

Faculdade de Imperatriz FACIMP



Disciplina: Farmacologia
Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro
5º Período de Farmácia e Bioquímica
1º Semestre de 2007

Prof. Dr. Paulo Roberto

1

FARMACODINÂMICA

- **Consiste no estudo de ações e efeitos de fármacos e seus mecanismos de ação no organismo.**
- **Ação: série de alterações bioquímicas ou fisiológicas que modificam as funções celulares.**
- ✓ **Ações farmacológicas: relacionam-se à eficácia dos medicamentos e ao surgimento de reações adversas:**
 - **Ações específicas: quando combatem diretamente a causa das doenças – Ex: antibióticos;**
 - **Inespecíficas: quando somente aliviam as manifestações clínicas – Ex: analgésicos**
- ✓ **Efeito ou resposta é a consequência da ação, clinicamente observável ou mensurável.**

Prof. Dr. Paulo Roberto

2

DROGAS

- ☐ Alteram a taxa em que se processam as atividades do organismo;
- ☐ Não criam funções;
- ☐ Modulam funções fisiológicas intrínsecas.
- **Mecanismos de ação:** descrição de processos moleculares que permitem a atuação do fármaco.
- **Sítio de ação ou biofase:** local de atuação de determinado fármaco.
- ✓ **Localização:** pode ser extracelular, intracelular ou na superfície da membrana celular.
- ✓ **Receptor:** elemento orgânico macromolecular que pode ser representados por proteínas estruturais, enzimas ou ácidos nucleicos.

Prof. Dr. Paulo Roberto

3

- **Com base em dados experimentais, alguns autores calcularam que existe cerca de 10^6 a 10^7 receptores por célula em nosso organismo.**
- **O receptor existe em 2 estados conformacionais: ativo e inativo, independentemente do fármaco estar ligado a ele.**
- **Os fármacos atuam ou como agonistas ou como antagonistas, de acordo com sua afinidade relativa por uma ou outra conformação.**
- **A capacidade do fármaco de adaptar-se ao receptor depende das características estruturais, configuracionais e conformacionais de ambos, fármaco e receptor.**

Prof. Dr. Paulo Roberto

4

RECEPTORES – Teorias da Ação de Fármacos

- Paul Ehrlich (1878):
 - ✓ Coloração em peças histológicas são decorrentes de interação química de dois compostos.
- A. J. Clark – Gaddum (1926): Teoria da ocupação
 - ✓ A intensidade do efeito farmacológico é diretamente proporcional ao número de receptores ocupados.
 - ✓ Nem sempre se aplica, pois certos fármacos não geram resposta máxima por mais que se eleve a concentração.



- ✓ Ariens (1954) – Afinidade e atividade intrínseca.
- ✓ Stephenson (1956) – Eficácia.

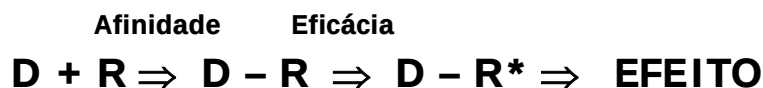
Prof. Dr. Paulo Roberto

5

RECEPTORES



- Atividade intrínseca ou eficácia: medida da capacidade do complexo D – R em produzir o efeito.



Teoria da Velocidade de Paton (1966):

- Um fármaco é eficiente apenas no momento do encontro com seu receptor.
- Não exige a formação de um complexo estável para a ativação do receptor por parte de um fármaco.

Prof. Dr. Paulo Roberto

6

Teoria da Velocidade de Paton (1966):

- Atividade farmacológica é função somente da velocidade de associação e dissociação entre as moléculas do fármaco e os receptores e não da formação do complexo fármaco-receptor.
- Não consegue explicar, ao nível molecular, por que um fármaco atua como agonista e outro, estruturalmente análogo, como antagonista.

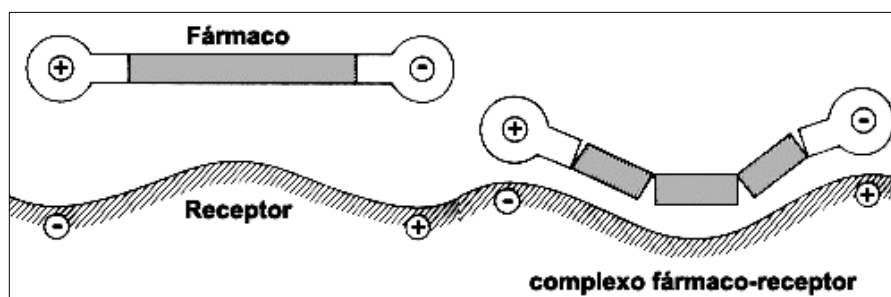
Teoria do Encaixe Induzido

- Baseia-se na idéia de que centro ativo de uma enzima cristalina isolada não precisa ter necessariamente topografia complementar à do substrato, pois adquire tal topografia somente após interagir com o substrato, que lhe induz tal alteração conformacional.

Prof. Dr. Paulo Roberto

7

- A alteração conformacional não se restringe só as proteínas, pois os fármacos, também apresentam estrutura flexível podendo sofrer mudança conformacional ao se aproximarem do local de ação ou do sítio receptor.



Prof. Dr. Paulo Roberto

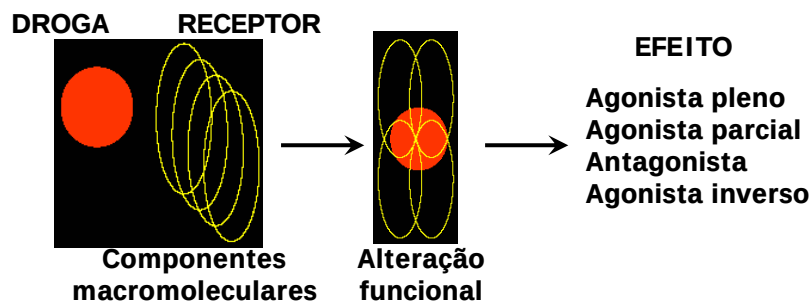
8

Belleau (1964) – Teoria da Perturbação Macromolecular

- **Semelhante à teoria do encaixe induzido;**
- **2 tipos gerais de perturbação que podem ocorrer no complexo:**
 - ✓ **Perturbação conformacional específica (ou ordenamento específico), que condiciona a adsorção de certas moléculas relacionadas com o substrato, este é o caso do agonista;**
 - ✓ **Perturbação conformacional inespecífica (ou desordenamento inespecífico), que pode servir para acomodar outras classes de moléculas estranhas; neste caso trata-se de antagonista.**
 - ✓ **Oferece base físico-química plausível para a explicação dos fenômenos que ocorrem com o receptor ao nível molecular.**

Prof. Dr. Paulo Roberto

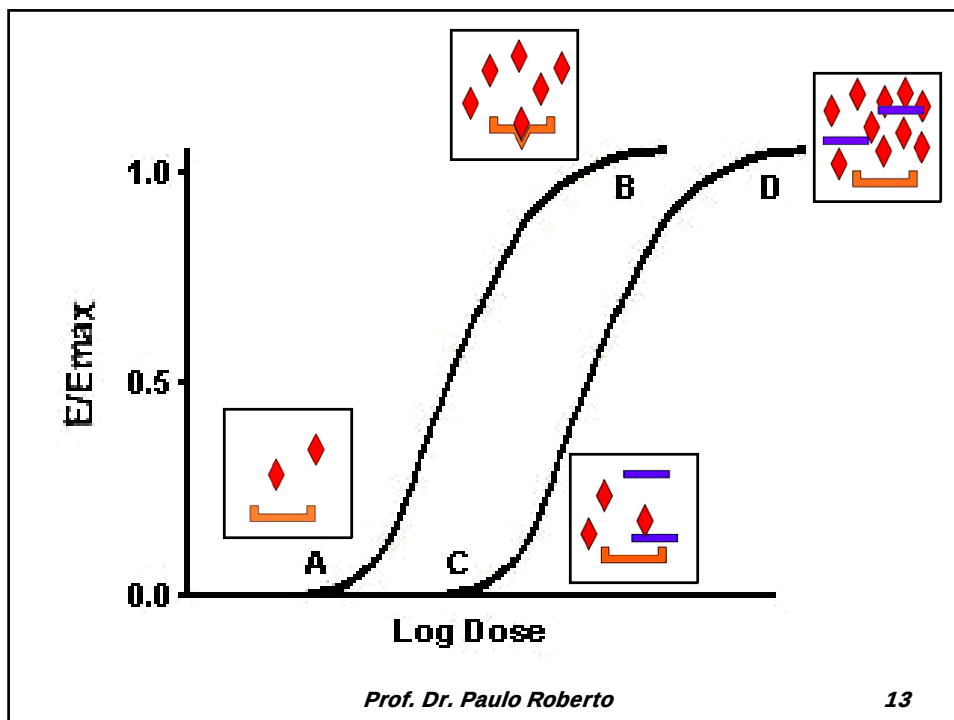
9



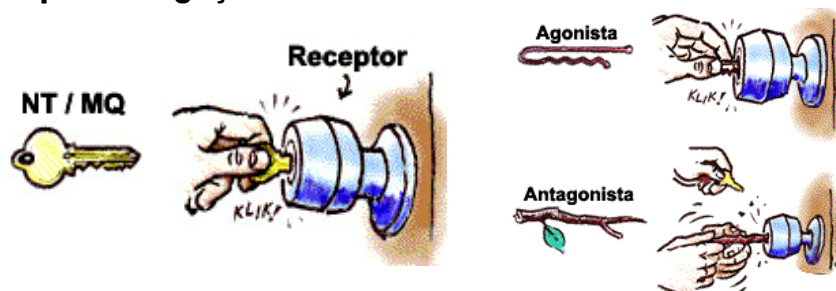
- **Agonista - Substância endógena ou fármaco que interage com um biorreceptor específico, provocando uma resposta fisiológica ou farmacológica, respectivamente, típica do biorreceptor envolvido.**
- **Antagonista - Fármaco ou composto-protótipo que apresenta efeitos fisiológicos ou farmacológicos opostos a um outro.**

Prof. Dr. Paulo Roberto

10



➤ Tipos de ligação.



➤ Ligações fracas.

- ✓ Iônicas, polares, pontes de hidrogênio, transferência de carga, hidrofóbicas, Van der Waals.
- ✓ Efeitos produzidos são reversíveis;
- ✓ Tal ligação é ideal para fármacos que atuem nos receptores de nosso organismo.

Prof. Dr. Paulo Roberto

14

MECANISMOS DE AÇÃO DOS FÁRMACOS

- Ativação enzimática;
- Inibição de enzimas;
- Supressão da função gênica;
- Antagonismo metabólico;
- Quelação;
- Modificação da permeabilidade das membranas biológicas;
- Ação inespecífica.

Prof. Dr. Paulo Roberto

17

Ativação de Enzimas

- Os fármacos que podem fornecer íons que podem:
 - (a) interagir com um inibidor da enzima e assim impedir que este a inative;
 - (b) interagir diretamente com a enzima e alterar-lhe a conformação e a carga no sentido de ativá-la.

Inibição de Enzimas

- reversível ou irreversível, dependendo do alvo que se quer alcançar (fisiológico ou estranho).
- 2 tipos inibição: competitiva e não-competitiva.

Prof. Dr. Paulo Roberto

18

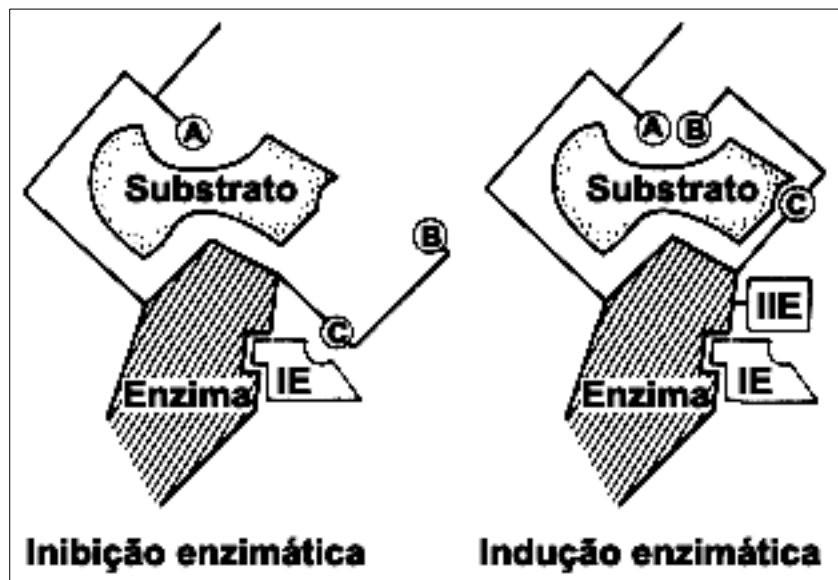
- ✓ **Inibição competitiva:** o fármaco compete com o substrato pelo mesmo sítio da enzima com a qual se combina reversivelmente.
- ✓ **Inibição não-competitiva,** o fármaco combina-se com a enzima ou com o complexo enzima-substrato com igual facilidade, mas num sítio diferente daquele ao qual o substrato é atraído.

Inibição Alostérica

- ✓ **Inibidor alostérico** não apresenta semelhança estrutural com o substrato, porque o centro alostérico e o centro catalítico estão situados em porções diferentes da enzima.
- ✓ **Há redução da afinidade da enzima pelo substrato.**

Prof. Dr. Paulo Roberto

19



Prof. Dr. Paulo Roberto

20

- ✓ Exemplos de inibidores: da acetilcolinesterase, da MAO (antidepressivos), da Fosfolipase A2, COX-1 e 2 (antiinflamatórios).

Fármacos Supressores da Função Gênica

- ✓ Os fármacos supressores da função gênica podem atuar como:
 - (a) inibidores da biossíntese dos ácidos nucleicos (pouco usados na terapêutica, devido sua alta toxicidade) – Ex: sulfonamida;
 - (b) inibidores da síntese protéica. Ex: cloranfenicol.

Prof. Dr. Paulo Roberto

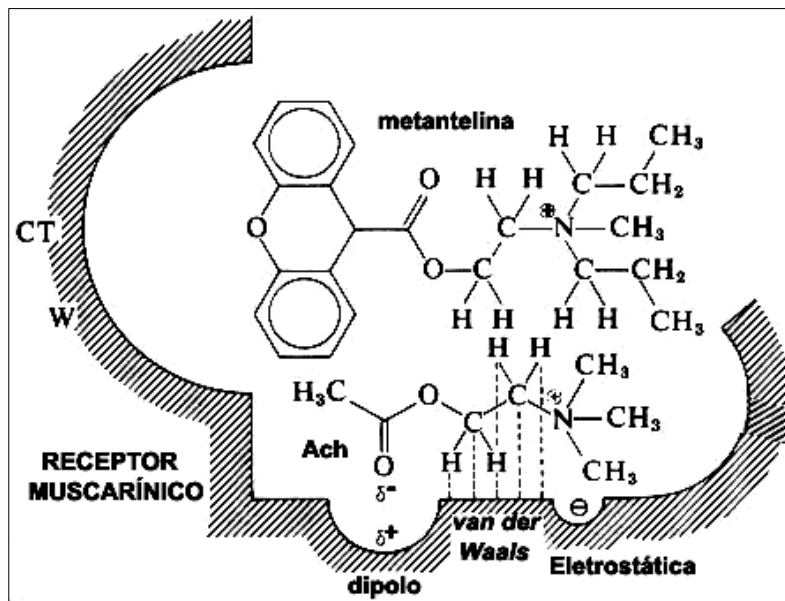
21

Antagonismo

- Ocorre quando o efeito farmacológico de 2 fármacos é menor que o efeito dos fármacos isolados.
- Tipos de antagonismo: farmacológico, fisiológico, funcional, metabólico e químico.
- ✓ Antagonismo Farmacológico:
 - Ocorre entre o agonista e seu antagonista, onde este último reduz ou impede o efeito do causado pelo primeiro (a nível do receptor).
 - Pode ser competitivo e não competitivo.

Prof. Dr. Paulo Roberto

22



Prof. Dr. Paulo Roberto

23

Antagonismo Fisiológico

- Ocorre entre 02 fármacos agonistas que tenham efeitos farmacológicos opostos que se equilibram, e por isso, são denominados antagonistas verdadeiros.
- Ex: Insulina X Glucagon.

Antagonismo Funcional

- Ocorre entre 02 fármacos agonistas que atuam sobre o mesmo sistema enzimático, mas em sentidos opostos no desencadeamento de uma dada resposta celular.
- Histamina e Isoprenalina (no músculo liso dos brônquios).

Prof. Dr. Paulo Roberto

24

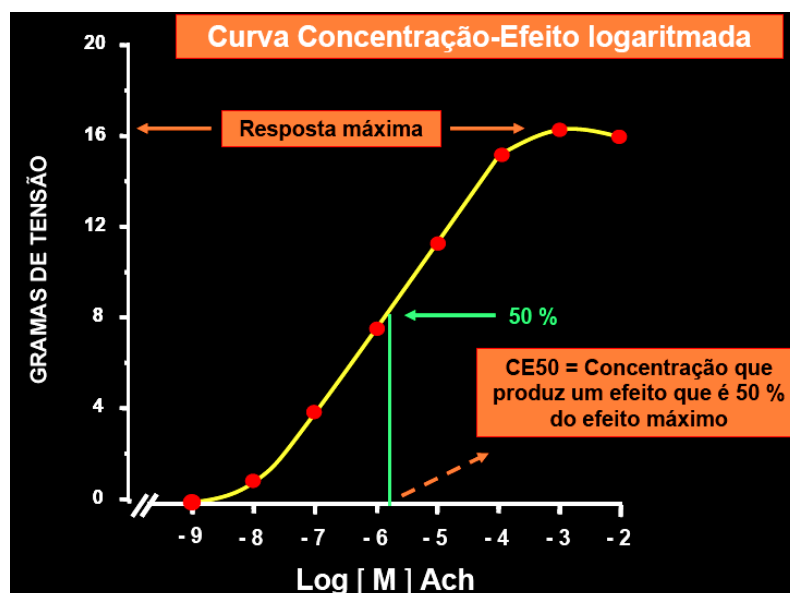
Antagonismo Metabólico

- O antagonista é um análogo estrutural do metabólito normal da célula;
- Inibe a ação do metabólito normal competindo pelo mesmo receptor celular.
- Tipos:
 - ✓ Antimetabólitos Clássicos: apresentam semelhança estrutural com os metabólitos normais. Ex: alopurinol e metotrexato.
 - ✓ Antimetabólitos Não Clássicos: apresentam remota semelhança estrutural com os metabólitos normais. Ex: metildopa antagonista da levodopa.

Ação inespecífica de fármacos

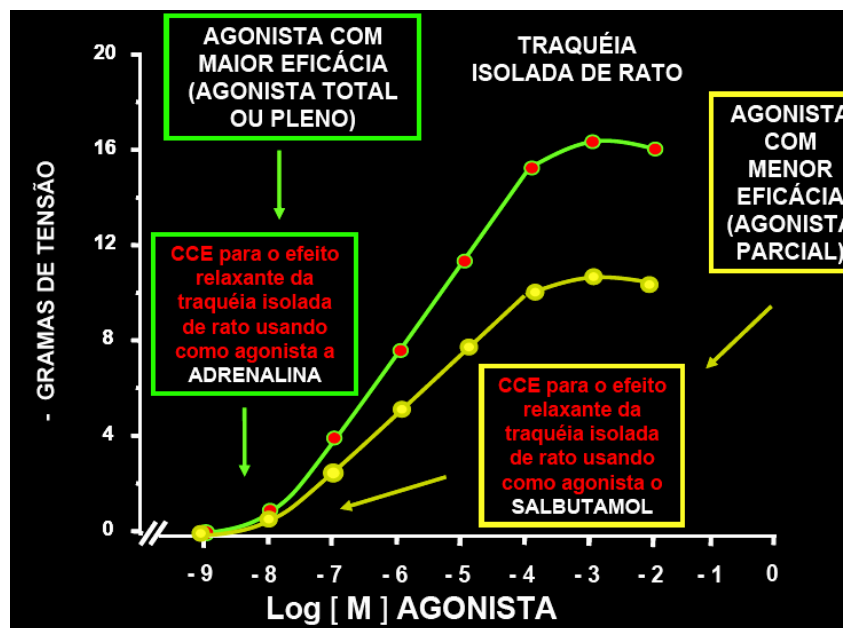
Prof. Dr. Paulo Roberto

25



Prof. Dr. Paulo Roberto

26



Prof. Dr. Paulo Roberto

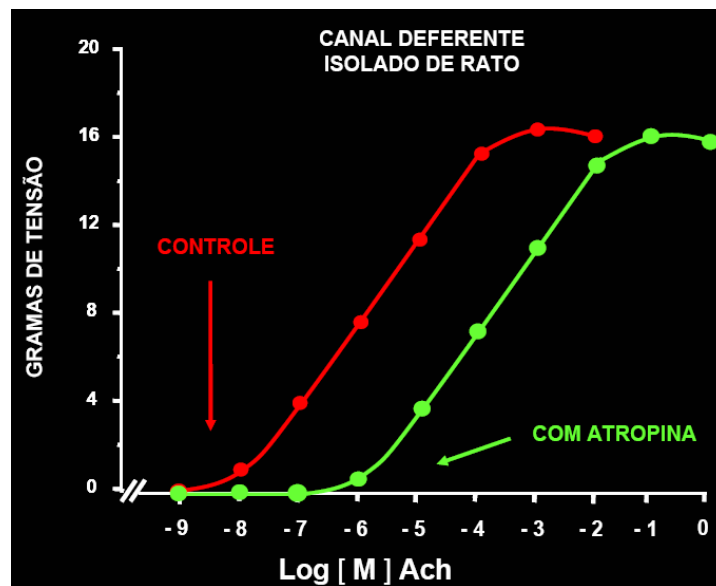
27

Antagonismo competitivo

- Tipo mais comum e mais importante de antagonismo:
- ✓ na presença do antagonista, a curva log-concentração-efeito do agonista é desviada para a direita.
- ✓ não há alteração da sua inclinação
- ✓ a relação da dose aumenta de modo linear com a concentração do antagonista, a inclinação desta linha é uma medida da afinidade do antagonista pelo receptor.

Prof. Dr. Paulo Roberto

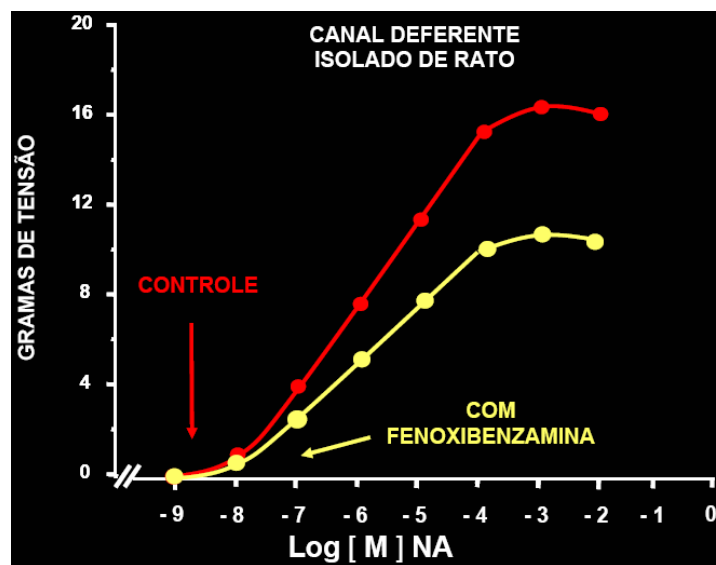
28



Prof. Dr. Paulo Roberto

29

Antagonismo não competitivo



Prof. Dr. Paulo Roberto

30