



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA
DISCIPLINA DE FARMACOLOGIA

FARMACODINÂMICA

PROF. DR. RICARDO DE ARAÚJO MARQUES
2024.2

OBJETIVOS DA AULA

- DEFINIR FARMACODINÂMICA
- DESCREVER OS PROCESSOS E ETAPAS ENVOLVIDAS NA INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR
- APRESENTAR AS PRINCIPAIS VIAS DE TRANSDUÇÃO DE SINAL E SUAS CARACTERÍSTICAS
- DISCUTIR AS RELAÇÕES DOSE-RESPOSTA DOS FÁRMACOS
- CLASSIFICAR OS FÁRMACOS DE ACORDO COM SUAS ATIVIDADES INTRÍNSECAS
- RELACIONAR A SEGURANÇA DE UM FÁRMACO COM SEU ÍNDICE TERAPÊUTICO

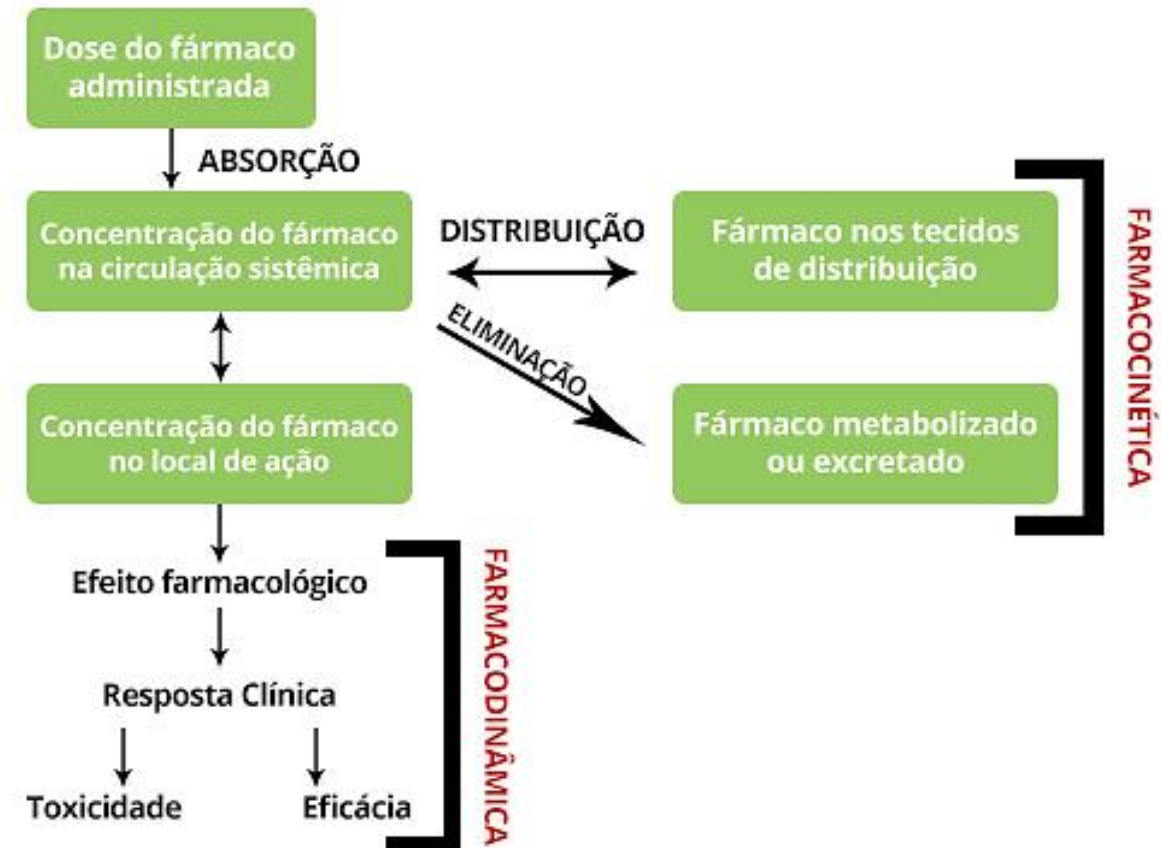
ROTEIRO DA AULA

- I. INTRODUÇÃO A FARMACODINÂMICA**
- II. TRANSDUÇÃO DE SINAL**
- III. MODELOS DE INTERAÇÃO ENTRE FÁRMACO E RECEPTOR**
- IV. RELAÇÕES DOSE-RESPOSTA**
- V. AGONISTAS**
- VI. ANTAGONISTAS**
- VII. RELAÇÕES DOSE-RESPOSTA QUANTAIS**

I INTRODUÇÃO A FARMACODINÂMICA

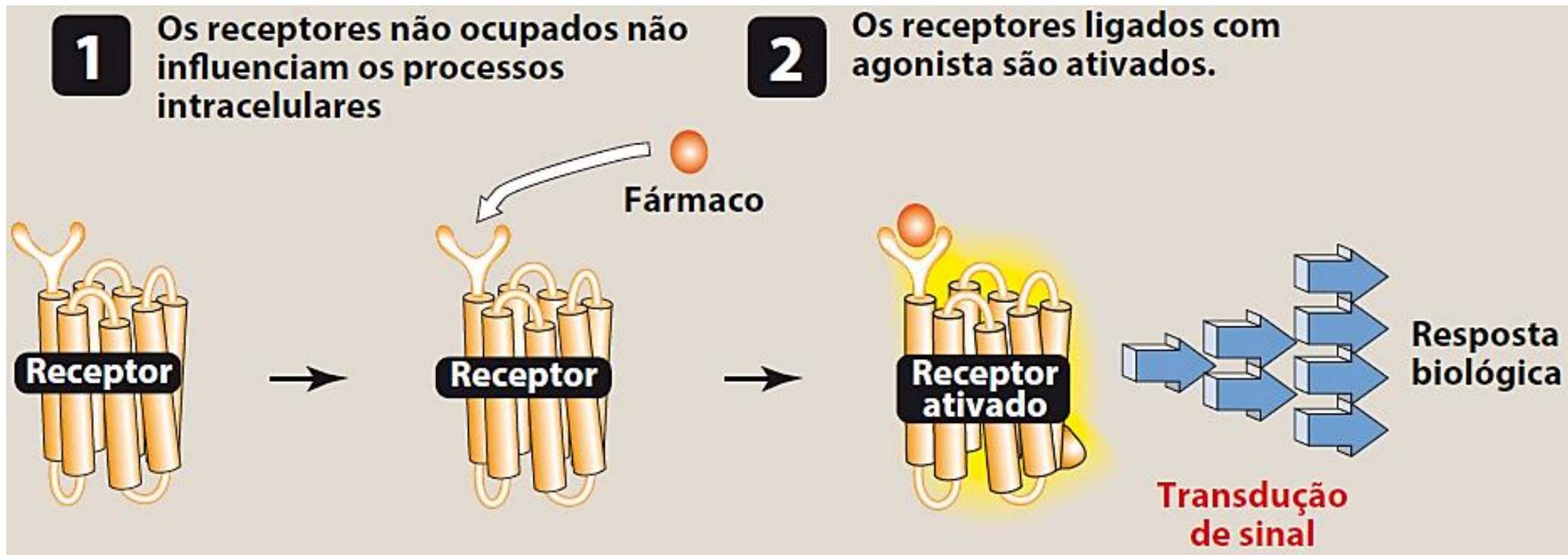
- A FARMACODINÂMICA DESCREVE AS AÇÕES DOS FÁRMACOS NO ORGANISMO
- TAMBÉM DESCREVE A INFLUÊNCIA DE SUAS CONCENTRAÇÕES NA MAGNITUDE DAS RESPOSTAS
- A MAIORIA DOS FÁRMACOS EXERCE OS SEUS EFEITOS INTERAGINDO COM ALVOS (RECEPTORES)
- ESTES PODEM ESTAR PRESENTES NA SUPERFÍCIE OU NO INTERIOR DA CÉLULA

FARMACOCINÉTICA X FARMACODINÂMICA



II TRANSDUÇÃO DE SINAL

- A LIGAÇÃO DE UM AGONISTA AO RECEPTOR INICIA A RESPOSTA BIOLÓGICA
- AGONISTA É UMA MOLÉCULA QUE SE FIXA A UM RECEPTOR E PRODUZ UMA RESPOSTA MENSURÁVEL

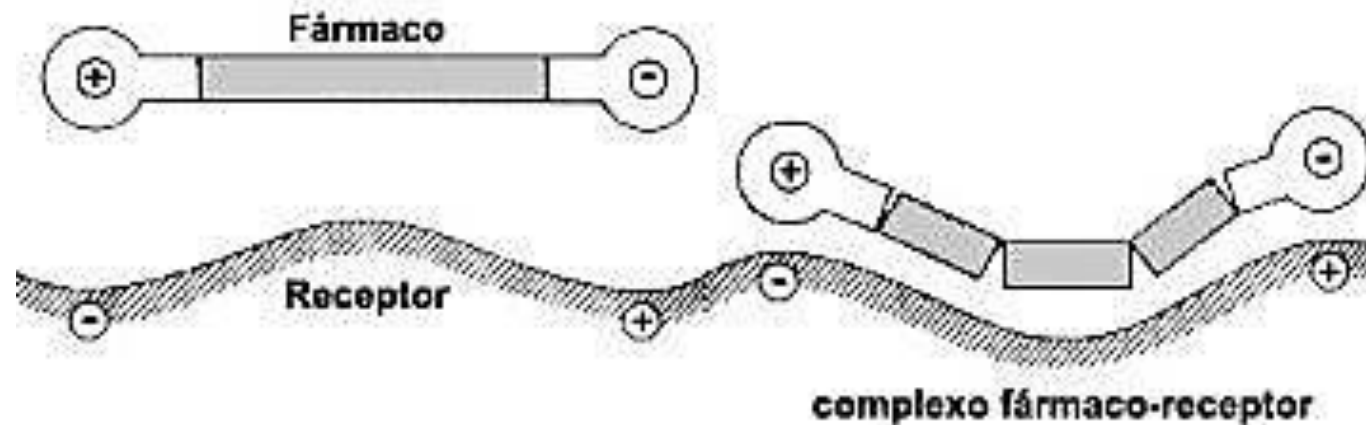


II.I O COMPLEXO FÁRMACO-RECEPTOR

- A INTENSIDADE DA RESPOSTA GERALMENTE É PROPORCIONAL AO NÚMERO DE COMPLEXOS FÁRMACO-RECEPTOR (FR)

Fármaco + Receptor \rightleftharpoons Complexo fármaco-receptor \rightarrow Efeito biológico

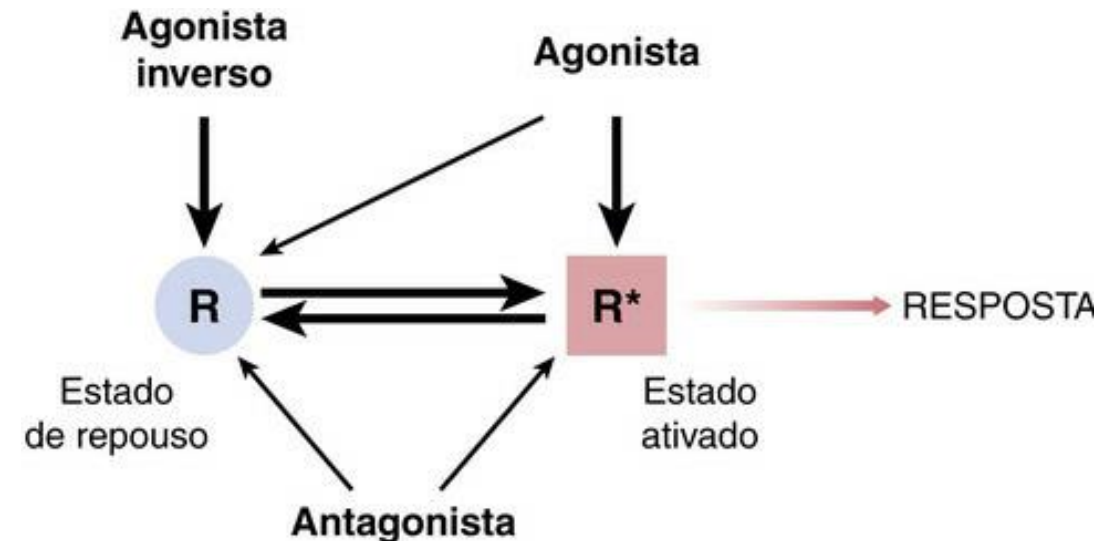
- AS INTERAÇÕES SÃO INFLUENCIADAS PELA ESTEREOQUÍMICA, CARGA E POLARIDADE DO LIGANTES



- SÃO CARACTERIZADAS PELA ALTA ESPECIFICIDADE (ESTRUTURALMENTE ESPECÍFICOS)

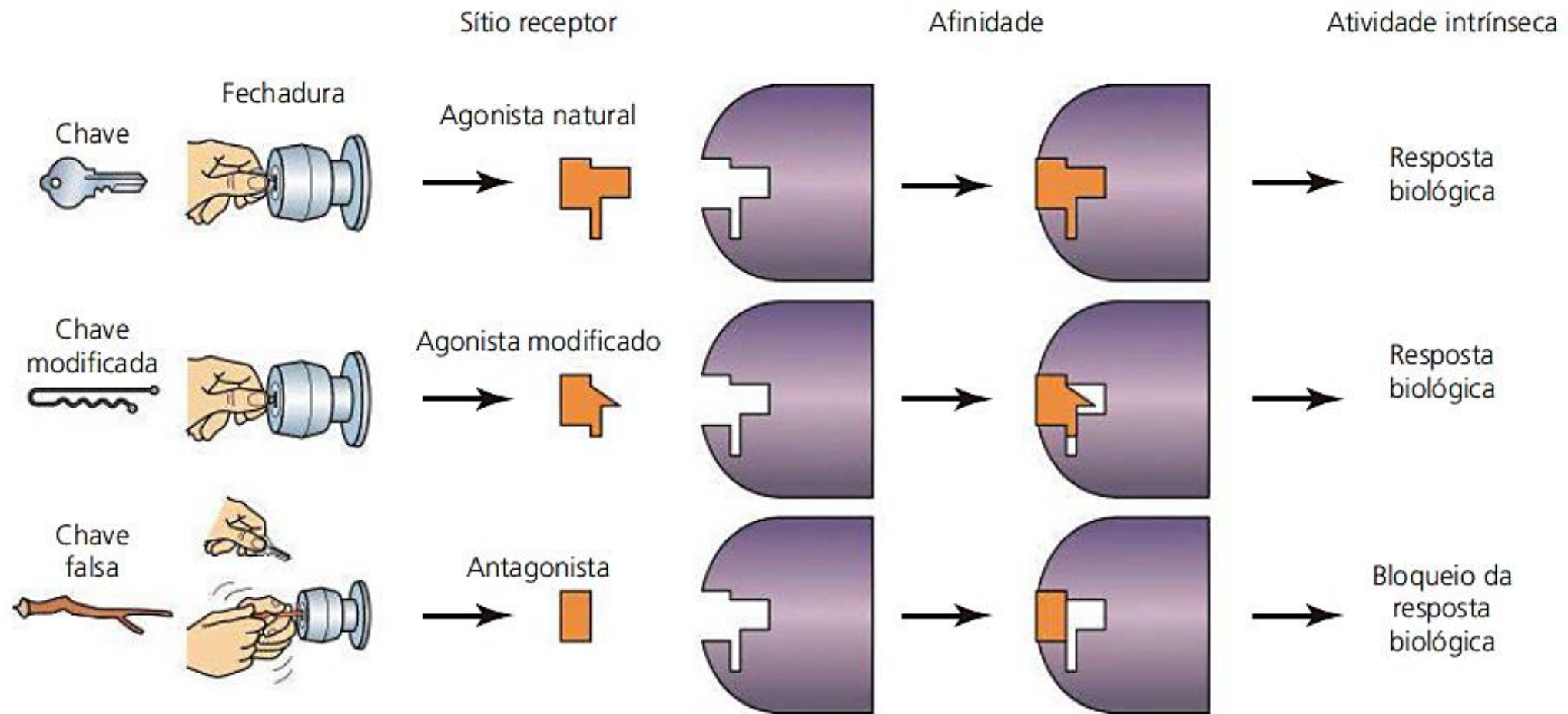
II.II ESTADO DOS RECEPTORES

- OS RECEPTORES EXISTEM EM PELO MENOS DOIS ESTADOS: INATIVO (R) E ATIVO (R*)
- RECEPTORES SÃO ATIVOS MESMO NA AUSÊNCIA DE UM LIGANTE (ATIVIDADE CONSTITUTIVA)
- AS FORMAS ESTÃO EM EQUILÍBRIO ENTRE SI (FORMA R PREDOMINA)
- OS AGONISTAS DESLOCAM O EQUILÍBRIO DE R PARA R* (EFEITO BIOLÓGICO)
- ANTAGONISTAS NÃO ALTERAM A FRAÇÃO R*
- AGONISTAS INVERSOS REDUZEM A FRAÇÃO R*



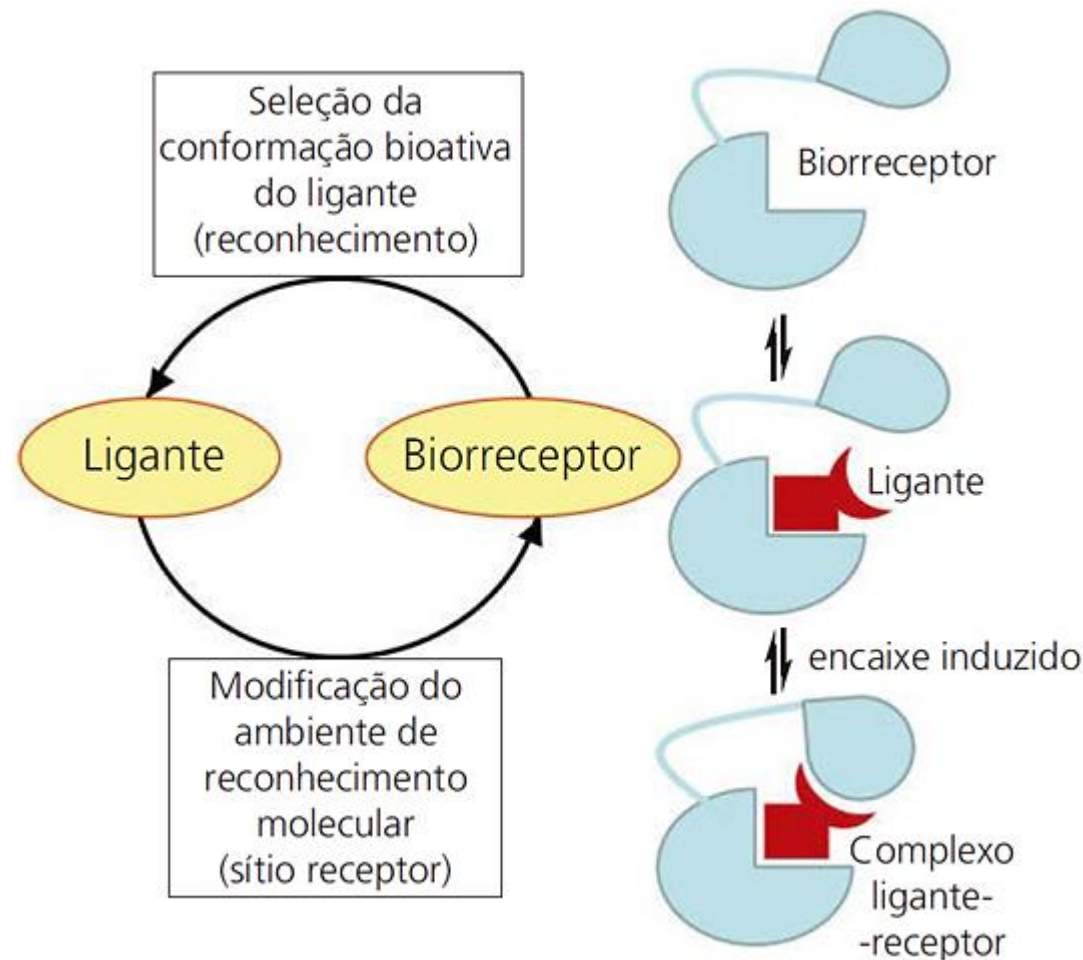
III MODELOS DE INTERAÇÃO ENTRE FÁRMACO E RECEPTOR

III.I O MODELO CHAVE-FECHADURA

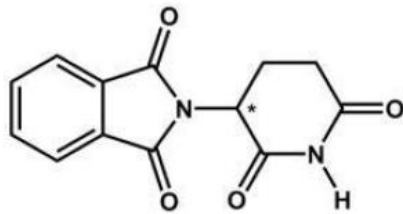


III.II O MODELO DO ENCAIXE INDUZIDO

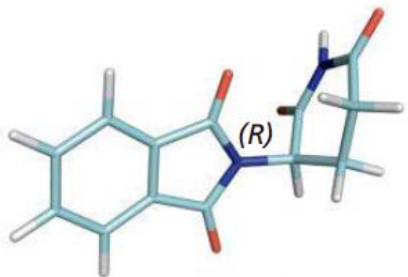
- PROPÕE O ACOMODAMENTO CONFORMACIONAL RECÍPROCO NO SÍTIO DE INTERAÇÃO



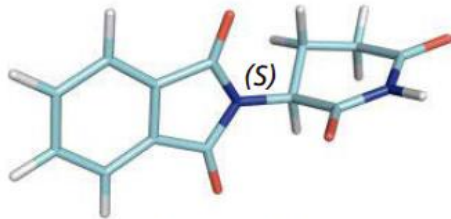
INFLUÊNCIA DA CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA NA INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR



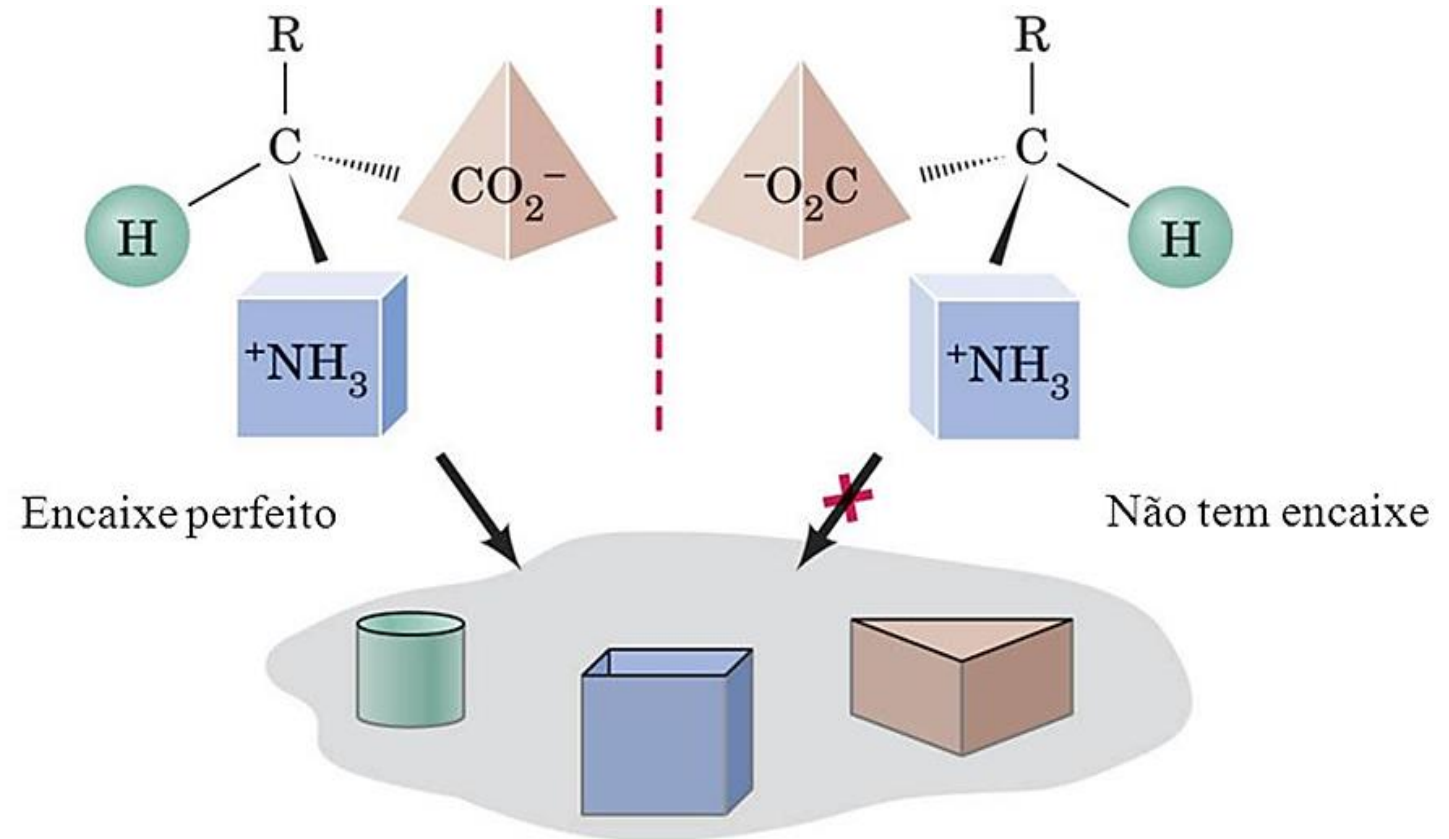
TALIDOMIDA



Sedativo/hipnótico

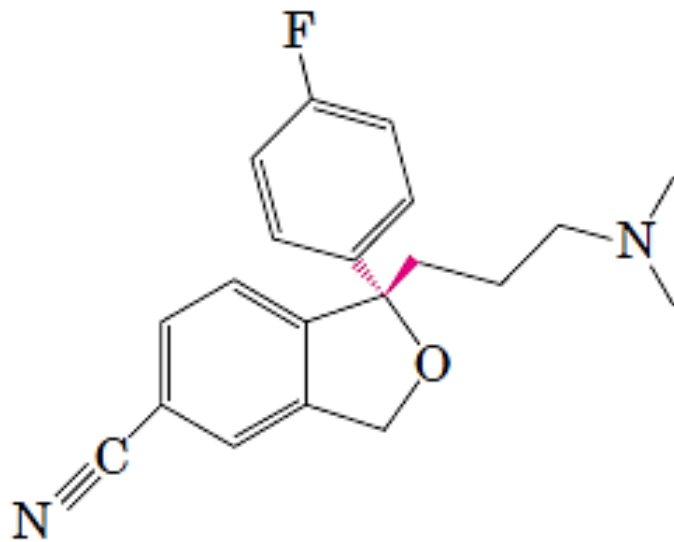


Teratogênico

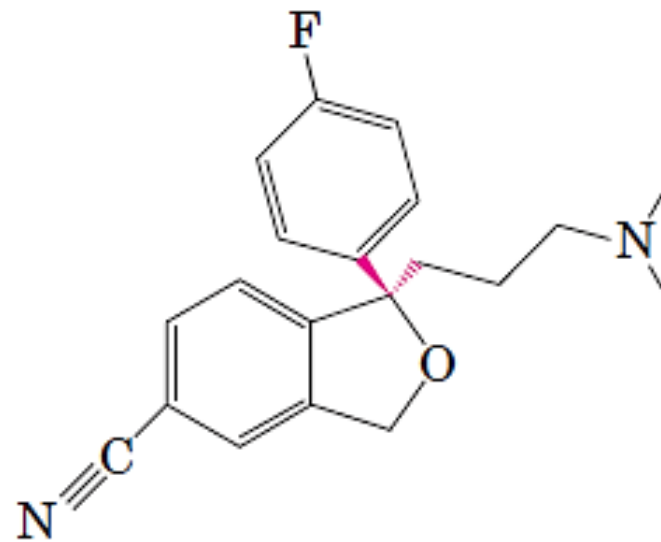


INFLUÊNCIA DA CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA NA INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR

- CITALOPRAM É UM ANTIDEPRESSIVO INIBIDOR SELETIVO DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA



(S)-Citalopram
(terapeuticamente ativo)



(R)-Citalopram
(terapeuticamente inativo)



50% (R) + 50% (S)

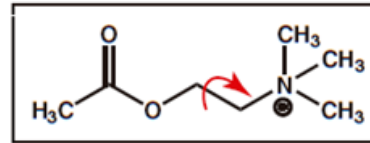


100% (S)

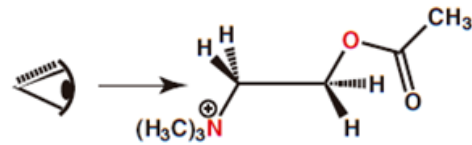
INFLUÊNCIA DA CONFORMAÇÃO NA INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR



Amanita muscaria



ACETILCOLINA



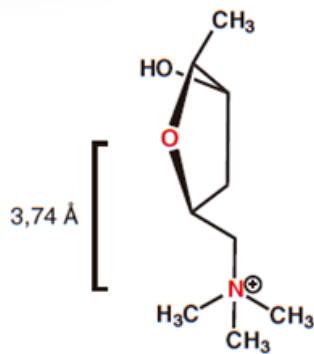
Confôrmero antiperiplanar



Confôrmero sinclinal



Nicotiana tabacum



Muscarina

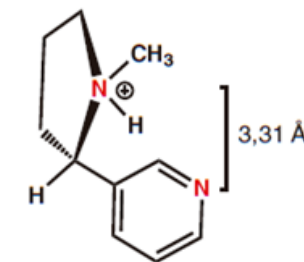
Ligante seletivo dos
receptores muscarínicos



Receptores muscarínicos



Receptores nicotínicos



Nicotina

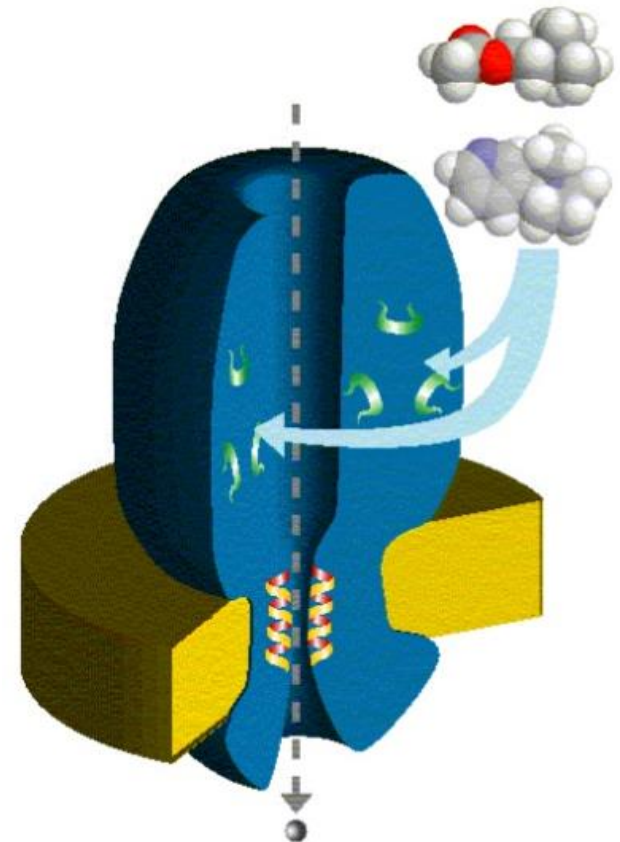
Ligante seletivo dos
receptores nicotínicos

III.III PRINCIPAIS FAMÍLIAS DE RECEPTORES

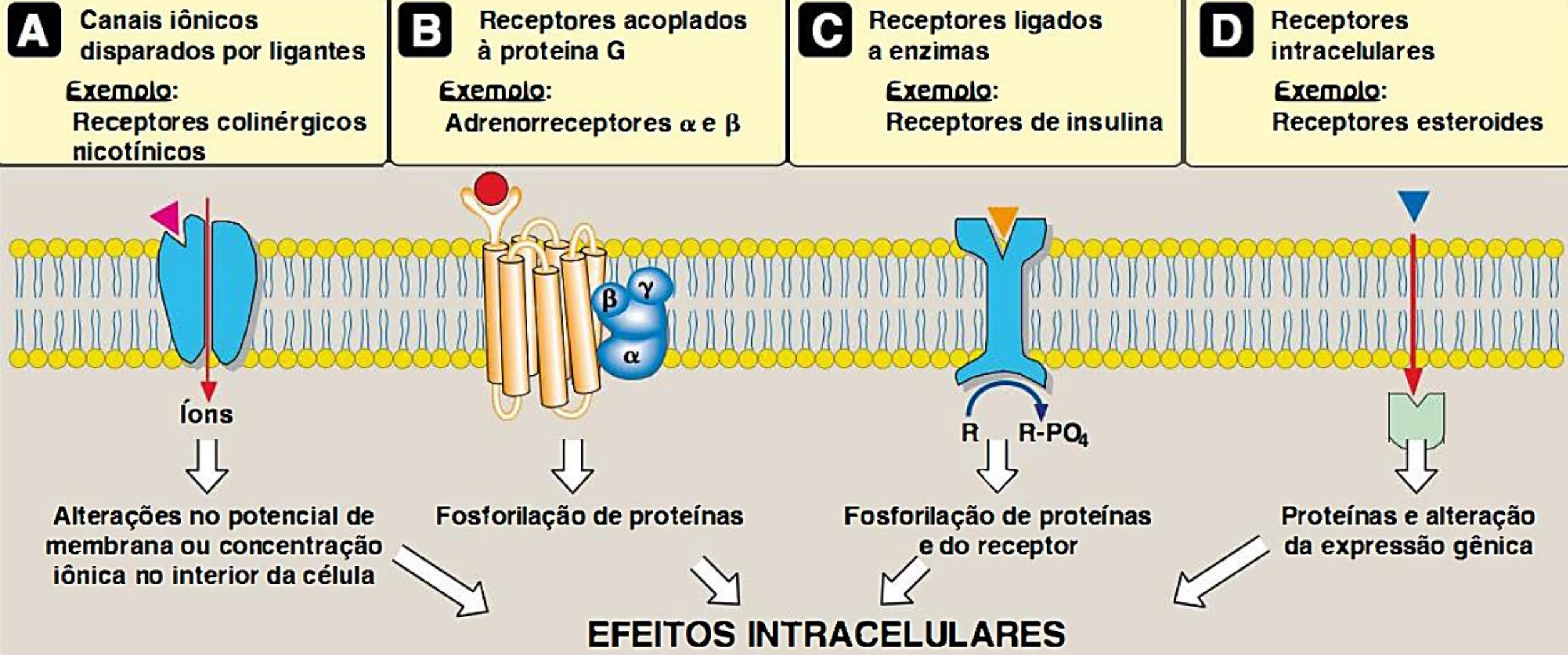
- A FARMACOLOGIA DEFINE O RECEPTOR COMO QUALQUER MOLÉCULA BIOLÓGICA A QUAL UM FÁRMACO SE FIXA E PRODUZ UMA RESPOSTA MENSURÁVEL

QUAIS SÃO OS ALVOS?

- ENZIMAS
- ÁCIDOS NUCLEICOS
- PROTEÍNAS ESTRUTURAIS
- RECEPTORES DE SINAIS EXTRACELULARES



MECANISMOS DE SINALIZAÇÃO TRANSMEMBRANA



III.IV ETAPAS RELEVANTES DA INTERAÇÃO FÁRMACO RECEPTOR

afinidade



ocupação do receptor

Tendência do fármaco em se ligar ao receptor

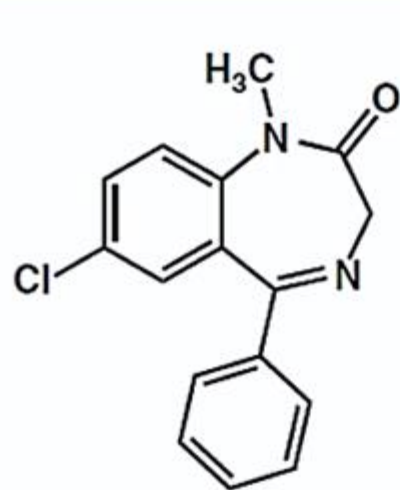
eficácia



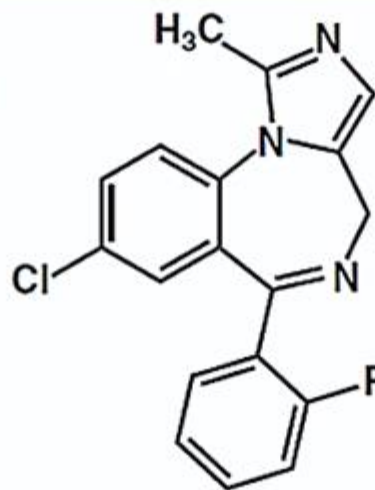
ativação do receptor

Tendência do fármaco em ativar o receptor,
uma vez ligado

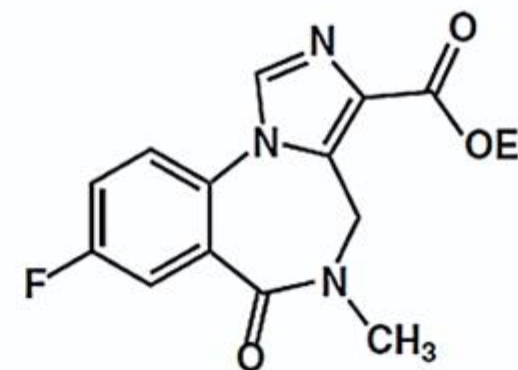
AFINIDADE E ATIVIDADE INTRÍNSECA DE LIGANTES DOS RECEPTORES BENZODIAZEPÍNICOS



diazepam



midazolam



flumazenil

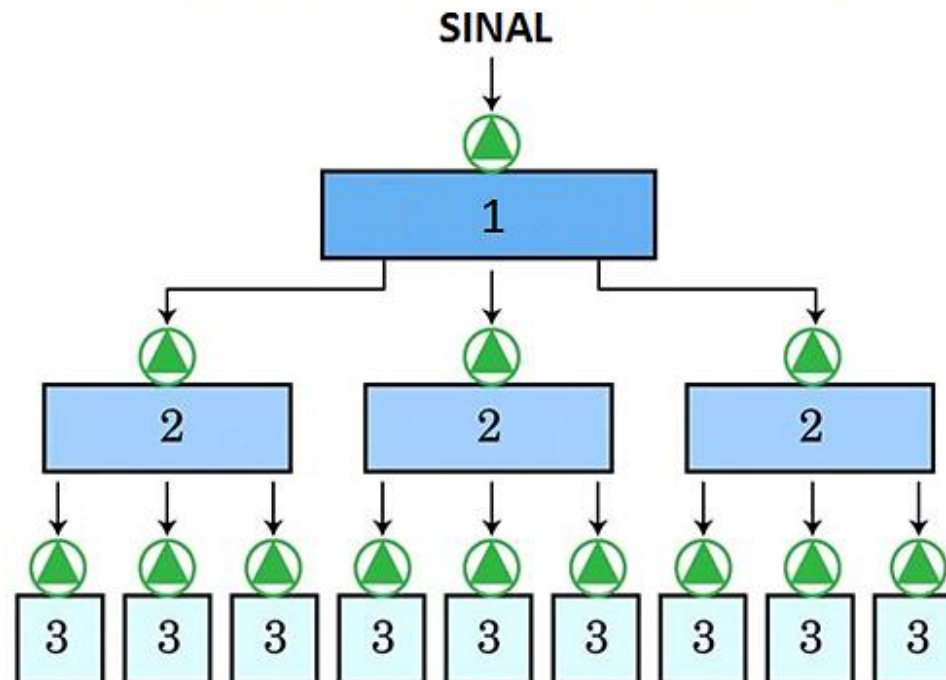
SUBSTÂNCIA	AFINIDADE DO LIGANTE ENSAIO DE "BINDING", K_i (nM)	ATIVIDADE INTRÍNSECA DO LIGANTE
diazepam	11,0	Agonista
midazolam	3,1	Agonista
flumazenil	1,4	Antagonista

III.V CARACTERÍSTICAS DA TRANSDUÇÃO DE SINAL

- A TRANSDUÇÃO DE SINAIS TEM DOIS ASPECTOS IMPORTANTES:

1) A CAPACIDADE DE AMPLIAR SINAIS PEQUENOS

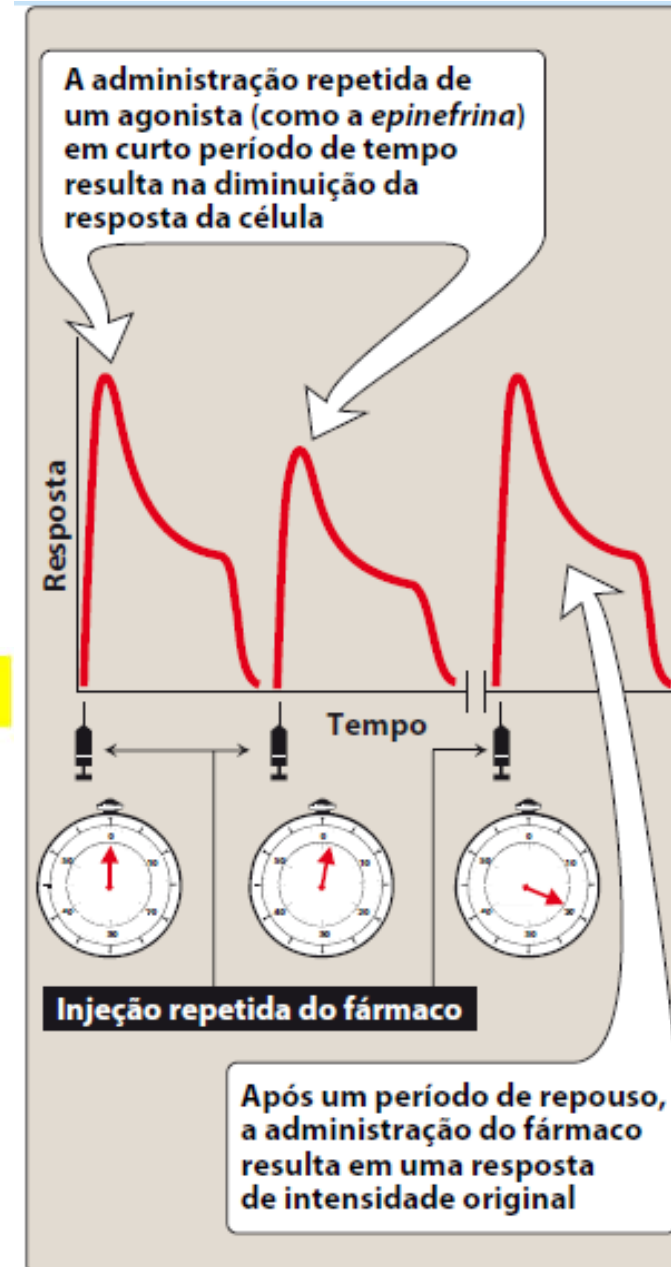
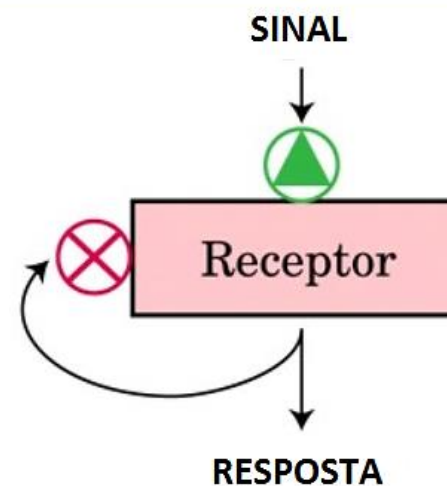
Amplificação do Sinal



2) PROTEGER A CÉLULA CONTRA ESTIMULAÇÃO EXCESSIVA

- QUANDO A ADMINISTRAÇÃO REPETIDA DE UM FÁRMACO RESULTA EM EFEITOS MENORES - **TAQUIFILAXIA**
- MENOR NÚMERO DE RECEPTORES NA SUPERFÍCIE CELULAR
- INATIVAÇÃO DO RECEPTOR VIA FOSFORILAÇÃO

Dessensibilização/Adaptação



IV RELAÇÕES DOSE-RESPOSTA

- **AGONISTA É DEFINIDO COMO UM FÁRMACO QUE PODE SE LIGAR AO RECEPTOR E PROVOCAR UM EFEITO BIOLÓGICO.**
- **A INTENSIDADE DO EFEITO DEPENDE DA CONCENTRAÇÃO DO FÁRMACO NO LOCAL DO RECEPTOR, QUE POR SUA VEZ É DETERMINADA POR:**
 - **DOSE DO FÁRMACO**
 - **CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS**

ABSORÇÃO

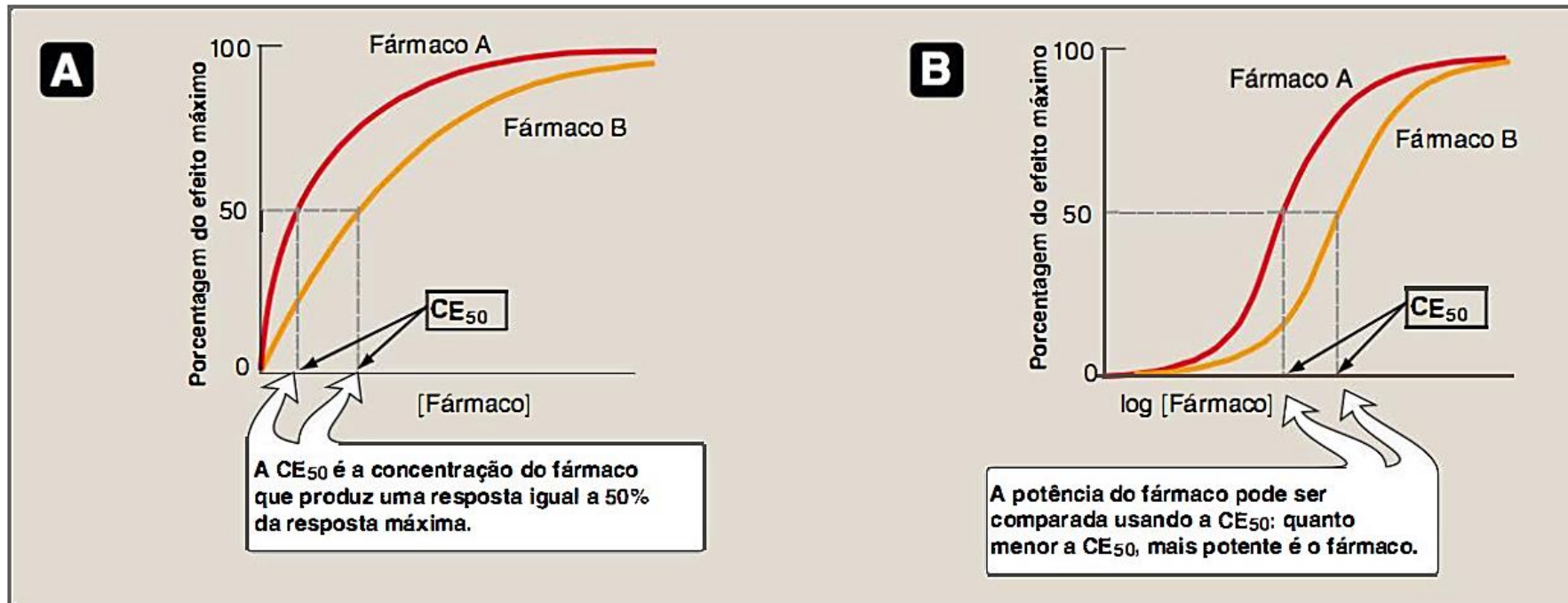
DISTRIBUIÇÃO

METABOLISMO

EXCREÇÃO

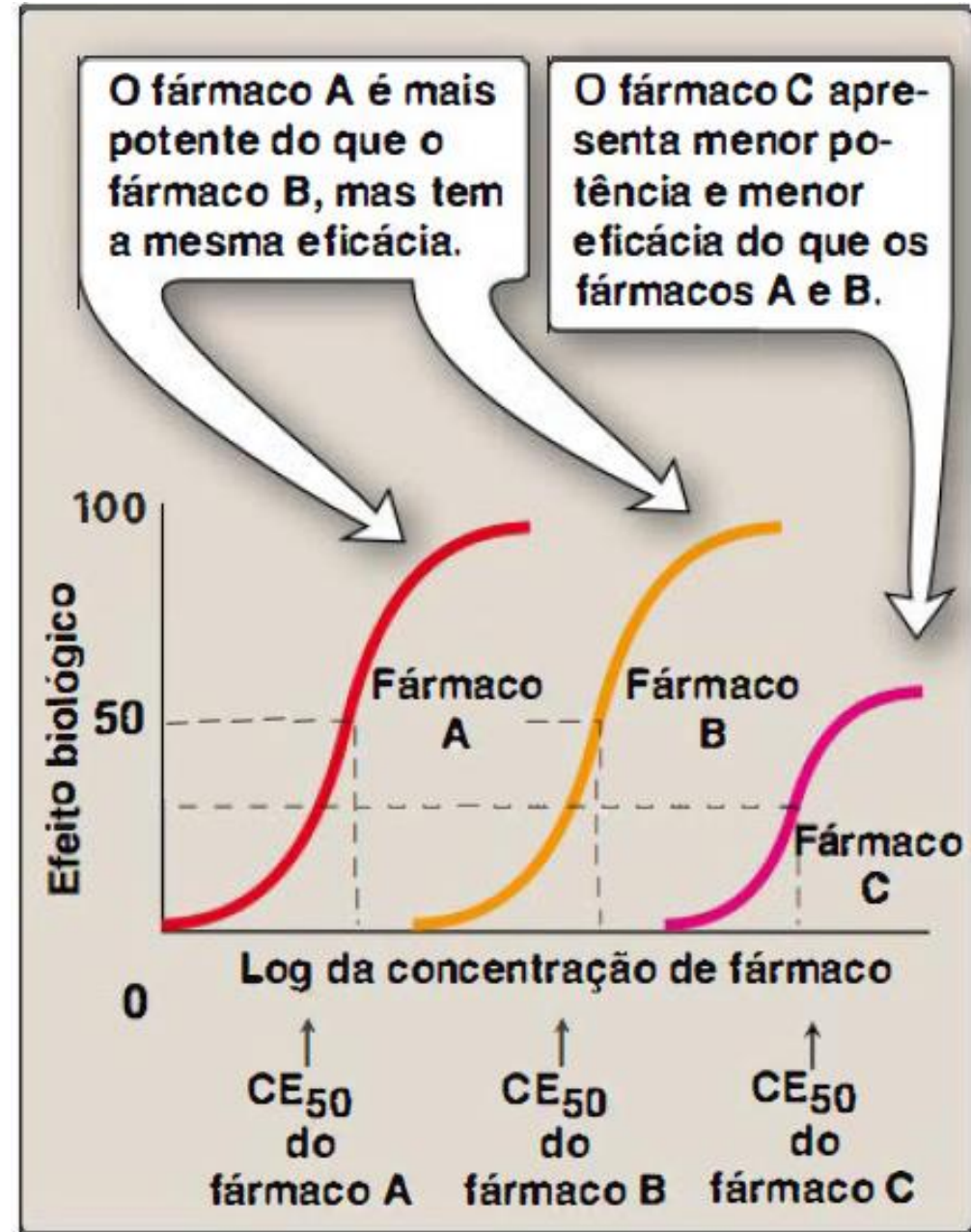
IV.I RELAÇÕES DOSE RESPOSTA GRADUAIS

- A MEDIDA QUE A CONCENTRAÇÃO DE UM FÁRMACO AUMENTA, A INTENSIDADE DE SEU EFEITO FARMACOLÓGICO TAMBÉM AUMENTA
- A POTÊNCIA E EFICÁCIA DE UM FÁRMACO PODEM SER DETERMINADAS NAS CURVAS DE DOSE-RESPOSTA



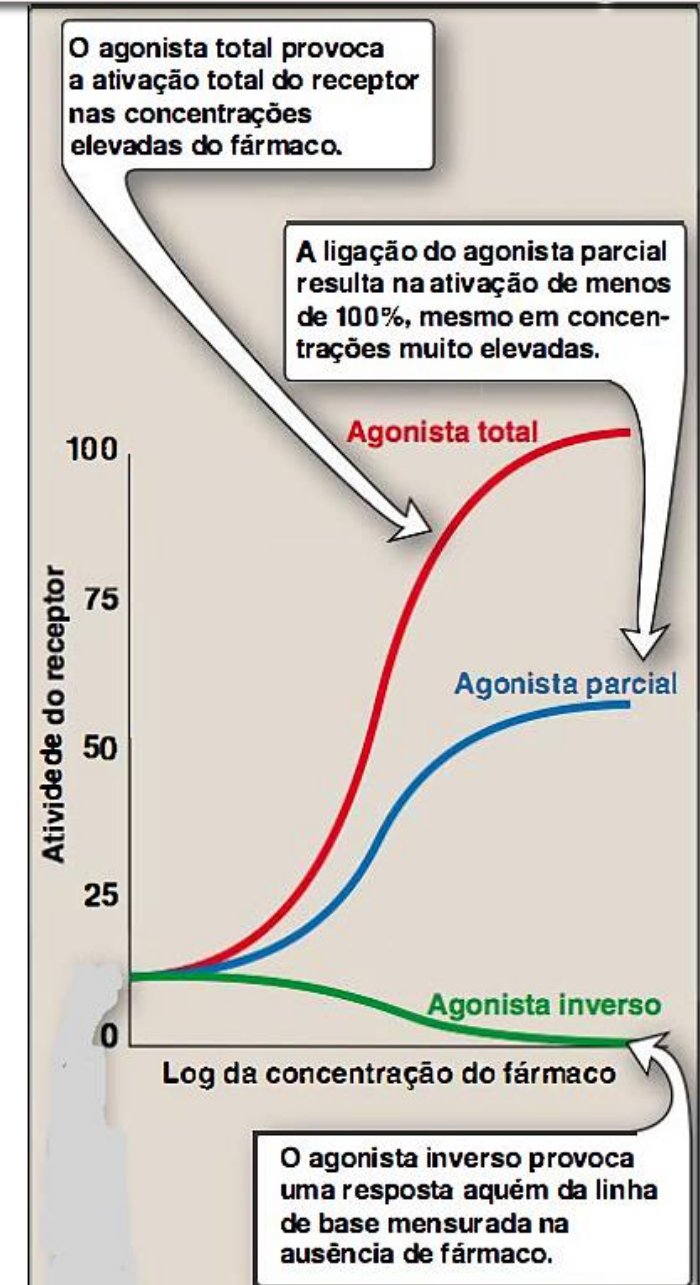
→ RELAÇÕES DOSE RESPOSTA GRADUAIS: EFICÁCIA

- EFICÁCIA É A HABILIDADE DO FÁRMACO DE PROVOCAR A RESPOSTA FARMACOLÓGICA QUANDO INTERAGE COM UM RECEPTOR
- A EFICÁCIA DEPENDE:
 - DO NÚMERO DE COMPLEXOS FÁRMACO-RECEPTOR FORMADOS
 - DA EFICIÊNCIA DO ACOPLAMENTO DESDE A ATIVAÇÃO DO RECEPTOR ATÉ A RESPOSTA CELULAR



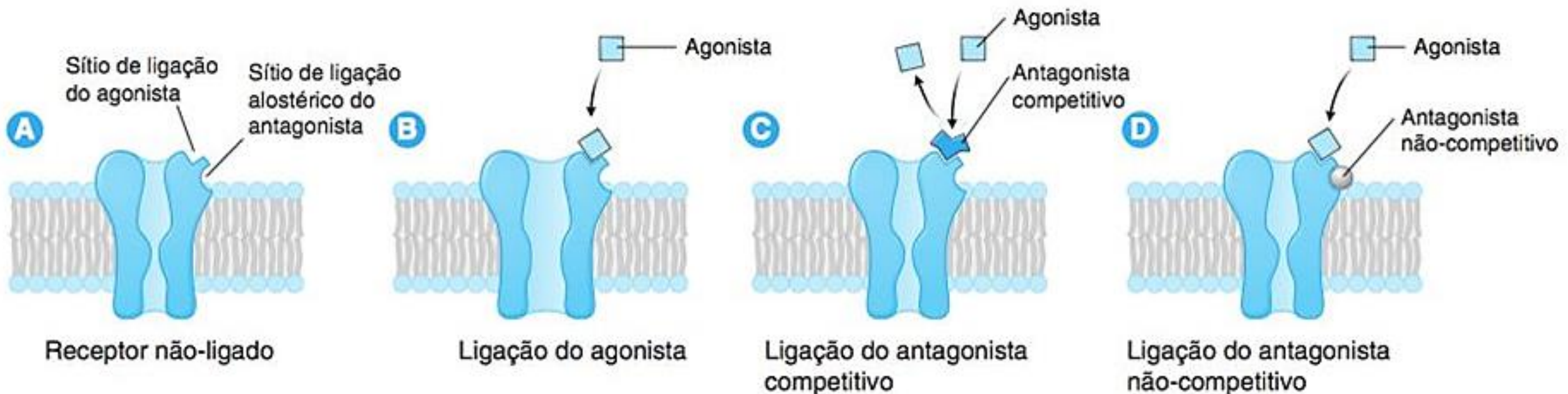
V. AGONISTAS

- UM AGONISTA SE LIGA AO RECEPTOR E PRODUZ UMA RESPOSTA BIOLÓGICA, PODENDO SER:
 - **AGONISTAS TOTAIS**
MIMETIZAM A RESPOSTA DO LIGANTE ENDÓGENO
 - **AGONISTAS PARCIAIS**
POSSUEM EFICÁCIA MENOR QUE OS AGONISTAS TOTAIS
 - **AGONISTAS INVERSOS**
REVERTEM A ATIVIDADE CONSTITUTIVA DOS RECEPTORES



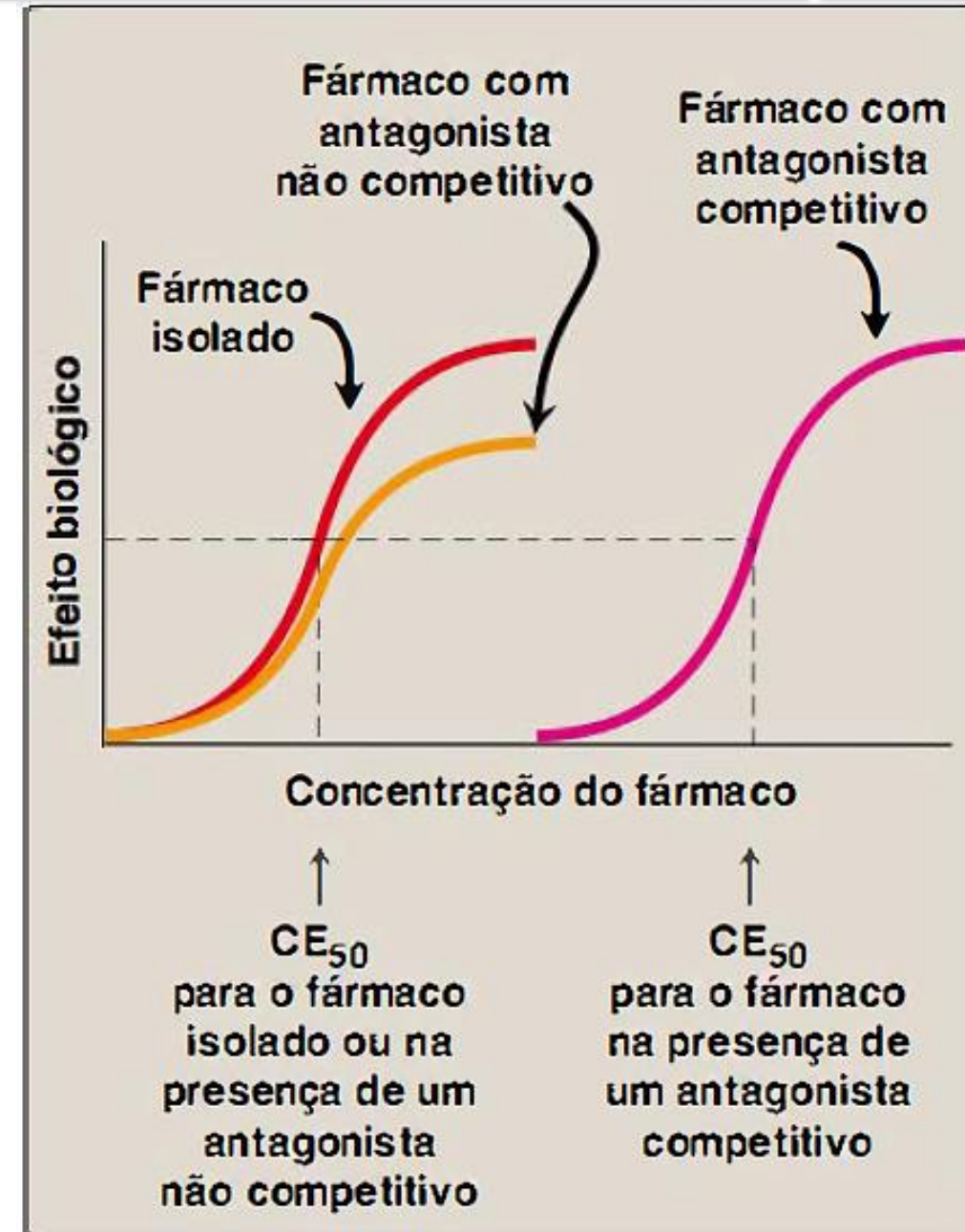
VI. ANTAGONISTAS

- ANTAGONISTAS SÃO FÁRMACOS QUE DIMINUEM OU SE OPÕEM À AÇÃO DE OUTRO FÁRMACO OU LIGANTE ENDÓGENO
- UM ANTAGONISTA SE LIGA AO RECEPTOR, MAS NÃO O ATIVAM



EFEITO DE FÁRMACOS ANTAGONISTAS

- O ANTAGONISTA COMPETITIVO REDUZ A POTÊNCIA DO AGONISTA
- O ANTAGONISTA NÃO COMPETITIVO REDUZ A EFICÁCIA DO AGONISTA



VII. RELAÇÕES DOSE-RESPOSTA QUANTAIS

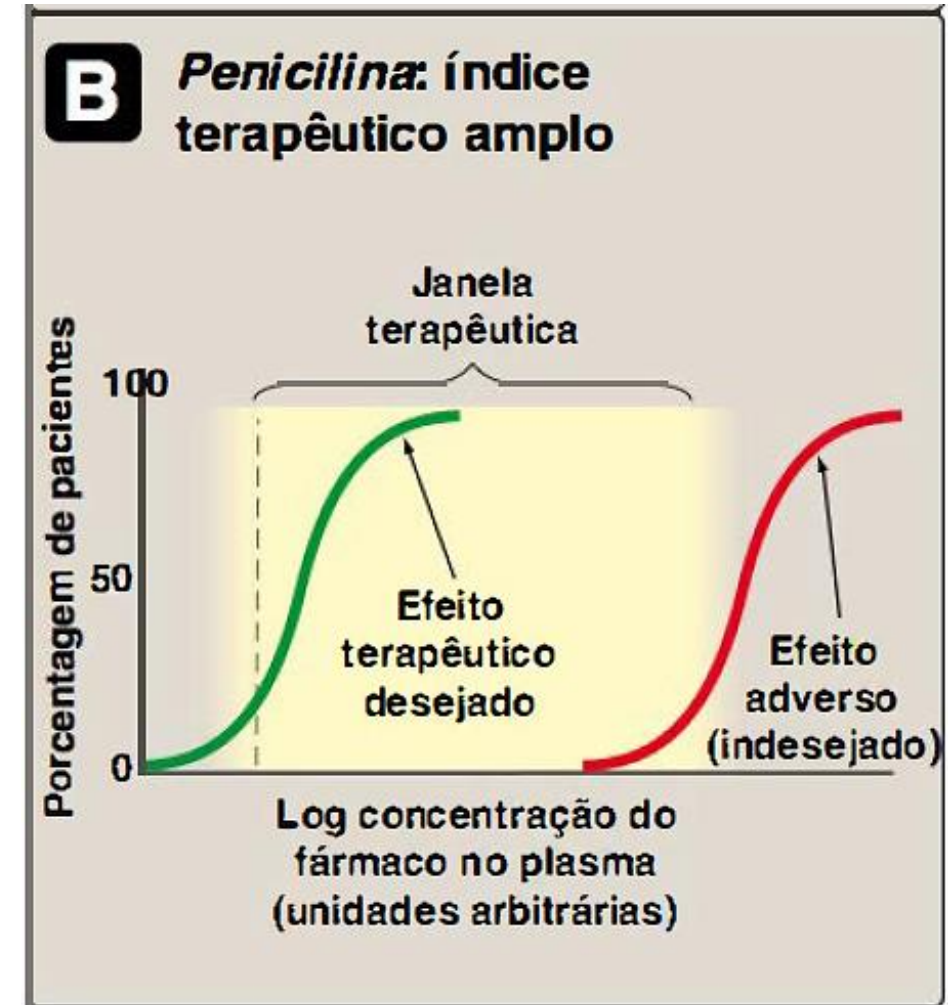
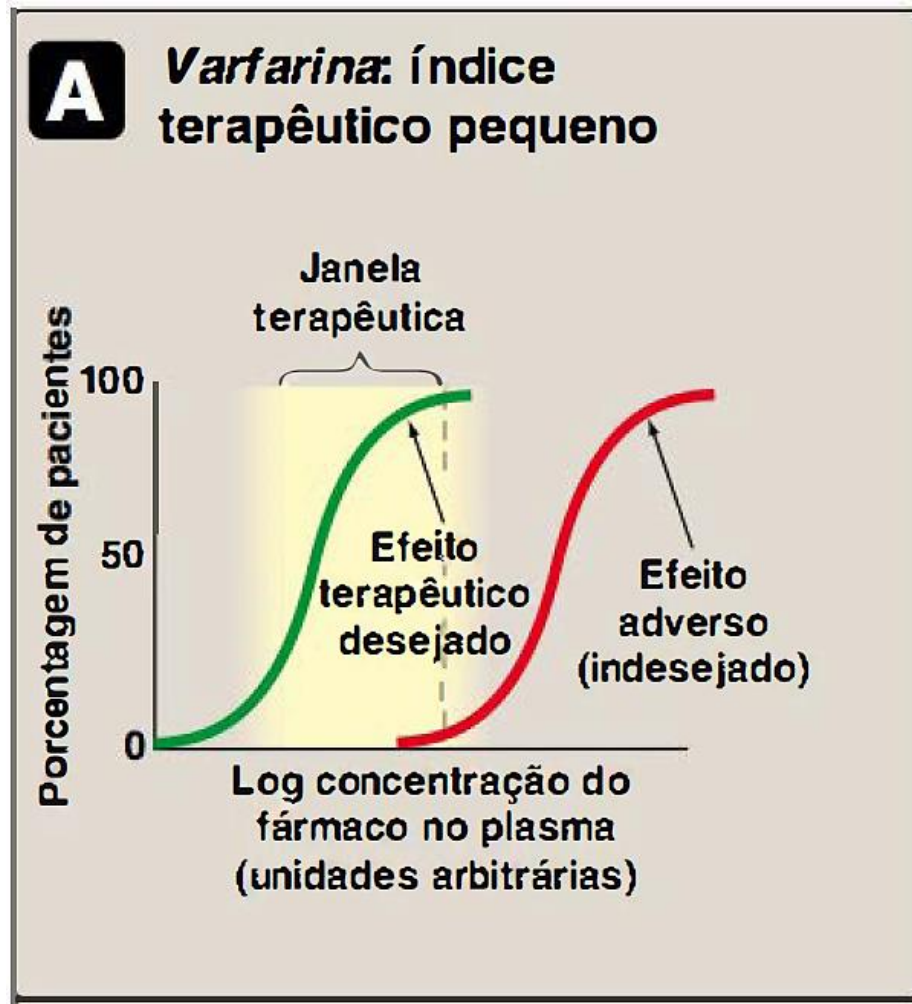
- **RELAÇÃO DOSE-RESPOSTA QUE MEDE A INFLUÊNCIA DA INTENSIDADE DA DOSE NA PROPORÇÃO DA POPULAÇÃO QUE RESPONDE A ESSA DOSE**

→ ÍNDICE TERAPÊUTICO

- **É A RELAÇÃO DA DOSE QUE PRODUZ TOXICIDADE COM A DOSE QUE PRODUZ O EFEITO EFICAZ OU CLINICAMENTE DESEJÁVEL EM UMA POPULAÇÃO DE INDIVÍDUOS**

$$\text{Índice terapêutico} = DT_{50} / DE_{50}$$

- **O ÍNDICE TERAPÊUTICO É UMA MENSURAÇÃO DA SEGURANÇA DO FÁRMACO**



“QUANTO MAIOR A JANELA TERAPÊUTICA, MAIS SEGURO É O FÁRMACO”

RESUMO DA AULA

FARMACODINÂMICA

