeito
para uma serie de
alquil trimetilammonio
no óleo de cobaia

Stephenson
(Br. J. Pharmacol. 11:
379-393, 1956)

Ariëns (1954) α : *Atividade intrínseca*

(efeito máximo do agonista - IUPHAR 1995)

E_{max} fármaco

$\alpha = 1 \rightarrow$ agonista total

$\alpha = \text{-----}$

com $\alpha = 0 \rightarrow$ antagonista

E_{max} agonista total

$0 < \alpha < 1 \rightarrow$ agonista parcial

Stephenson (1956) e: *Eficácia*

$E = f(S)$

com $S = e$. ocupação fracional

STEPHENSON, R.

Eficácia: característica do fármaco que descreve sua capacidade de **ativar** o receptor

→ Distingue duas propriedades dos fármacos: sua capacidade de se ligar ao receptor (**afinidade**) e de ativar (**eficácia**) o mesmo uma vez ligado.

Consequência: Um Emax não corresponde necessariamente a 100% ocupação dos receptores mas pode ocorrer após ocupação de uma pequena fração dos mesmos

→ **Receptores de reserva**

RECEPTORES DE RESERVA

Conceito: em alguns tecidos, agonistas com grande eficácia podem produzir Efeito máximo mesmo que somente uma pequena fração dos receptores sejam ocupados.

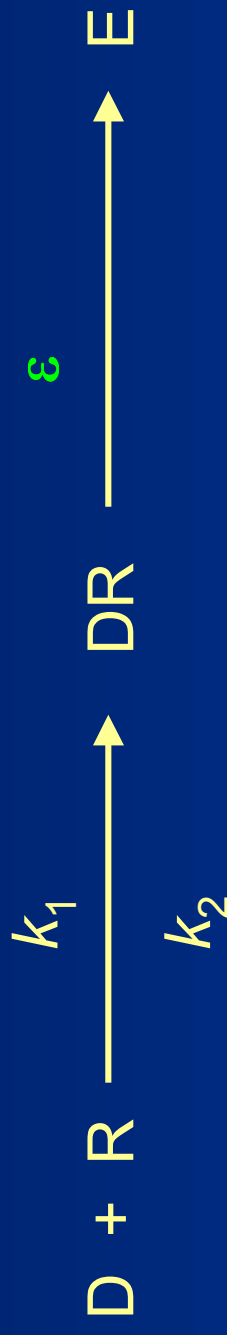
A capacidade de Reserva depende do tecido e da droga

Consequência: Não-linearidade entre ocupação dos receptores e Efeito

$$CE_{50} < K_d$$

Eficácia intrínseca (ε - Furchgott, 1966; Kenakin, 1987)

= estímulo, produzido por um agonista, ao ocupar um único receptor



$$E = f \quad \varepsilon \quad \frac{[R]_{\text{tot}} \cdot [D]}{K_d + [D]}$$

Características do tecido

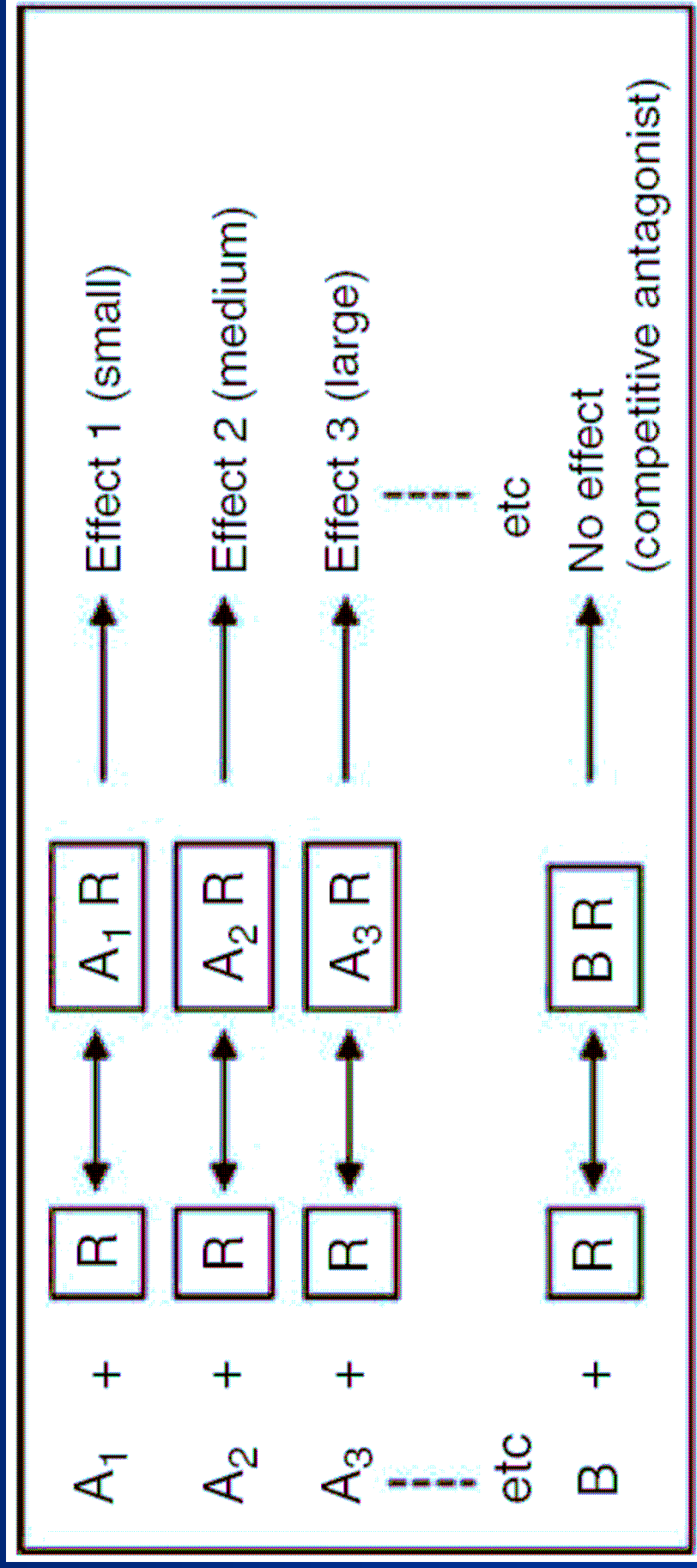
Características do fármaco

O que é EFICÁCIA ?

Explicação mecânica ?....modelos ?

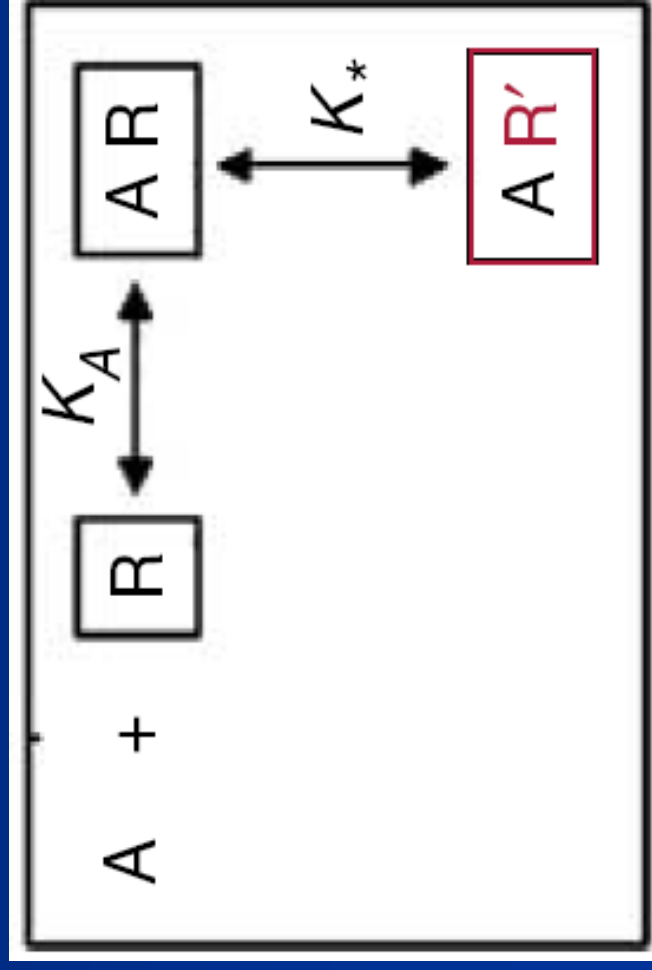
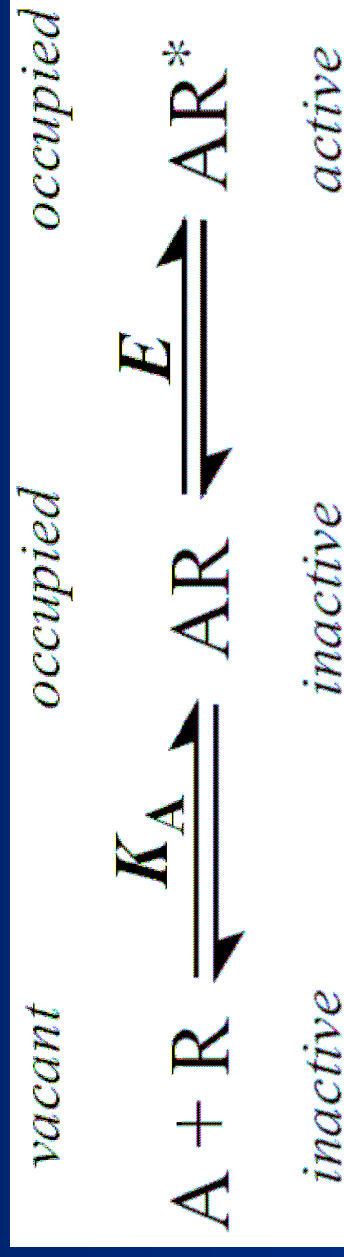
I. ATIVAÇÃO GRADUAL (**Ajuste induzido** - *Koshland*)

Diferentes agonistas podem induzir diferentes graus de modificação conformacional



II.A. MODELO DE DOIS ESTADOS, SIMPLES

(modelo original de **Del Castillo & Katz**, 1957)



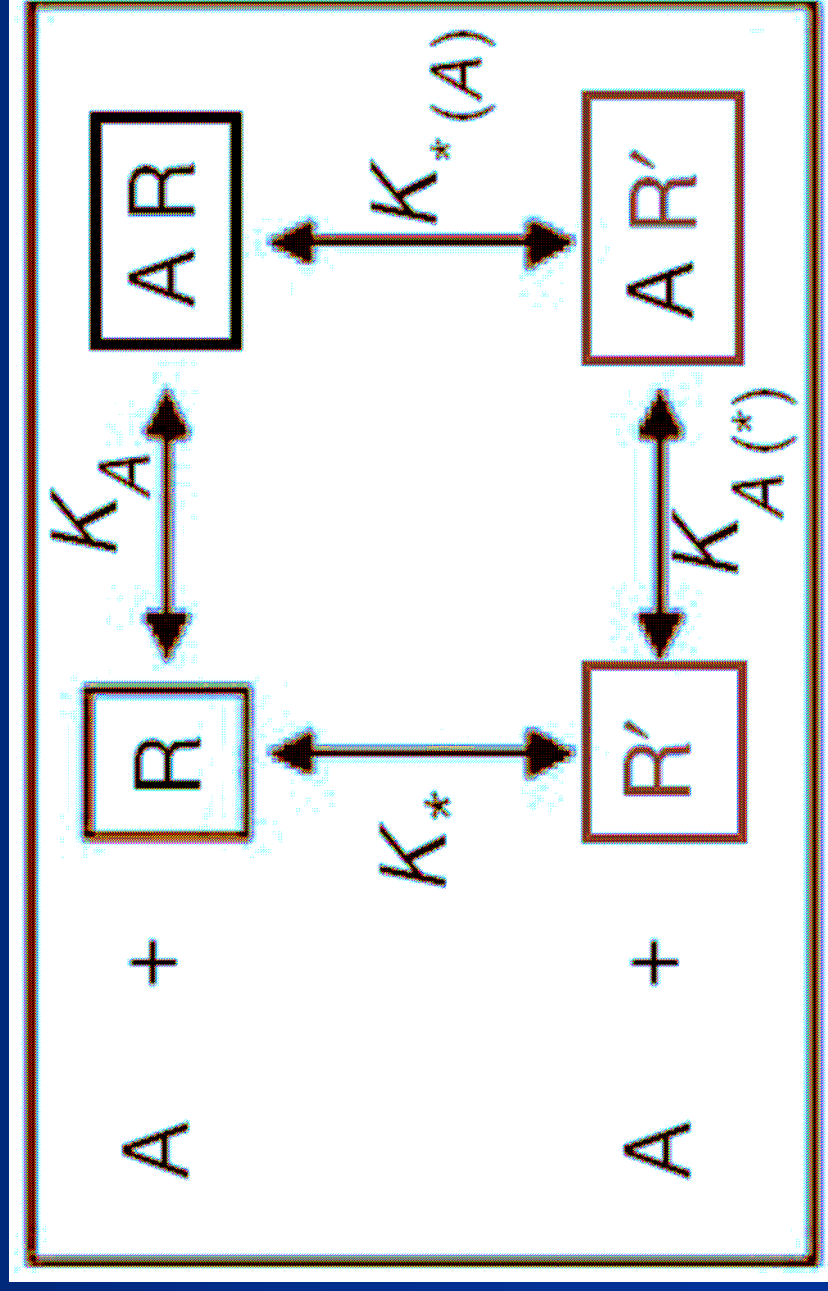
II.B. MODELO DE DOIS ESTADOS, REVERSÍVEL

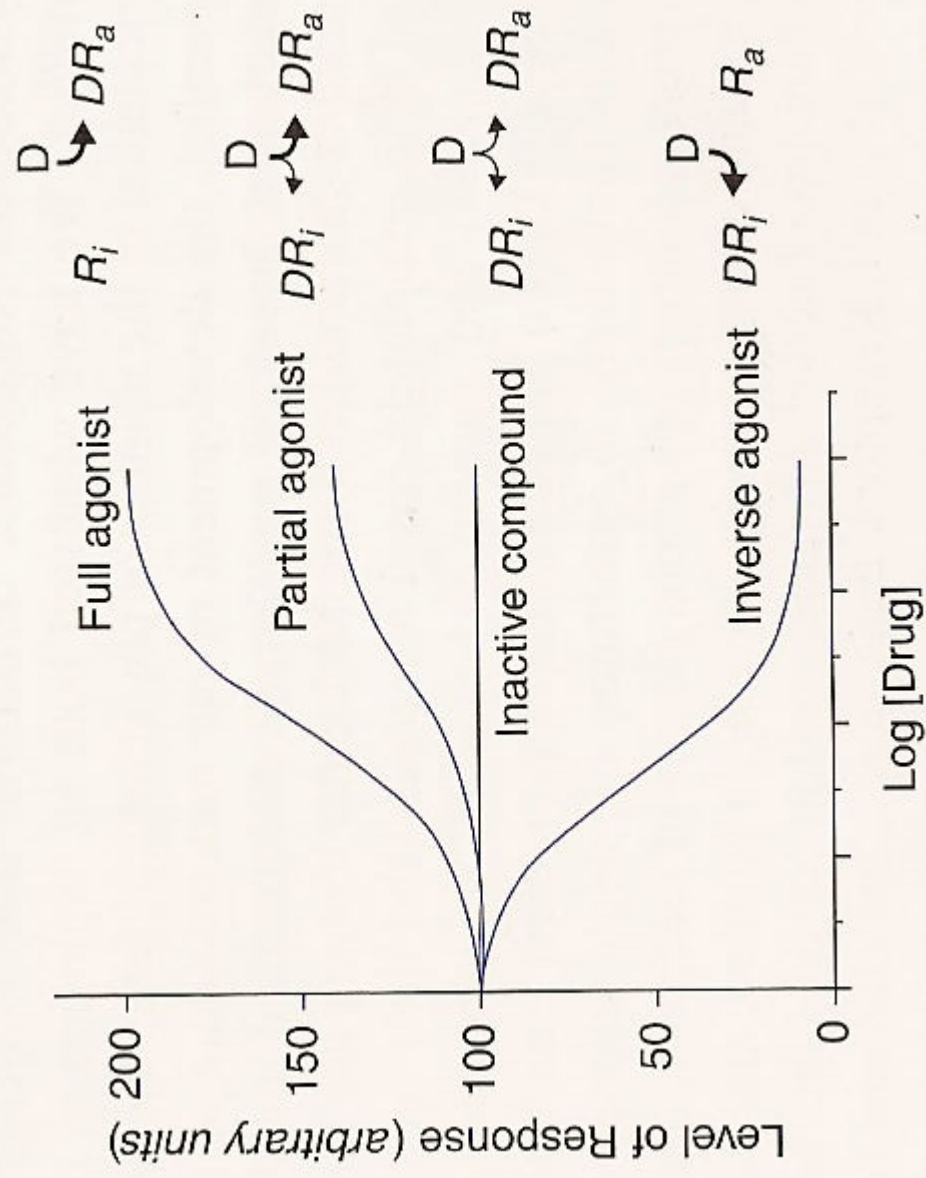
(Atual)

Consequências:

Atividade constitutiva (Costa & Herz, 1989)

Agonistas inversos (Braestrup et al., 1982: DMCM)





AGONISTAS INVERSOS NA CLÍNICA

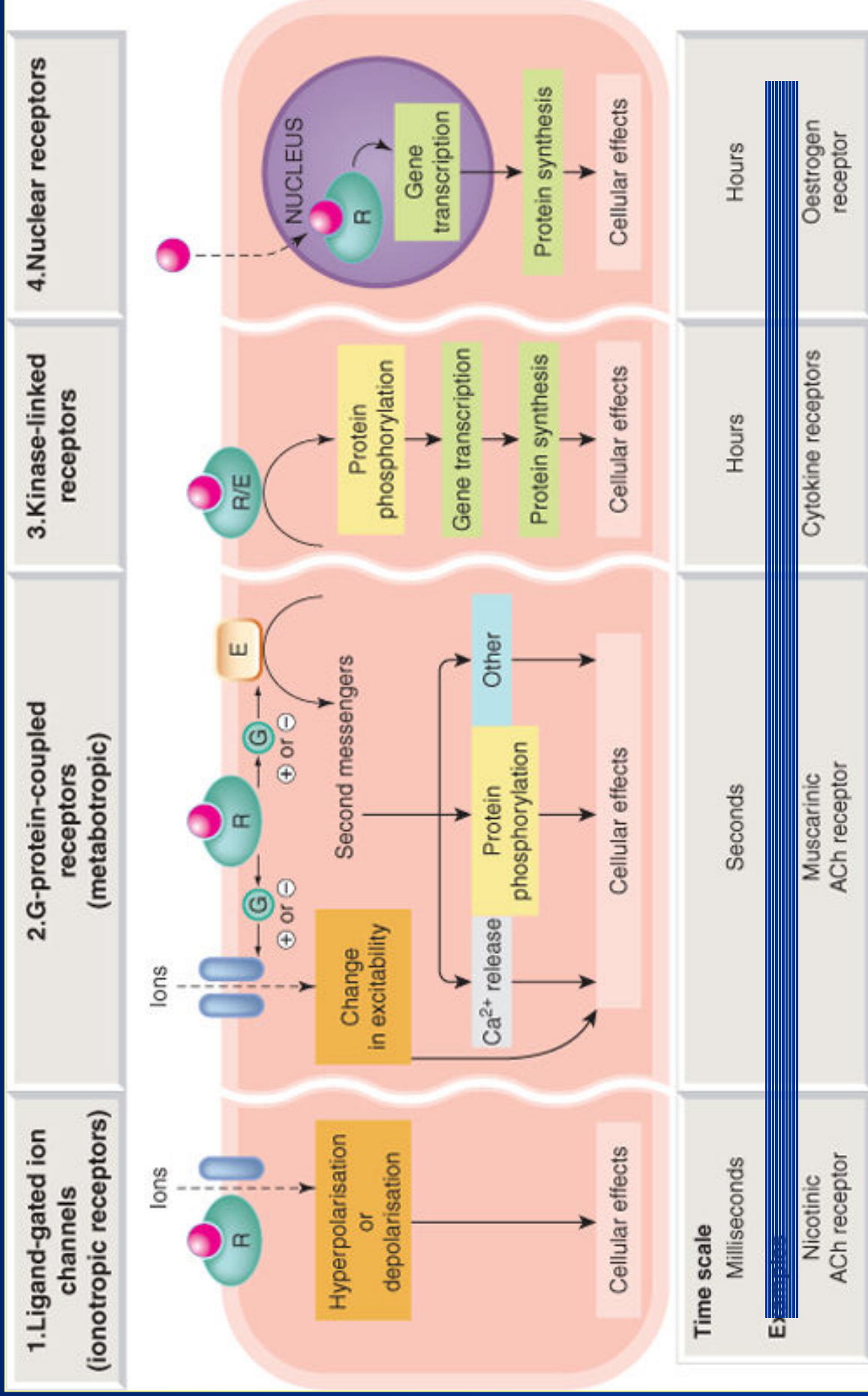
Are clinically effective medicines inverse agonists?

Based on sales in the USA in 2002, a significant number of the top one hundred selling medicines target GPCRs. TI as potential inverse agonists at either the wild-type or constitutively active mutants of GPCRs.

Generic Name (Trade Name)	Therapeutic Area	Receptor Target
Olanzapine	Antipsychotic	5-HT _{2C} /5-HT _{2A} /others
Losartan	Cardiovascular	AT ₁
Risperidone	Antipsychotic	5-HT ₂ /dopamine D ₂ , D ₃
Flexofenadine	Respiratory	histamine H ₁
Clopidogrel	Thrombosis	P ₂ Y ₁₂
Valsartan	Hypertension	AT ₁
Montelukast	Respiratory	CysLT ₁
Loratadine	Respiratory	Histamine H ₁
Quetiapine	Anti-Psychotic	Dopamine D ₂ /5-HT _{2C} /5-HT _{2A}
Cetirizine	Respiratory	Histamine H ₁
Metoprolol	Cardiovascular	β 1-Adrenoceptor
Tolterodine	Genitourinary	Muscarinic M ₃ /M ₂
Famotidine	Gastrointestinal	Histamine H ₂

V. TIPOS DE RECEPTORES: 4 SUPERFAMÍLIAS

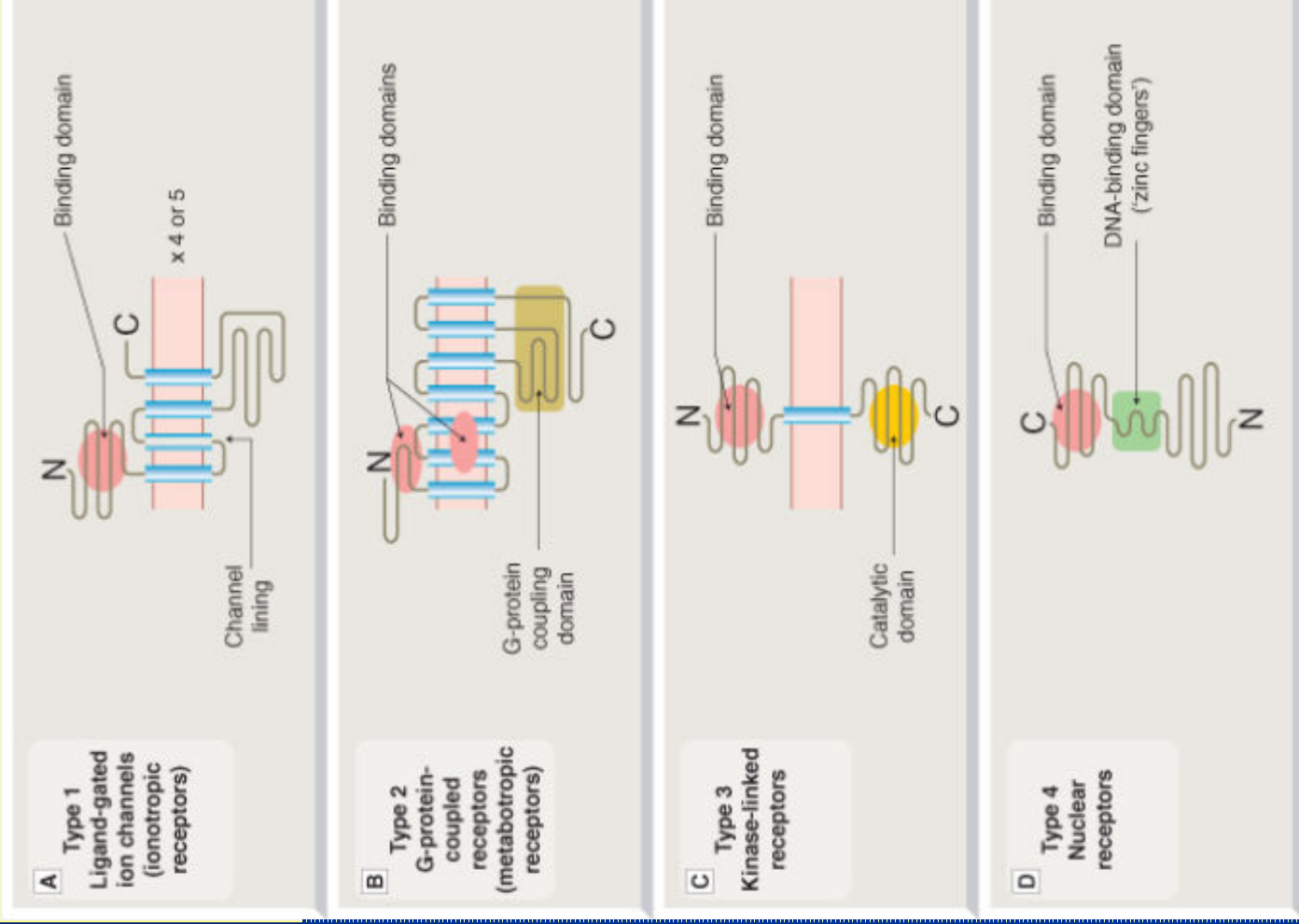
Estrutura molecular e mecanismo de transdução de sinal



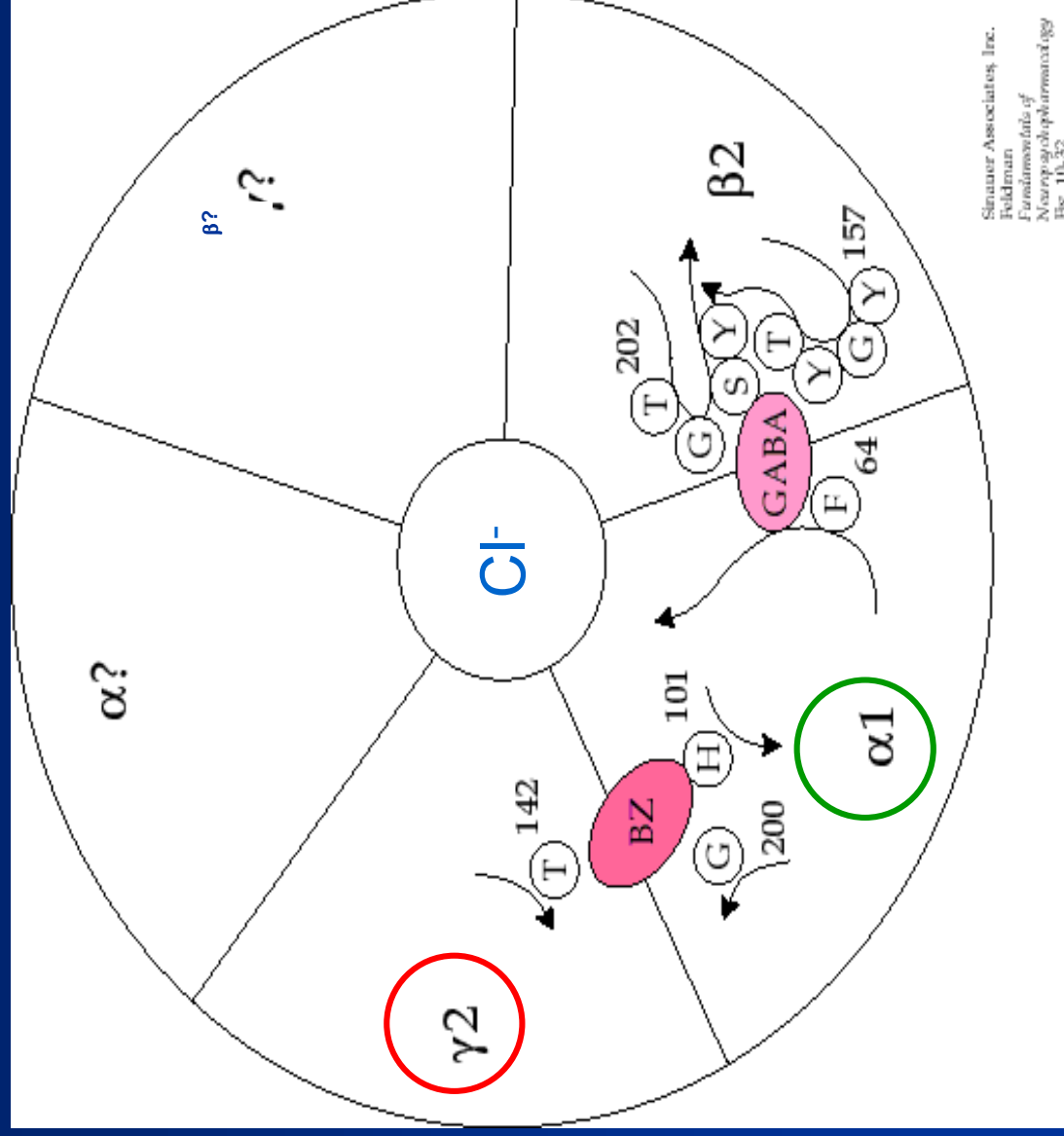
4 SUPERFAMÍLIAS:

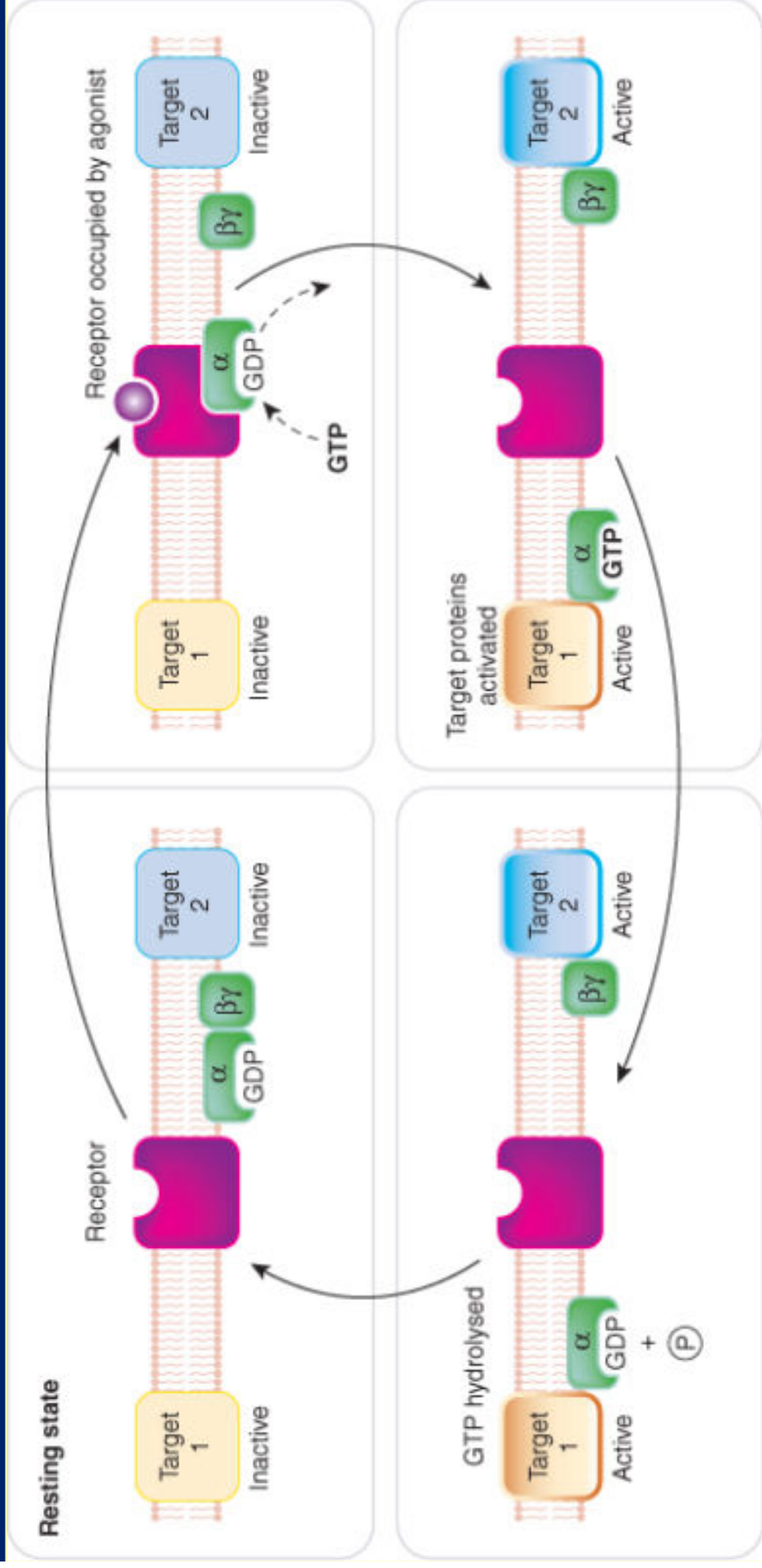
Estrutura molecular

Figure 3-3 General structure of four receptor families. The rectangular segments represent hydrophobic α -helical regions of the protein comprising approximately 20 amino acids, which form the membrane-spanning domains of the receptors. Type 1: ligand-gated ion channels. Many ligand-gated ion channels comprise four or five subunits of the type shown, the whole complex containing 16-20 membrane-spanning segments surrounding a central ion channel. Other structural types are shown in Fig. 3.16. Type 2: G-protein-coupled receptors. Type 3: kinase-linked receptors. Most growth factor receptors incorporate the ligand-binding and enzymatic (kinase) domains in the same molecule, as shown, whereas cytokine receptors lack an intracellular kinase domain but link to cytosolic kinase molecules. Other structural variants also exist. Type 4: nuclear receptors that control gene transcription.



O COMPLEXO RECEPTOR GABA_A





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

Figure 3-8 The function of the G-protein.

The G-protein consists of three subunits which are anchored to the membrane through attached lipid residues. Coupling of the α -subunit to an agonist-occupied receptor causes the bound GDP to exchange with intracellular GTP; the α -GTP complex then dissociates from the receptor and from the $\beta\gamma$ -complex, and interacts with a target protein. The $\beta\gamma$ -complex may also activate a target protein. The GTPase activity of the α -subunit is increased when the target protein is bound, leading to hydrolysis of the bound GTP to GDP, where α - upon the subunit reunites with $\beta\gamma$.

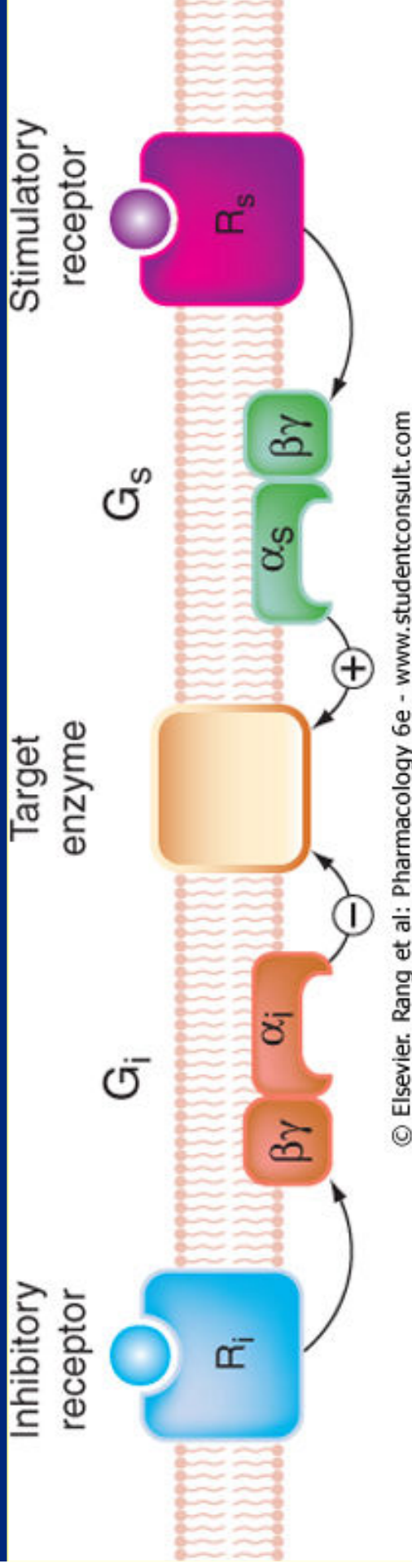
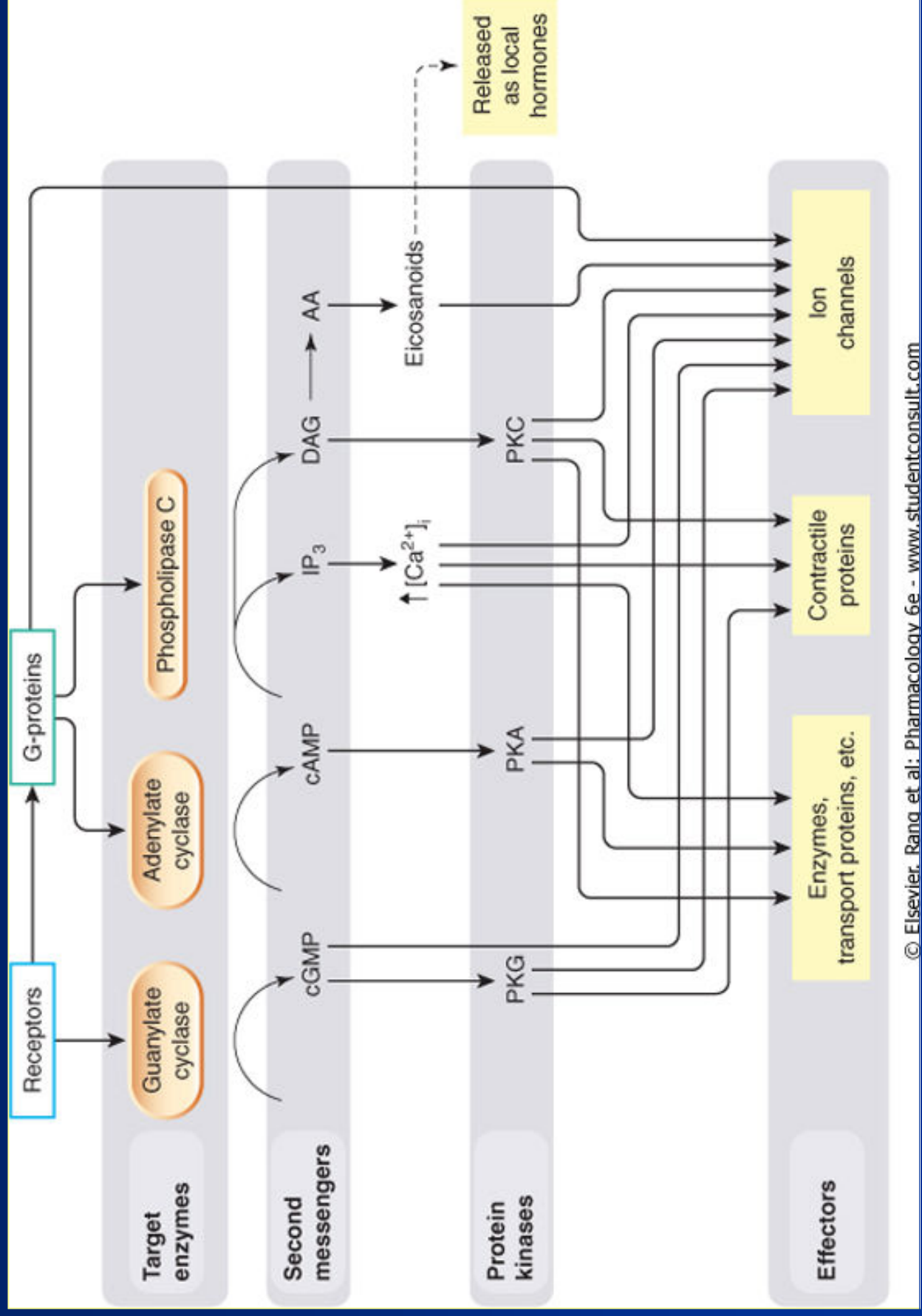


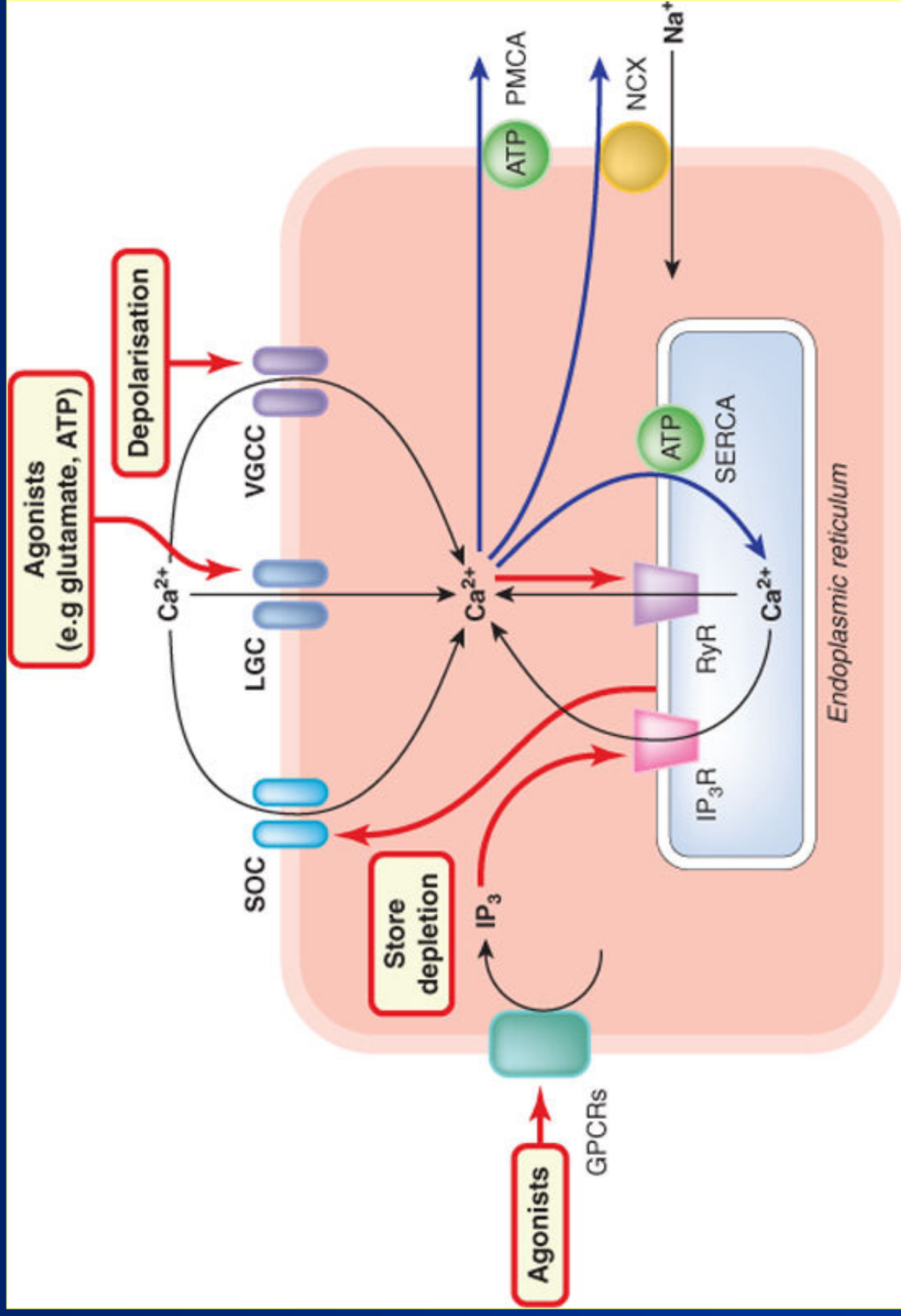
Figure 3-9 Bidirectional control of a target enzyme, such as adenylated cyclase by G_s and G_i . Heterogeneity of G-proteins allows different receptors to exert opposite effects on a target enzyme.



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

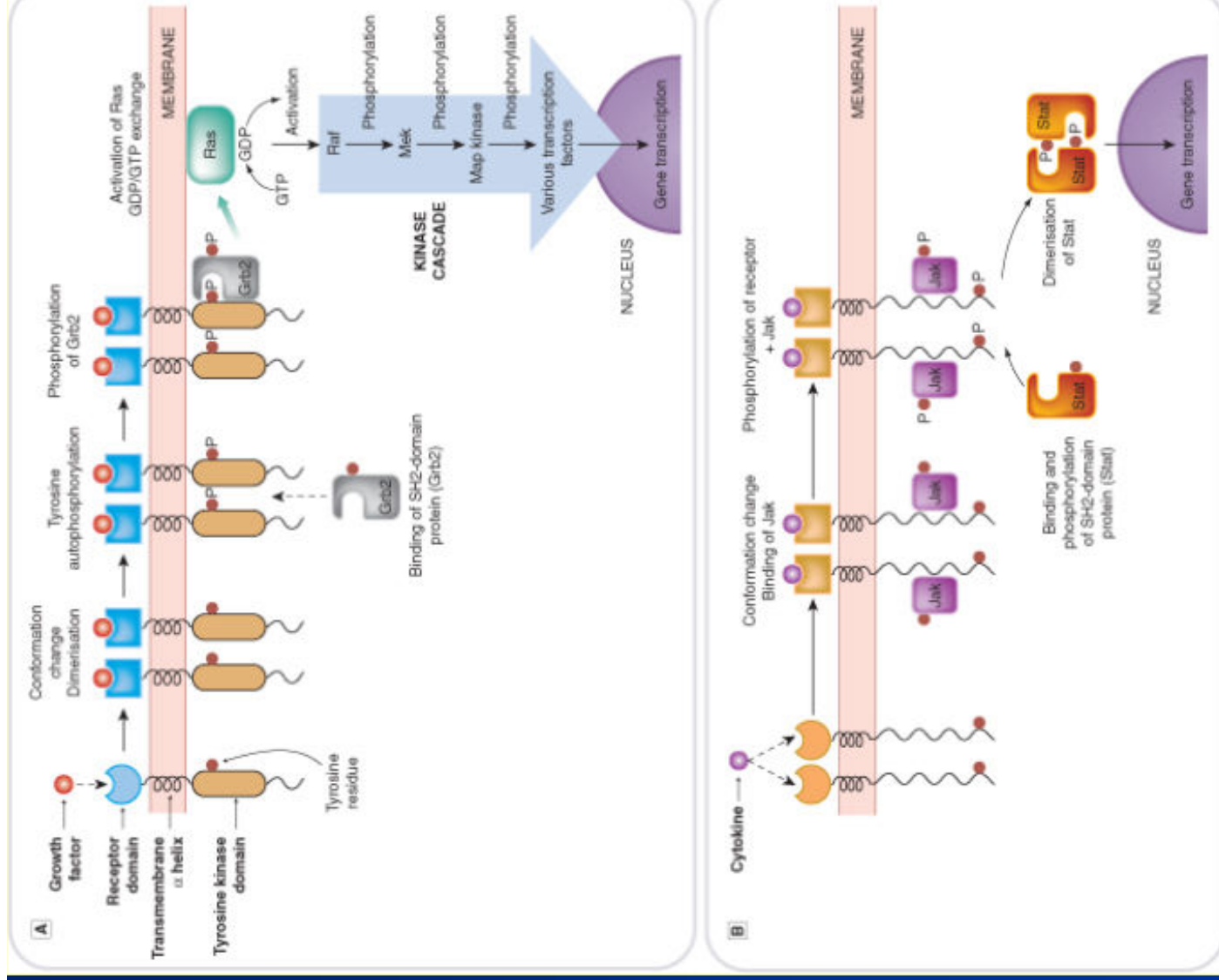
Figure 3-13 G-protein and second messenger control of cellular effector systems. AA, arachidonic acid; DAG, diacylglycerol; IP₃, inositol trisphosphate.

Regulação de cálcio intracelular



Plasma membrane

Figure 3-15 Transduction mechanisms of kinase-linked receptors. The first step following agonist binding is dimerisation, which leads to autophosphorylation of the intracellular domain of each receptor. SH2 domain proteins then bind to the phosphorylated receptor and are themselves phosphorylated. Two well-characterised pathways are shown: The growth factor (Ras/Raf/mitogen-activated protein [MAP] kinase) pathway (see also Ch. 5); the cytokine (Jak/Stat) pathway (see also Ch. 13). Several other pathways exist, and these phosphorylation cascades interact with components of G-protein systems.



VI. TIPOS DE ANTAGONISMO

CONCEITO: O efeito de um fármaco é diminuído ou abolido pela presença de um outro.

CLASSIFICAÇÃO: Gaddum (1955): antagonismo superável e não superável.

I. **Antagonismo superável**: A inibição exercida pelo antagonista é vencida quando se aumenta suficientemente a concentração do agonista.

Representação gráfica: $CE_{50} : \uparrow$ e $E_{max} : \rightarrow$

Mecanismo molecular:

-I.1. **Antagonismo competitivo reversível**:

-I.2. **Antagonismo alostérico**:

Antagonismo competitivo: gráfico de Schild e PA2

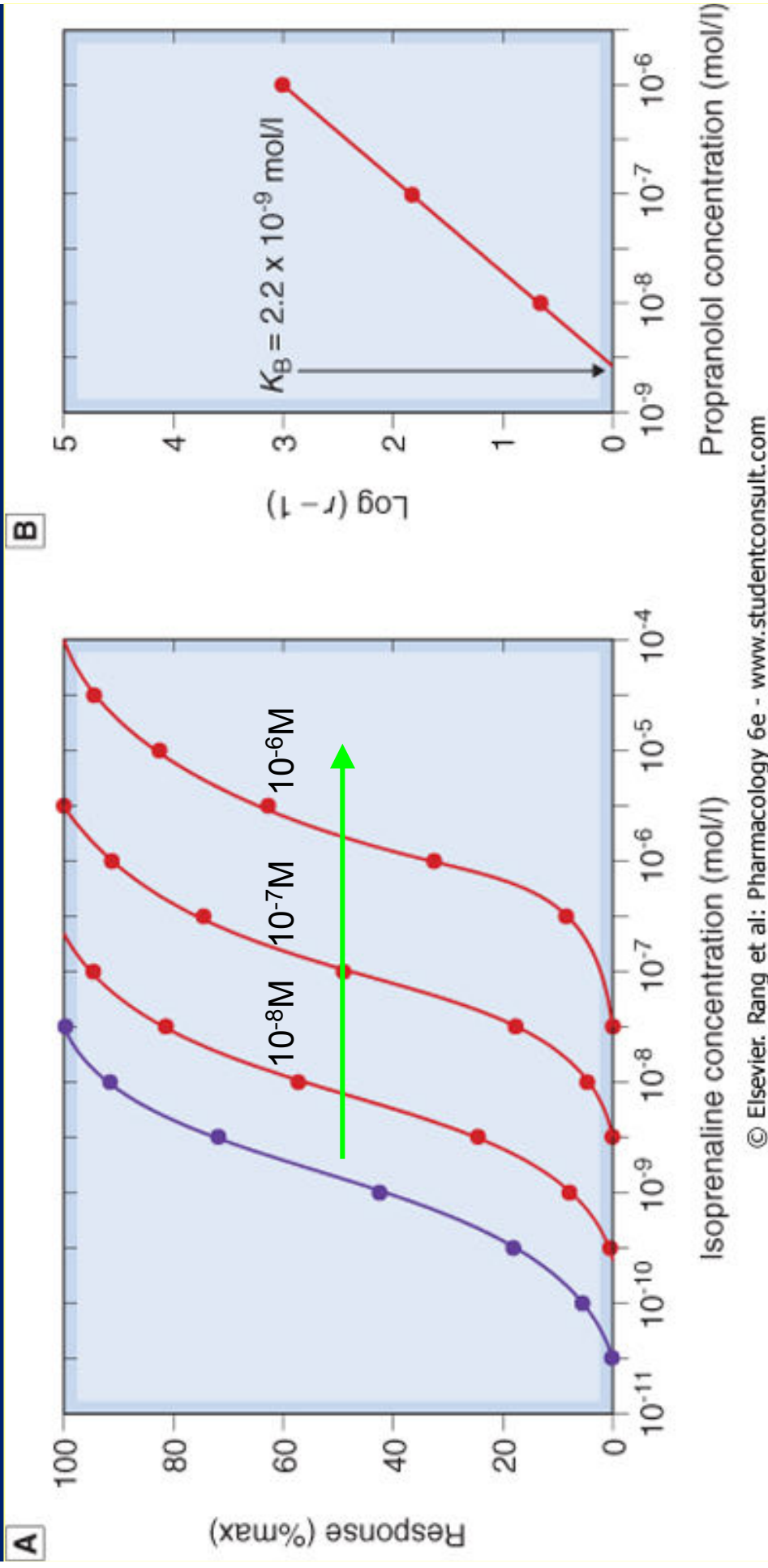


Figure 2-8 Competitive antagonism of isoprenaline by propranolol measured on isolated guinea pig atria.

- Concentration-effect curves at various propranolol concentrations. Note the progressive shift to the right without a change of slope or maximum.
- Schild plot. The equilibrium constant (K_B) for propranolol is given by the abscissal intercept

- **II. Antagonismo não superável:** A inibição exercida pelo antagonista não é vencida mesmo quando se aumenta suficientemente a concentração do agonista.

Representação gráfica: $CE_{50} : \rightarrow$ (ou $\uparrow$) e $E_{max} : \downarrow$

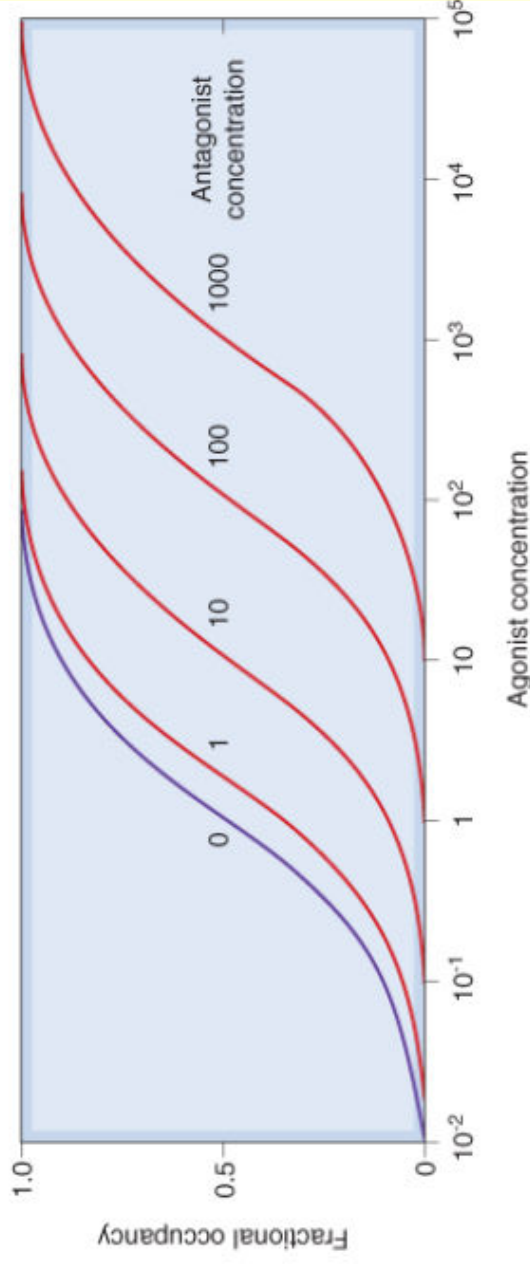
Mecanismo molecular:

- **II.1. Antagonismo competitivo irreversível**

-II.2. Antagonismo não competitivo (bloqueio da cadeia de eventos entre ocupação dos receptores e produção do efeito)

- *NB: Antagonismo químico; Antagonismo fisiológico*

A Reversible competitive antagonism



B Irreversible competitive antagonism

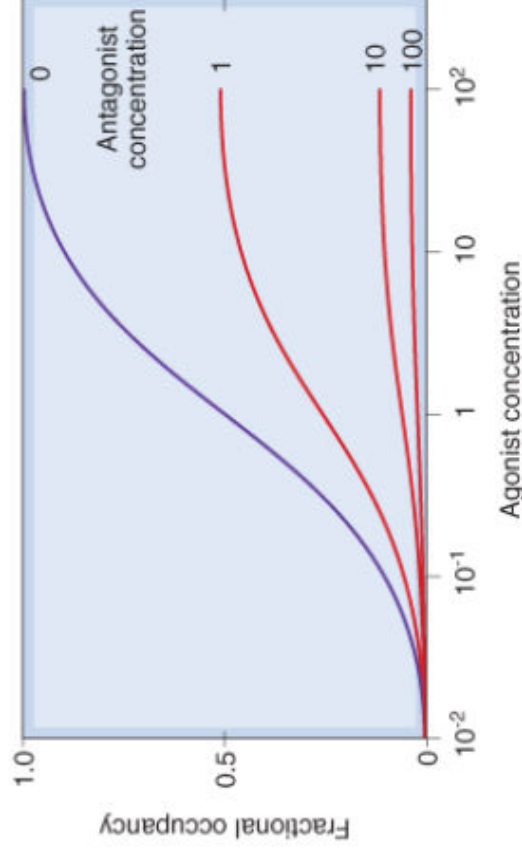


Figure 2-9 Hypothetical agonist concentration-occupancy curves in the presence of reversible and irreversible competitive antagonists.

The concentrations are normalised with respect to the equilibrium constants, K , (i.e. 1.0 corresponds to a concentration equal to K and results in 50% occupancy).

VII. IN VIVO: RELAÇÃO ENTRE DOSE DO FÁRMACO E RESPOSTA DO PACIENTE

Curva Dose-Resposta **gradual**

Potência ($\rightarrow CE_{50}$)

Eficácia ($\rightarrow E_{\max}$)

Curva Dose-Resposta **quantal**

J. AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DE UM FÁRMACO

- Medida da toxicidade: DL_{50}

- **Índice terapêutico:** DL_{50} / DE_{50}

Limitações: Avalia exclusivamente a letalidade

Teste de toxicidade animal e não humana

Não avalia o risco de reações tóxicas idiosincráticas

Margem de segurança (MS)

$$MS = DL_{1} / DE_{99}$$

Faixa terapêutica (avalia mais adequadamente a segurança no uso clínico)

$$\text{Faixa terapêutica} = CT_{\min} / CE_{\min}$$

-Quando devemos considerar que um **índice terapêutico é baixo** (**estreita faixa terapêutica**) ?

1. existe uma diferença menor que duas vezes entre os valores de dose letal mediana (DL_{50}) e dose efetiva mediana (DE_{50}), ou existe uma diferença menor que 2 vezes entre as concentrações tóxicas mínimas e as concentrações efetivas mínimas no sangue
- e 2: o uso seguro e efetivo desses medicamentos requer monitorização do paciente.

FÁRMACOS COM BAIXO ÍNDICE TERAPÊUTICO

Fármaco	Conc. efetiva	Conc. tóxica	Índice Terapêutico
Ácido valpróico	30-100 ug/ml	>150 ug/ml	5
Carbamazepina	6,5 ug/ml	9 ug/ml	1,4
Ciclosporina	100-400 ng/ml	>400 ng/ml	4
Clindamicina			
Digoxina	>0,8 ng/ml	>2 ng/ml	2,5
Fenitoína	>10 ug/ml	>20 ug/ml	2
Fenobarbital	10-25 ug/ml	>30 ug/ml	3
Lítio	0,5-1,25 meq/l	>2 meq/l	4
Primidona	8-12 ug/ml	>12 ug/ml	>1
Quinidina	2-6 ug/ml	>8 ug/ml	2
Teoflina	10-20 ug/ml	>20 ug/ml	2
Warfarina	2,2 ug/ml		

VIII. TERMINOLOGIA

- **Additividade:** $E_{AB} = E_A + E_B$

- **Antagonismo:** $E_{AB} < E_A + E_B (=0)$

- **Sinergismo:** $E_{AB} > E_A + E_B$

- **Potencialização:** $E_{AB} > E_A + E_B (=0)$

- **Hiperreatividade:** Hipersensibilidade / Supersensibilidade

- **Hiporeatividade:** O efeito do fármaco diminui quando é administrada de maneira contínua ou repetitiva.

- **Tolerância:** Diminuição gradual da resposta (dias, semanas)

- **Taquifilaxia:** Diminuição rápida da resposta (minutos)

Mecanismo de ação:

Modificação do receptor (desensibilização)

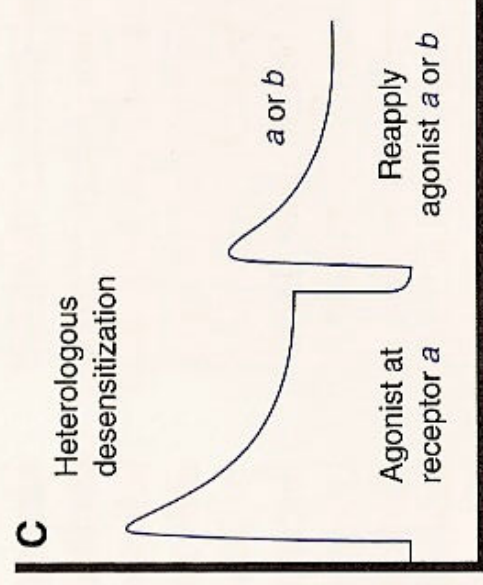
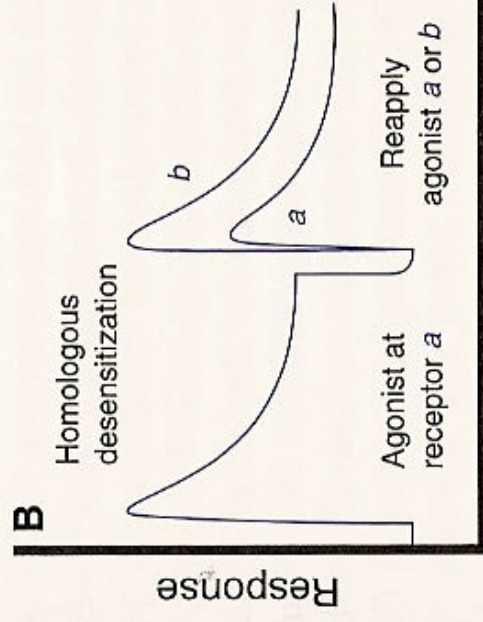
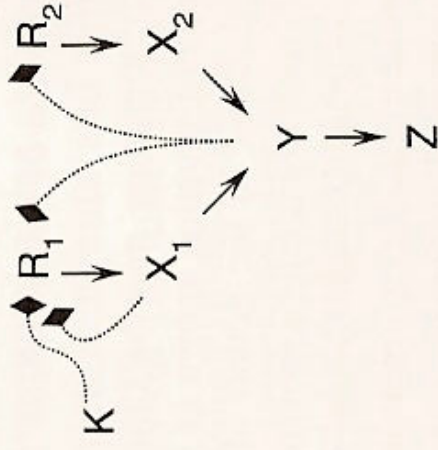
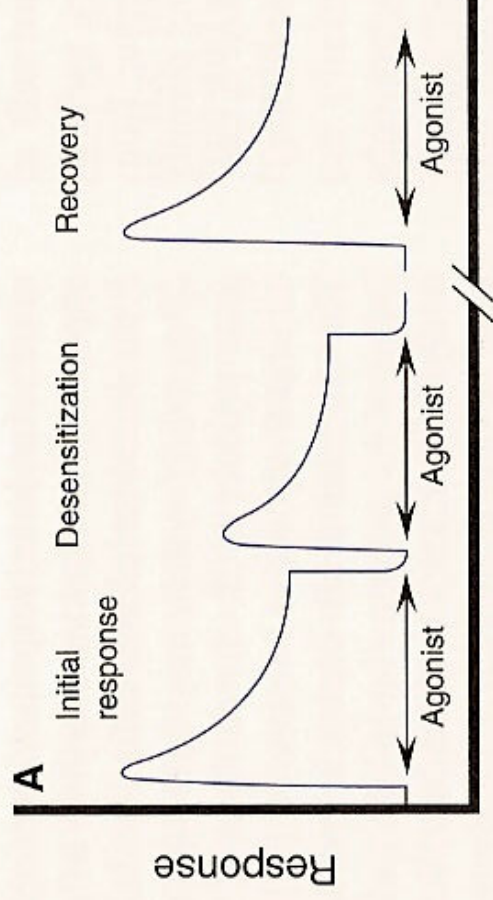
Perda do receptor (desensibilização)

Exaustão de mediadores

Aumento de metabolismo

Adaptação fisiológica

DESENSIBILIZAÇÃO



Time