

Quinta-feira, 14 de setembro de 2006. Profa. Cicilini

Farmacodinâmica

1.

Famarco (droga ou medicamento)/**dinâmica** (ação) (significado): ação das drogas.

Atualmente droga e fármaco são consideradas sinônimos.

Nota: Substância tóxica ou tóxico = substância que não tem emprego clínico pois seus efeitos tóxicos inviabilizam o uso clínico e por isso são estudadas no ramo da farmacologia denominada de Toxicologia. Exemplo: gases nervosos, inseticidas, etc.

DROGA é qualquer substância química que produz efeito no organismo vivo. Ex. cálcio, ácido clorídrico.

Farmacodinâmica:

É o ramo da farmacologia que estuda:

- mecanismo de ação das drogas;
- os efeitos das drogas;
- relação dose da droga-efeito (relação dose-efeito).

A penicilina é uma droga que pode ser usada em doses altas mas produz alergia e o aparecimento de microrganismos diversos como o staphylococcus. Entretanto, atualmente a maioria das drogas produz o efeito terapêutico concomitante com o efeito colateral (este pode aparecer antes do terapêutico).

Farmacodinâmica I

Ação, efeitos e receptores

Primeiro princípio: Toda droga para produzir efeitos precisa ligar-se quimicamente ao organismo. A maioria das ligações são ligações baixas (atração iônica, força de Van de Waals). A maior parte das drogas produz efeito atuando em receptores por meio de ligação eletrostática (reversível).

Hoje existem algumas exceções: os diuréticos osmóticos não se ligam ao organismo, os antiácidos ligam-se ao ácido clorídrico e não ao organismo.

Segundo princípio: toda droga quando se liga no nosso organismo utiliza receptores para isso.

Receptores para drogas:

- Receptores (clássicos)
 - Função regulatória
 - Nenhuma função regulatória (receptor inerte)
- Ácidos nucleicos
- Transportadores de moléculas
- Canais iônicos
- Enzimas
- Proteínas do plasma "acceptor para droga". Antigamente era chamada de acceptor porque as proteínas do plasma se ligam a várias drogas. Ex. albumina.

Receptor silencioso: não está conectado ao sistema efetor e não produz resposta. Ele serve para fazer endocitose mediada por receptor.

Receptores verdadeiros:

- Conceito: é uma macromolécula protéica localizada na superfície celular (ou intracelular) que recebe mensagens através de ligantes endógenos.

Portanto, tem uma função regulatória: regulam a atividade celular (regulação de canal iônico, síntese protéica, contração muscular, etc). Existe especificidade química entre o receptor e ligante. (Quando não ocorre isso há patologia por exemplo na Miastenia gravis em que há uma perda da especificidade entre o receptor nicotínico e a ACh).

Os alvos celulares dos receptores é/são as moléculas do sistema efetor (proteínas efetoras).

Ele tem dois domínios: 1. **Domínio de ligação ao ligante**, cuja função é de ligação ao ligante específico e 2. **Domínio efetor**, cuja função é propagar seu sinal à célula.

- Função: apresentação função regulatória.

- Classificação baseada no agonista principal: ex. muscarínico (não é a ACh porque esta se liga tanto ao receptor muscarínico quanto ao nicotínico), adrenérgico, dopaminérgico.

- Família de receptores

Atualmente, os receptores são agrupados em família e classificados de acordo com: a estrutura química (famílias estruturais) ou de acordo com o mecanismo de ação (famílias funcionais).

IMPORTANTE:

Antagonista para receptor benzodiazepínico: flumazenil. Foi sintetizado para ser um antídoto na intoxicação (tentativa de suicídio) por benzodiazepínico. Esse agonista inverso se liga ao receptor e produz todos os efeitos ao contrário.

O agonista inverso é um antagonista ativo.

Os receptores podem ser agrupados de acordo com o sistema efetor que utilizam:

+ a família de receptores para insulina (R6) ela possui uma parte com atividade de tirosina quinase.

+ família de receptores acoplados à proteína G.

A bradicinina é o antagonista fisiológico da angiotensina II e trabalha por um mesmo sistema efetor.

- Categorias de drogas que atuam no receptor:

+ Agonista: drogas que ao se ligarem ao receptor o ativam e essa ativação leva à produção da resposta ou efeito. O anestésico local é um antagonista de canal de sódio porque o bloqueia ao se ligar.

Existem três tipos de agonistas: completo, parcial e inverso (existe apenas uma droga chamada de agonista inverso).

+ Antagonista competitivo: drogas que se ligam ao receptor e quando se ligam competem com o agonista que lá se encontra. Bloqueador do receptor. O antagonista se liga em um local que não é o local de ligação do agonista. Ex. a atropina se liga ao receptor muscarínico e promove uma inibição alostérica impedindo a ligação da ACh. Existem dois tipos de antagonistas competitivos:

o reversível: Ex. atropina. Pode-se tratar uma intoxicação por atropina (comum em crianças) utilizando anti-colinesterásicos que impede a degradação da ACh fazendo sobre mais ACh para se ligar ao receptor muscarínico. o irreversível.

O agonista parcial é considerado um antagonista. Ex. a saralasin se liga ao receptor (AT1) da angiotensina II (é o primeiro antihipertensivo a ser utilizado) e o bloqueia. Entretanto ela possui uma atividade intrínseca e acaba produzindo um pequeno efeito.

São tipos de antagonistas:

Reversível: digoxina para ICC.

Irreversível: fenelzina para tratar depressão

Agonista parcial: saralasin é antihipertensivo.

- Atividade do receptor: a utilização de drogas que ativam receptores (agonistas)

Agonistas beta (beta2) produzem broncodilatação, mas depois de 3 a 4 dias desenvolve-se uma tolerância, necessitando de modificação. Isso acontece porque o receptor é utilizado de forma fisiológica e o uso continuado de agonista de receptor pode levar a um fenômeno de **dessensibilização (subsensibilidade) ou hiporeatividade do receptor**. Exemplos de agonistas beta-2: isoproterenol, aerolim, terbutalina ou pircanil. O uso continuado de um antagonista de receptor pode levar a um fenômeno de **hipereatividade ou supersensibilidade do receptor**. O modo de interrupção do tratamento dessas drogas deve ser gradativo. Exemplo: o bloqueador beta-1 é utilizado como antihipertensivo, anti-arrítmico e sua parada deve ser paulatina para evitar óbito por uma crise hipertensiva.

Em farmacologia, a célula é vista como sendo constituída por:

- receptor

- sistema efetor

A droga para produzir efeito precisa se ligar no organismo (maioria): ligações químicas.

Ação das drogas sobre receptor clássico:

Ação: uso mais freqüente como sinônimo de ligação química. Onde atua? Receptor, canal iônico.

Mecanismo de ação (3 passos):

Passo 1: ligação do ligante com o receptor

Passo 2: Sinalização transmembrana, transdução e amplificação do sinal.

Passo 3: Produção do efeito/resposta pelo sistema efetor.

Ação não é a mesma coisa que efeito da droga.

Ação de droga não é medida e sim descrita. Efeito é o parâmetro medido.

Para explicar utiliza-se o exemplo:

Descrição do mecanismo de ação da noradrenalina (NE). A administração endovenosa de NE leva a aumento da PA. A NE atua em receptor alfa-1 que leva à contração da musculatura lisa dos vasos (ação da adrenalina). O aumento da PA é o efeito e pode ser medido: por exemplo a PA pode aumentar 20 ou 30 mmHg.

O que determina a duração da ação da droga (latência da droga)? O tempo que leva desde que ela se liga ao receptor até a produção do efeito?

Sinal – mensagem

Mensageiro – transmite ou leva a mensagem

(droga, hormônio, neurotransmissor, mediador químico, droga, etc).

Sinalização transmembrana (importante para prova)

- Realizada pelo receptor.
- Outras moléculas podem participar.
- O sinal chega com a droga.
- A droga transmite o sinal para o receptor.
- O receptor transmite para o sistema efetor.

Transdução de sinal: é um decodificador de sinal. A célula não entende o sinal a não ser que a proteína G o que decifre.

- Precisa de uma molécula transdutora;
- Transdutor: Proteína G;
- Função do transdutor: decodificar os sinais.

Se a proteína G estiver alterada não há transdução: 80% dos eventos transdutores ocorrem via proteína G.

Afinidade da droga pelo receptor e eficácia (efeito da droga):

- Afinidade: atração da droga pelo receptor
- + Alta afinidade: liga em baixas concentrações.
- + Baixa afinidade: liga em altas concentrações
- + Sem afinidade: não liga.

A afinidade da droga está ligada com a potencia da droga.

- Eficácia intrínseca (não é o mesmo que efeito) ou atividade intrínseca: capacidade/habilidade da droga de ativar o receptor.

- + Efeito máximo é máximo (agonista completo): eficácia=1.
- + Efeito máximo é médio (agonista parcial): eficácia maior do que 0 e do 1.
- + Efeito máximo é mínimo (antagonista): eficácia=0.

Atropínicos promovem relaxamento de musculatura lisa e bloqueiam o receptor muscarínico. Não possuem atividade/eficácia intrínseca, ou seja, não ativam o receptor. Mas possuem eficácia terapêutica (efeito espasmolítico – anti-diarreico).

Efeitos biológicos:

Ação é diferente de efeito.

Hoje, um medicamento geralmente apresenta 3 efeitos:

- Efeito terapêutico (desejável);
- Efeitos adversos ou indesejáveis:

+ Não-Deletérios:

- Colaterais;
- Efeito iatrogênico:

Efeito iatrogênico ou iatrogenia é o aparecimento de uma doença que surge devido ao tratamento com um medicamento, possivelmente por um erro médico. Ex. síndrome de cushing e hipertensão iatrogênicos causadas por glicocorticóides e diabetes iatrogênica. Ou seja, o medicamento produz uma patologia que não existia.

- Efeito idiossincrásico ou idiosincrasia: sensibilidade a medicamentos herdada dos pais pelos filhos. Está ligada à herança hereditária. Um exemplo é a resposta anormal a medicamentos (sensibilidade baixa ou alta a medicamentos).

+ Deletérios:

- Efeitos tóxicos: geralmente em altas doses.
- Farmacológicos;
- Patológicos
- Genotóxicos: ex. talidomida.

Mas, um medicamento ideal é aquele altamente seletivo, apresentando apenas efeito terapêutico.

Duração da ação (latência da droga)

Depende:

1. Da complexidade do sistema efetor. Quando o maior o número de moléculas envolvidas mais tempo vai levar.

Duração do efeito

Depende

Da duração da ligação droga-receptor (tempo que a droga fica ligada ao receptor) ou;

1.

Ex. Ecotiofato é um anticolinesterásico cuja duração do efeito é de 102 horas. É um colírio usado para tratar os sintomas do glaucoma. Apresenta ligação irreversível com a colinesterase.

2. De fatores farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo e excreção).

Ex. relaxantes de musculatura esquelética (2 classes):

- curares bloqueiam os receptores nicotínicos na placa motora; O efeito dura 30 minutos. Não é metabolizado e demora para ser excretado. Desse modo demora para ser eliminado e seu efeito dura mais. Nesse caso, a duração do efeito é determinada pela excreção. É um antagonista competitivo.

- succinilcolina (nome comercial quelicim) é um relaxante de musculatura esquelética. Constitui-se de duas moléculas de ACh ligadas. Liga-se ao receptor nicotínico da placa, bloqueia por despolarização persistente de membrana. Mesmo que a succinilcolina sai do receptor ele continua bloqueado. É hidrolisado por colinesterases e por esterases de hemácias e por isso seu efeito é mais curto. A duração é determinada pelo metabolismo nesse caso.

São utilizados clinicamente para entubação traqueal.

A aspirina liga-se de forma irreversível e acetila a COX e é rapidamente excretada. Ao final de 4 horas ela já é excretada mas a acetilação da COX persiste. Ou seja, quando o efeito da aspirina ocorre ela não está mais no organismo.

Segunda Aula

Estudo de dois gráficos que são utilizados para caracterizar a droga.

Toda droga ou medicamento é caracterizado por dois parâmetros:

- potência: relacionada a dose.

- eficácia: relacionada ao efeito.

Gráfico Curva Dose-Resposta Gradual

Na abscissa está a dose e a na ordenada a intensidade do efeito.

Efeito quantal: efeito tudo ou nada. Existe a curva dose-resposta quantal.

Escolhe-se uma dose de medicamento que produza o efeito desejado: efeito quantal.

Existe uma droga que produz efeitos quando em doses de mg no sangue. Isso acontece porque é uma molécula muito pequena que precisa se ligar em várias moléculas das células uma vez que não há receptor para essa substância nas células (importante para prova). O álcool etílico não se liga em receptor e sim em estruturas indefinidas. Drogas que não possuem receptor precisam de uma dose elevada, ou seja, sua potência é pequena. Essa curva é utilizada para saber qual a dose que se utiliza na população: seleciona uma amostra e analisa as curvas graduais individuais para construir a curva quantal.

Potência de uma droga: é a escala de doses na qual ela produz efeito. A melhor representação numérica da potencia de uma droga é aquela dose (valor constante para cada droga) que produz metade do efeito máximo (DE50).

Variabilidade: várias doses podem produzir um único efeito.

Gráfico curva dose-efeito quantal ou curva de distribuição de frequências.

Relaciona dose com número de respostas.

Serve para descobrir a DOSE EFETIVA MEDIANA ou DE50 (Que produz o efeito na média da população, ou seja, em 50% da população). É a dose que vai ser lançada no mercado e que foi calculada para indivíduos com 70 kg.

Pode-se calcular a DL50 (dose letal para 50% da população).

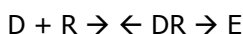
Fornece o índice terapêutico e a janela terapêutica:

Índice terapêutico: mede a periculosidade do medicamento. Quanto maior o valor, menor a periculosidade. Os digitálicos são medicamentos muito perigosos. DOSE TOXICA OU LETAL/DOSE EFETIVA

Janela terapêutica: DOSE TÓXICA 1 – DE80 ou acima de 80. Também indica a segurança do medicamento.

Teoria da ocupação dos receptores (Teoria de Clark, 1907)

A combinação da droga com o receptor para produzir uma resposta farmacológica, é uma reação reversível e governada pela Lei de Ação das Massas. Traduzindo isto para a reação:



A lei da ação das massas estabelece que a velocidade de uma reação química é proporcional à massa ativa de cada reagente. A massa ativa é tomada como aproximadamente semelhante às concentrações da droga presente, em molaridade.

$K_2/K_1 = KD$ constante da velocidade de dissociação do complexo. KD fornece uma medida da afinidade. Entretanto KD é encontrado olhando no gráfico porque ele é numericamente igual à dose que produz metade do efeito máximo.

A descrição matemática da relação entre concentração da droga e número de receptores ocupado é descrita na forma de uma reação reversível (passo 1) entre droga (D) e receptores (R) para produção de efeito E.

Acreditava-se que ocupar 20% dos receptores produziram 20% de efeito.

Hoje sabe-se que não é assim que funciona. O enunciado de Clark não previa a presença do agonista parcial.

Hoje sabe-se que nunca ocupa-se 100% dos receptores para produzir 100% do efeito máximo. O organismo nunca usa 100% dos receptores para produzir efeito máximo. Os receptores que não são utilizados na resposta são os receptores de reserva e não passam de 20% do total. A equação de Clark não previa receptores de reserva.

Atualmente a teoria da ocupação é a seguinte

$D + R \rightarrow$ (afinidade) $\leftarrow DR \rightarrow$ (ativação do receptor se a droga for agonista) $\rightarrow DR$ (mostra eficácia) \rightarrow Mede o efeito. Se a droga não for agonista não há efeito.

Para explicar o agonista parcial (o agonista total e o parcial ocupam 80% dos receptores e produzem efeitos diferentes, o primeiro produz 100% do efeito máximo e o segundo não) criou-se o conceito de 2 conformações de 1 receptor: o agonista completo só se liga ao receptor quando este apresenta-se sob determinada conformação. O antagonista competitivo liga-se quando o receptor está em uma outra conformação. E o agonista parcial liga-se nas duas conformações.

Interações medicamentosas

- **Cumulativa: pode ocorrer com uma única droga.**

+ Uma única droga: o captopril (possui enxofre \rightarrow bom pra isquemia e um pouco tóxico e também causa alergia) usa 3 ou 4 doses por sua duração é menor (4 horas). O ramipril tem duração de 12 horas e se utiliza 1 dose por dia. Após uma semana gera um efeito cumulativo.

- **Sinérgica (sinergismo entre drogas):** o efeito das drogas é na mesma direção. O efeito de duas drogas combinadas em que uma droga tem a mesma direção do efeito da outra. Antagonismo é quando uma droga elimina a outra.

+ Adição: quando o efeito das duas drogas é a simples soma de quando elas são dadas separadas. É uma adição dos efeitos de cada uma das drogas obtidos quando as drogas são administradas separadas.

+ Potenciação: duas drogas diferentes cujo efeito combinado é potenciado enormemente como se o efeito fosse multiplicado. Toda droga que possui efeito central (estimulante ou depressora) potencializa o efeito do álcool.

Inibidores da ECA com vasodilatadores devem ser administrados com cuidado porque seus efeitos são potencializados quando dados concomitantemente e por isso já existem remédios prontos para essa finalidade.

- **Antagonismo entre drogas:**

+ Química: drogas são dadas combinadas e uma reage com a outra de modo que o efeito da droga é neutralizado ou perdido. Ácido clorídrico e Leite de Magnésio.

+ Farmacocinético:

+ Fisiológico (importante para prova): antagonismo entre dois agonistas cujos efeitos são opostos e se anulam. Ex. quando um indivíduo encontra-se em choque anafilático administra-se adrenalina (broncodilatadora e aumenta PA). Também o que ocorre entre bradicinina e angiotensina II. Não é mais conceituado como aquele que ocorre em dois receptores diferentes por causa da relação entre benzodiazepínicos e flumazenil que atuam em mesmo receptor e produzem ações distintas.

+ Não competitivo: atua longe do receptor. Bloqueia alguma estrutura do sistema receptor. Ex. bloqueadores de canais iônicos. Ele mexe somente com o efeito. Não modifica a afinidade do agonista para com o receptor, ou seja, mas diminui o efeito máximo.

+ Competitivo (importante para prova): atua no nível do receptor e é chamado de farmacológico: ocorre entre um agonista e um antagonista do mesmo receptor. Impede a ação e resposta do agonista.

- Reversível: não modifica o efeito máximo produzido pelo agonista. Mas diminui a afinidade do agonista pelo receptor, ou seja, aumenta KD. Precisa de mais dose quando o antagonista estiver presente.

- Irreversível: possui um comportamento bifásico. Em doses pequenas se comporta como o antagonista competitivo reversível e em doses maiores se comporta como o antagonista não competitivo. Nada retira o antagonista irreversível do receptor, não adianta aumentar quantidade de agonista, e o efeito máximo continua sendo obtido porque utilizam-se os receptores de reserva. Após a adição de mais antagonista, receptores do agonista estão bloqueados e altera-se então a afinidade.