



BASES DA TERAPÊUTICA

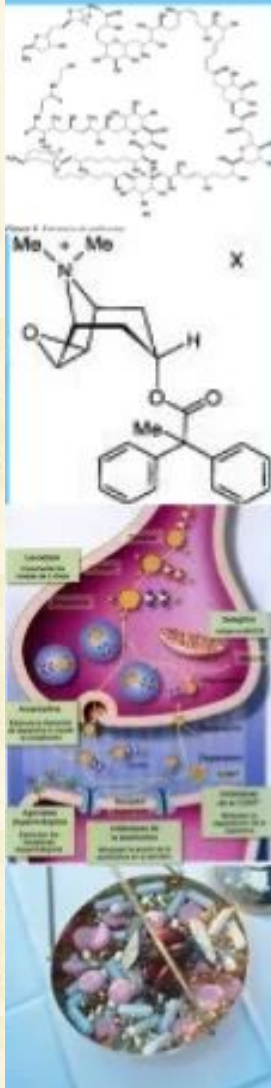
NATUREZA E COMPORTAMENTO DOS FÁRMACOS NO ORGANISMO

Prof. Dr. Wagner Rafael da Silva

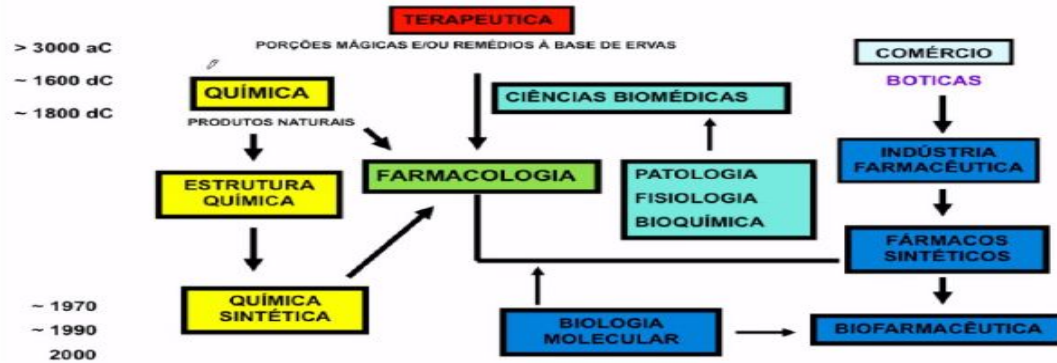


Fármaco

- Do grego ***phármakon***
 - Qualquer substância capaz de atuar no organismo, seja em sentido benéfico ou maléfico.
- Termo utilizado para designar uma substância única, orgânica ou inorgânica, de composição química conhecida, capaz de modificar uma função fisiológica já existente.
 - Apresenta duplo sentido
 - Medicamento
 - Veneno

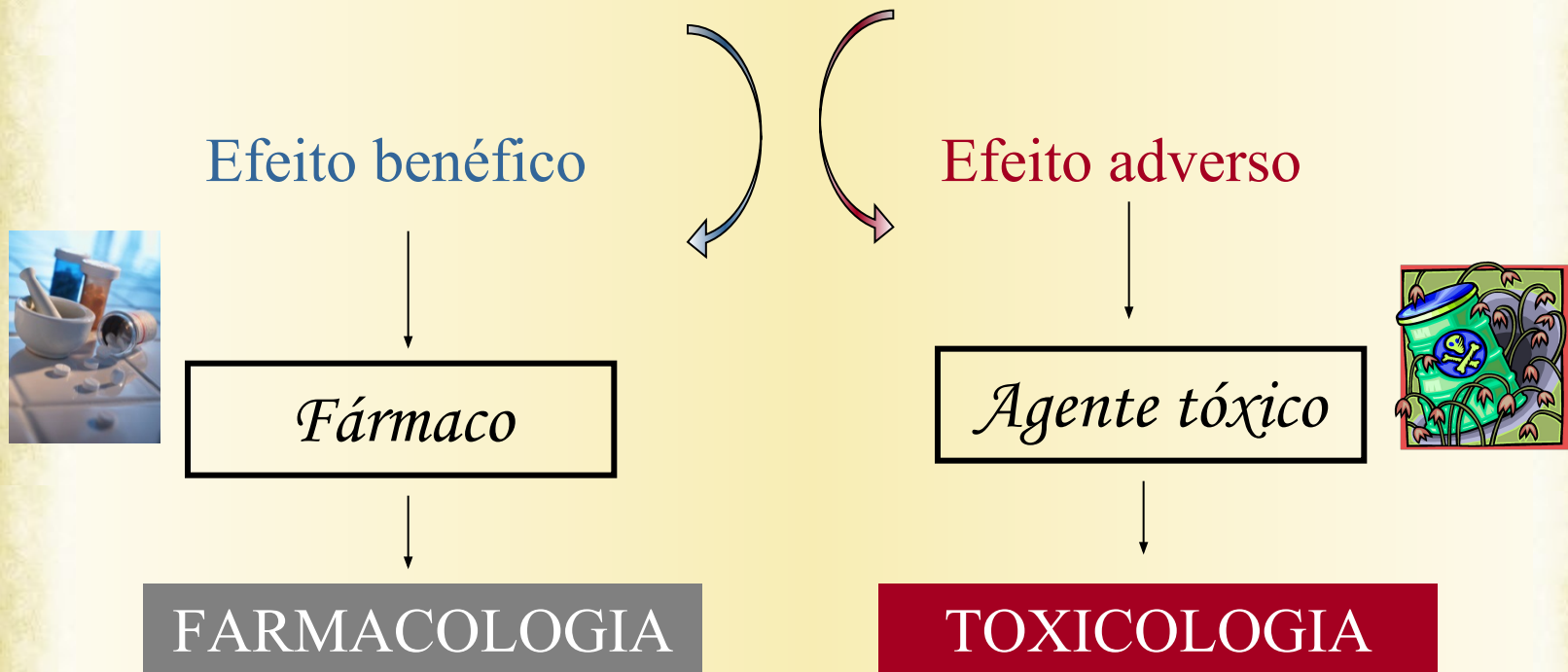


DESENVOLVIMENTO DA FARMACOLOGIA



DROGA

- Qualquer substância que ocasiona uma alteração no funcionamento biológico por suas **ações químicas**.



Farmacologia - definições

- DOSE: é a quantidade de droga administrada
- BIODISPONIBILIDADE: é a fração de um fármaco administrado que é levado à circulação sistêmica
- BIOEQUIVALÊNCIA: quando um fármaco pode ser substituído por outro sem consequências clínicas adversas.

Farmacologia- definições

- TEMPO 1/2 VIDA: é o tempo necessário para que a concentração plasmática do fármaco chegue em 50 %. É utilizado para o cálculo da posologia.
- ESTADO DE EQUILÍBRIO ESTÁVEL: indica quando o fármaco atinge a concentração terapêutica.

FARMACOLOGIA

Medicamento ou Droga

“Toda substância contida em um produto farmacêutico, empregado para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa a que se administra e que tem por finalidade prevenir, diagnosticar e tratar enfermidades.” (OMS)

“Produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (Lei nº 5.991, de 17/12/73). É uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos.” (ANVISA, RDC nº 135 de 29/05/2003)



FARMACOLOGIA

Nome do medicamento

nome químico: descreve a estrutura atômica ou molecular da substância.

nome genérico (não registrado): dado por uma organização oficial, a *United States Adopted Names Council* (USAN).

nome comercial (registrado ou de marca): escolhido pela companhia farmacêutica que fabrica o produto.

Princípio ativo: é a substância do medicamento que provoca ação terapêutica.

Genérico: é o medicamento que possui o mesmo princípio ativo, as mesmas características e a mesma ação terapêutica que um de marca, pesquisado e desenvolvido por outro laboratório farmacêutico, normalmente multinacional, cuja patente já está vencida.

Similar: é um medicamento que “copia” os chamados remédios de marca, propondo-se a manter equivalência terapêutica com os mesmo.

FARMACOLOGIA

Ação do fármaco

Impressão causada pela substância num órgão, tecido ou em todo organismo.

✓ Ação qualitativa

- atividade local: este fármaco não precisa ser absorvido pelo organismo para atuar (ex. uso tópico)
- atividade geral:
 - etiotrófica: age contra o agente que provoca a doença (ex. antibióticos).
 - eletiva: atua eletivamente num determinado local do organismo, ou seja, atua de preferência em determinados setores.

✓ Ação quantitativa

- levemente modificadora ou metatrófica: ação passa despercebida
- energética
 - útil: concorre para a cura do doente.
 - nociva: é prejudicial ao doente.



FARMACOLOGIA

Estuda as substâncias que interagem com sistemas vivos por meio de **processos químicos**, ligando-se a moléculas reguladoras e ativando ou inibindo processos corporais normais.



Efeitos terapêuticos
Efeitos colaterais



TOXICOLOGIA

A ciência que estuda os **efeitos nocivos** decorrentes das interações de substâncias químicas com o organismo.

TOXICOLOGIA - FARMACOLOGIA



Aspectos históricos



Renascença: Paracelsus (1493 – 1541)

Dose determina a toxicidade

“a dose faz o veneno”

Significando que qualquer substância pode ser prejudicial se tomada na dose errada.

Toxicologia Ambiental

- 1493-1541 Paracelsus



“Pai da Toxicologia”

Princípios básicos da
Toxicologia

- *“Todas as substâncias são venenos; não há nenhuma que não seja um veneno. A dose correta diferencia o veneno do remédio”*

Xenobiótico (Agente tóxico)

- Qualquer substância química que interagindo com um organismo vivo, é capaz de produzir um efeito tóxico seja este uma alteração funcional ou a morte.



FASE FARMACÊUTICA

Investigação Farmacológica

Fase pré-clínica

Estudos em animais



Fase clínica

Fase



Fase



Fase III

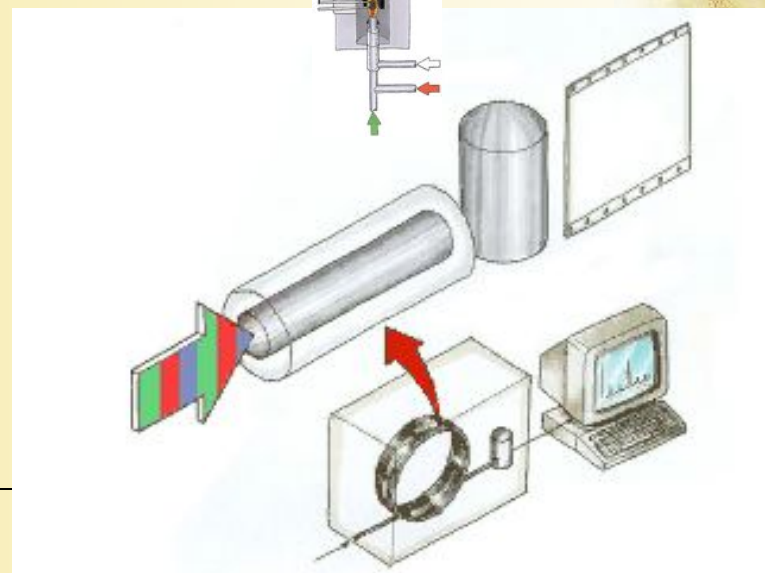
Voluntários sadios (Humanos)
(Dose, Avaliação, Efeitos
Adversos)

Dosagem mais segura e eficaz

Triagem clínica

Eficácia terapêutica e segurança
Indicação Clínica / Regulamentação

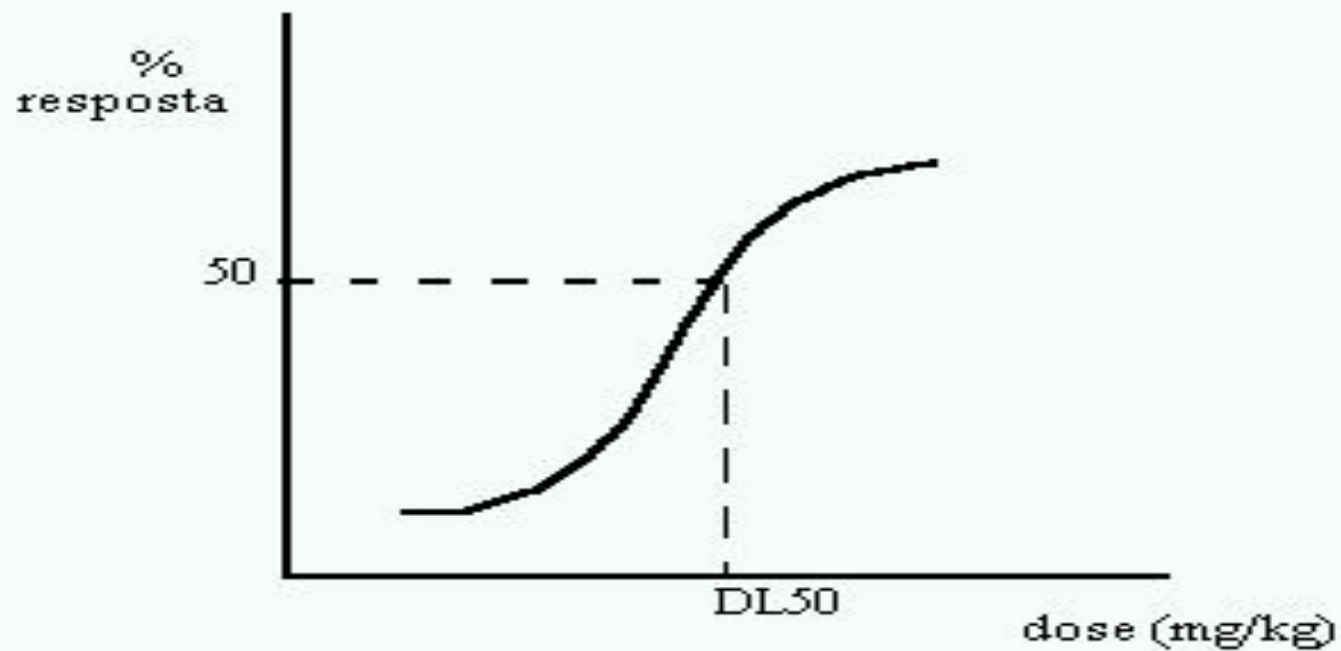
Vigilância Pós-comercialização



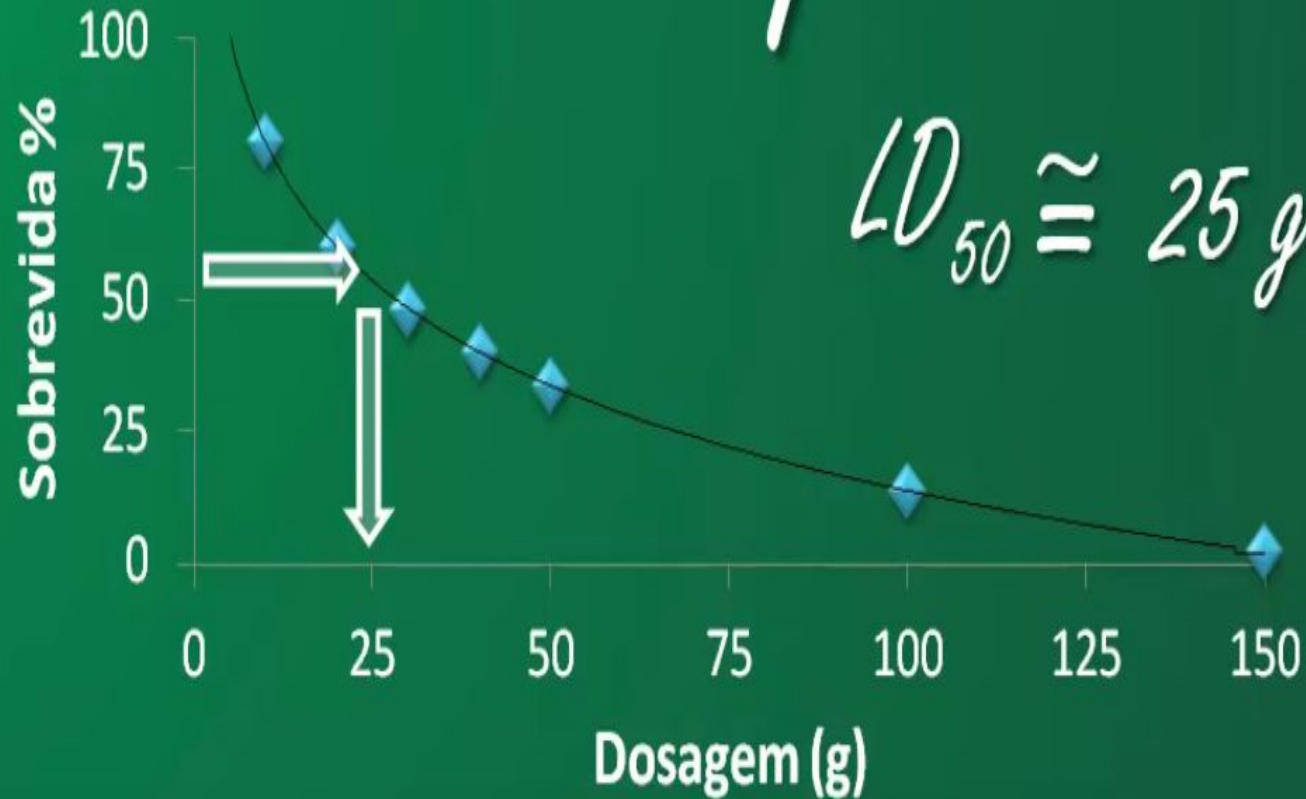
DL_{50} - Dose letal 50

- Geralmente é o **primeiro experimento** com uma nova substância química
- DL50 é a dose mínima de uma substância química necessária para causar a morte em 50% dos animais em experimentação

DL_{50} - Dose letal 50



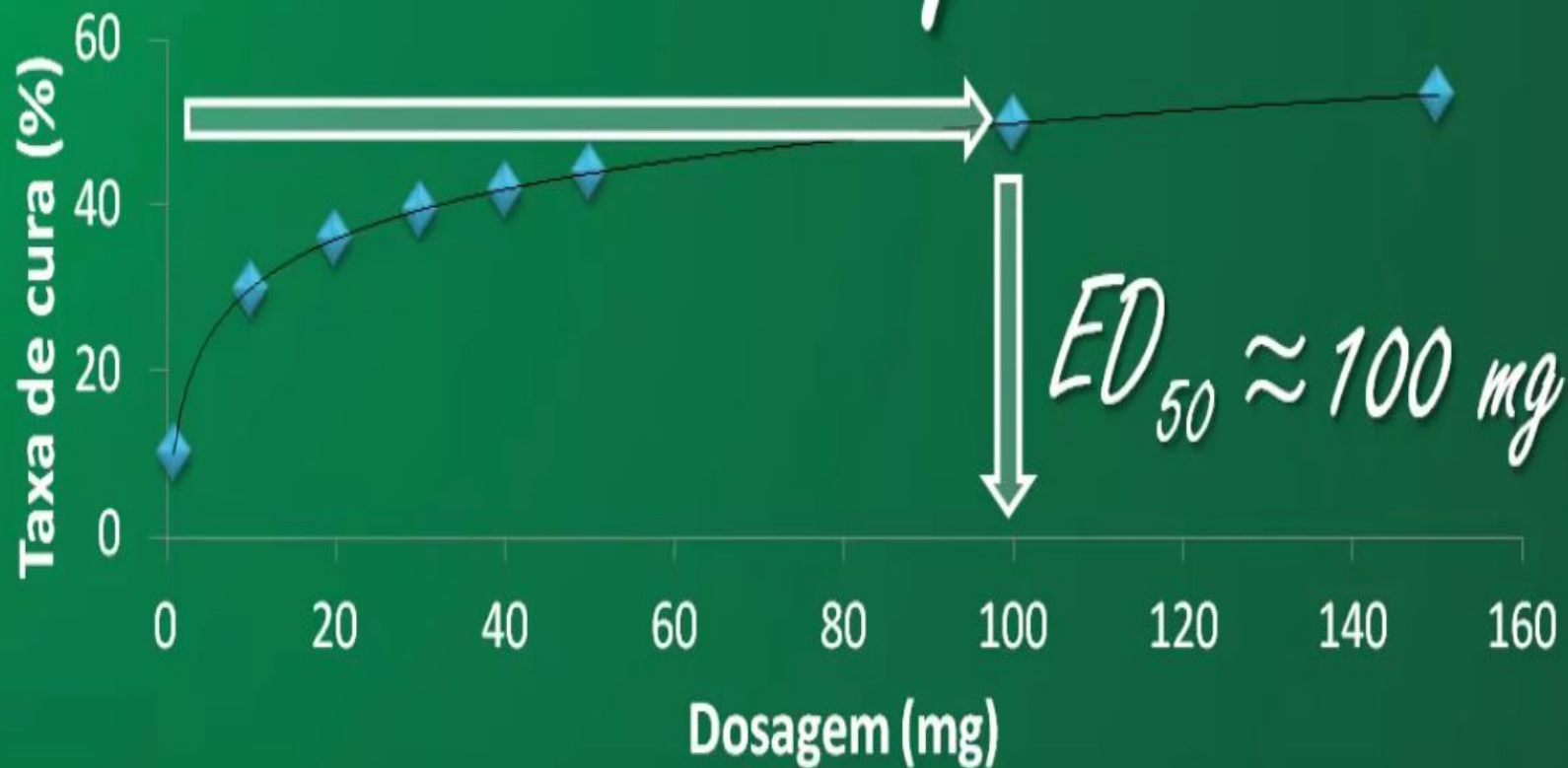
Índice terapêutico



DE₅₀ - Dose Eficaz 50

- Geralmente é o **primeiro experimento** com uma nova substância química
- DE50 é a dose mínima de uma substância química necessária para “curar” 50% dos animais em experimentação

Índice terapêutico



Avaliação da Toxicidade

O índice terapêutico (IT) é calculado pela relação:

$$IT = \frac{DL50}{DE50}$$

Onde: DL50 é a dose letal para 50% da população analisada e DE50 é a dose efetiva para curar 50% da mesma população.

Quanto maior o IT maior a segurança da substância. A desvantagem deste índice é que para calculá-lo, utiliza-se as doses médias e elas não representam, significativamente, as relações dose-resposta. Sempre que possível é indicado um outro parâmetro que expressa segurança, qual seja a **Margem de Segurança.**

Avaliação da Toxicidade

O índice terapêutico é calculado pela relação:

$$IT = \frac{25g}{0,1g} = 250g$$

Pode-se então aumentar a dose eficaz que ela dificilmente
Chegara próximo a dose letal.

Avaliação da Toxicidade

A margem de segurança (MS) é calculada pela relação:

$$MS = \frac{DL1}{DE99}$$

Onde: DL1 é a dose letal para 1% da população estudada e DE99 é a dose efetiva para 99% da mesma população.

Riscos aceitáveis

Probabilidade de que um efeito ou dano seja tolerado por um organismo. Ou seja, que o benefício real trazido pelo uso da substância seja maior do que o risco



Principais efeitos deletérios

1. Alterações cardiovasculares e respiratórias;
2. Alterações do sistema nervoso;
3. Lesões orgânicas: ototoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, etc;
4. Lesões carcinogênicas / tumorigênicas;
5. Lesões teratogênicas (malformações do feto);
6. Alterações genéticas

aneuploidização - ganho ou perda de um cromossomo inteiro.

clastogênese - aberrações cromossômicas com adições, falhas, re-arranjos de partes de cromossomos.

mutagênese - alterações hereditárias produzidas na informação genética armazenada no DNA (ex. radiações ionizantes).

7. Infertilidade - masculina, feminina ou mista.

teratogênese - provocada por agentes infecciosos ou drogas.

aborto - precoce ou tardio

8. Alterações da capacidade reprodutora

9- Alguns exemplos:

Vitamina A - Atraso mental; cérebro e coração.

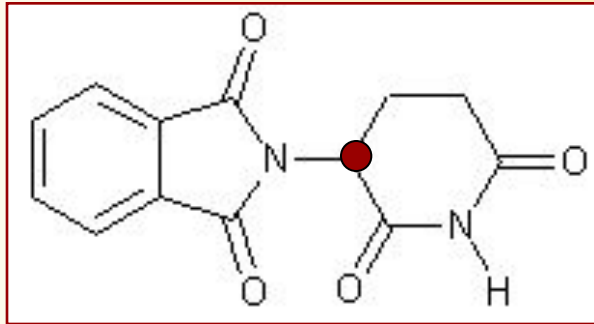
Talidomida - Coração e membros.

Fenobarbital - Palato; coração; atraso mental.

Álcool - Defeitos faciais; atraso mental.

Cloranfenicol - Aplasia medular

Talidomida



Droga desenvolvida em 1954 por um laboratório alemão.

Destinado a tratar a ansiedade e náuseas durante a gravidez.

Década de 60: deformações congênitas.

1961 foi retirada do mercado.

Apenas uma das formas **enantioméricas** (S) é responsável pela má formação dos fetos (focomelia).

Falha: teste apenas com uma única espécie animal.



Toxicologia Reprodutiva

- Década de 60 - Teratologia



“A tragédia da Talidomida”

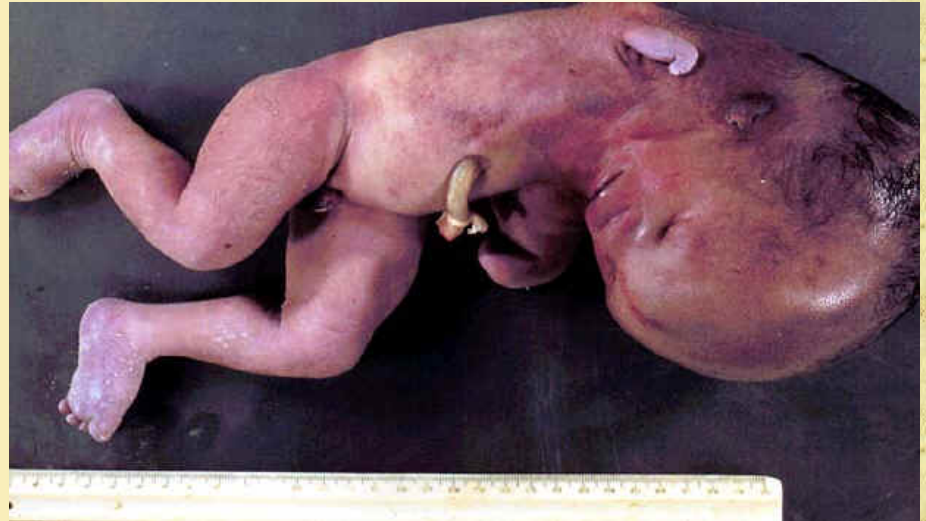
“bebês da talidomida”

Exposição intra-uterina,
focomelia

- *A talidomida ($C_{13}H_{10}N_2O_4$) é uma substância usualmente utilizada como medicamento sedativo, antiinflamatório e hipnótico. Devido a seus efeitos teratogênicos, tal substância deve ser evitada durante a gravidez, pois causa má-formação ou ausência de membros no feto.*



Os bebês da Talidomida

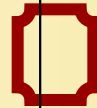


DROGAS NO ORGANISMO



- **Princípios farmacodinâmicos**

A ação da droga sobre o corpo



- **Princípios farmacocinéticos**

A ação do corpo sobre a droga

Absorção

Distribuição

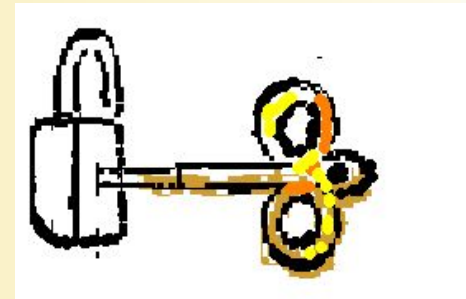
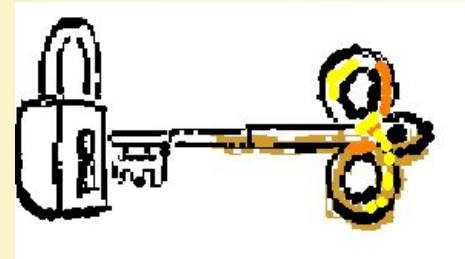
Biotransformação

Eliminação

PRINCÍPIOS FARMACODINÂMICOS

MODELO CHAVE-FECHADURA

- As propriedades FQ de determinados grupos funcionais são de fundamental importância na fase **farmacodinâmica** da ação dos fármacos.
- A afinidade de um fármaco pelo seu bioreceptor é dependente do somatório das forças de interações dos grupamentos farmacofóricos com sítios complementares da biomacromolécula.



Evento bioquímico

FORÇAS DE INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR

Forças Fracas

Pontes de H, Van der Waals, Ligações Eletromagnéticas, etc.



Reversibilidade dos efeitos do fármaco, após rompimento do complexo FR.
Ideal para fármacos que atuem nos receptores do nosso organismo.

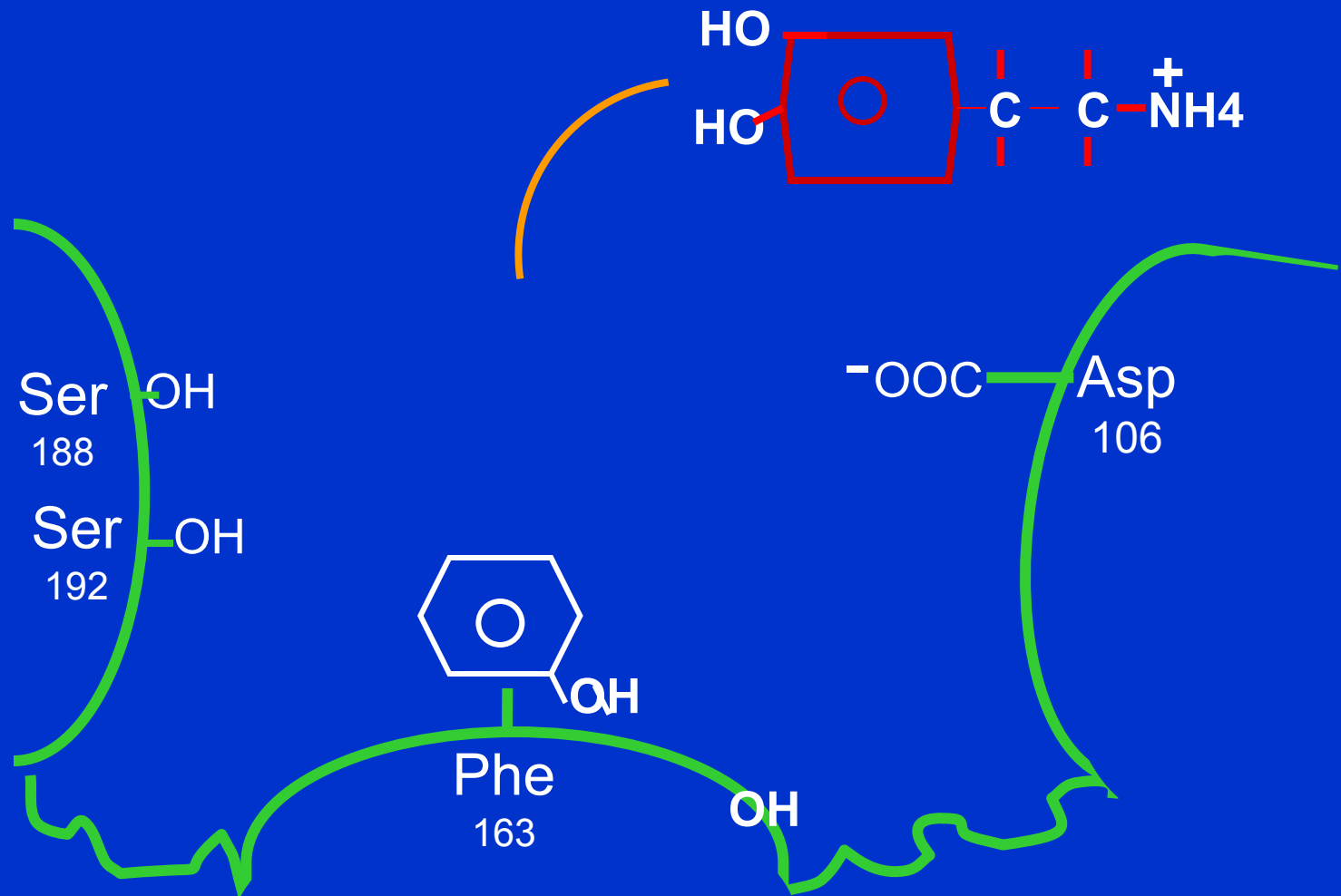
Interações Intermoleculares

- Ligações hidrofóbicas: ocorrem com frequência devido a **muitos fármacos se encontrarem nesta categoria.**
- Ligações de hidrogênio: acontecem em átomos eletronegativos: H, N, O. Exemplo é o **saquinavir inibindo a protease.**

Interações intermoleculares

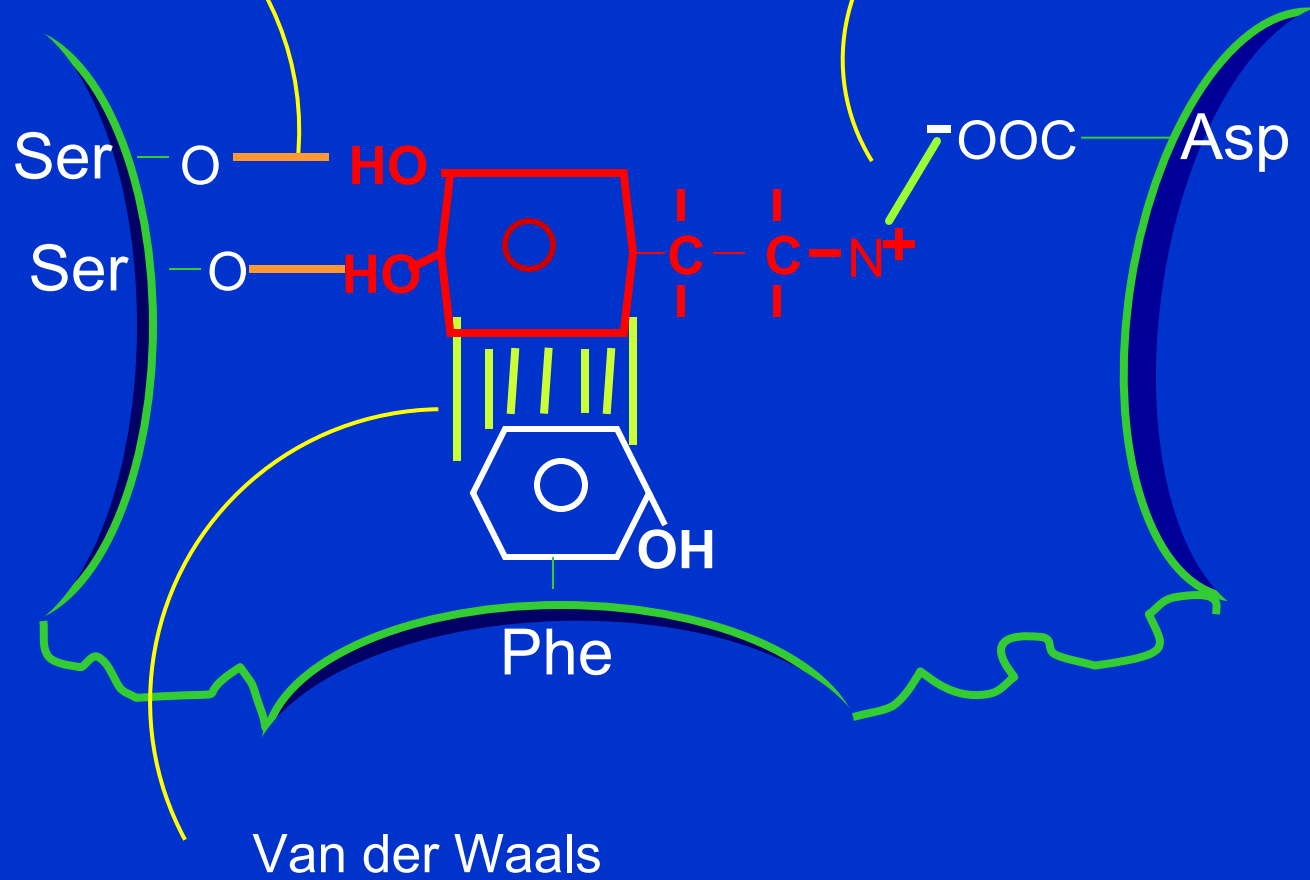
- As interações envolvidas na ligação fármaco-bioreceptor são principalmente:
 - ✓ Van der Waals
 - ✓ Eletrostáticas
 - ✓ Hidrogênio
 - ✓ Hidrofóbicas.
- Interações hidrofóbicas são geralmente as forças dirigentes das interações, já as ligações hidrogênio e eletrostáticas são responsáveis pela especificidade ao reconhecimento molecular.

Sítio de ligação da adrenalina



Ligação
de hidrogênio

Ligação iônica



FORÇAS DE INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR

Forças Relativamente mais Fortes

Ligações Covalentes





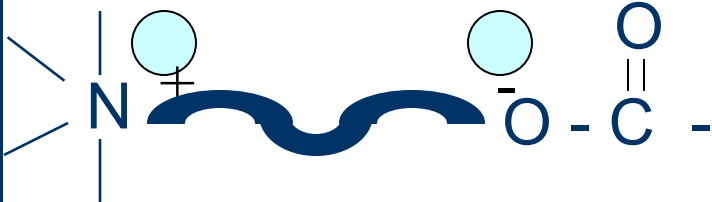



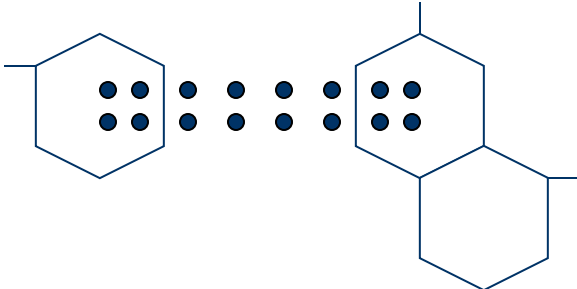



Exercem ação tóxica
(prolongada) contra organismos patogênicos e
outras células estranhas ao nosso organismo.

QUIMIOTERÁPICOS

Ligações Covalentes

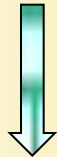
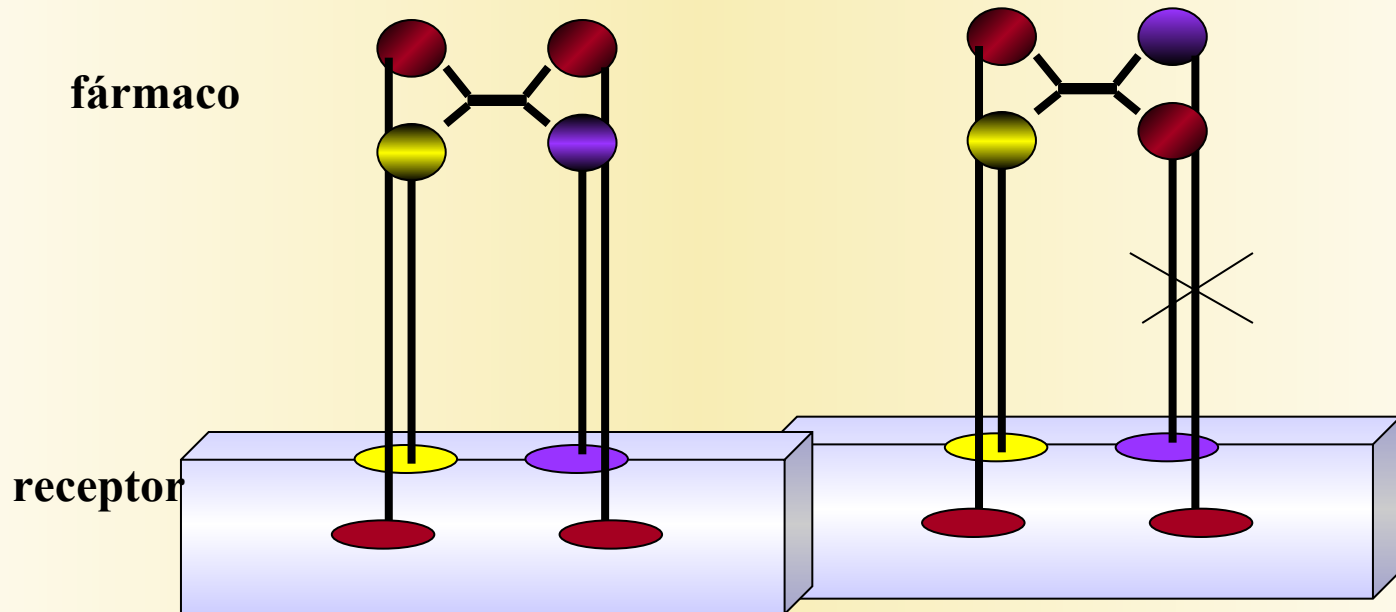
- Ligações covalentes: difícil de ser rompida devido à alta energia. Exemplo o **AAS** **inibindo a prostaglandina** endoperóxido sintase de forma irreversível.

FORÇA DA
LIGAÇÃO
DECRESCENTE

	COVALENTE 
	IÔNICA 
	HIDROGÊNIO 
	HIDROFÓBICA 
	VAN DER WAALS 

PRINCÍPIOS FARMACODINÂMICOS

RECONHECIMENTO LIGANTE - RECEPTOR



Resposta biológica



Estereoquímica

PRINCÍPIOS FARMACOCINÉTICAS

- As propriedades FÍSICO QUÍMICAS dos fármacos influenciam também a fase farmacocinética.

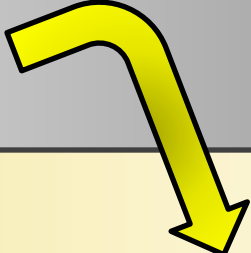
PROPRIEDADES FÍSICO QUÍMICAS x ATIVIDADE BIOLÓGICA

- Absorção —————> Via de administração
- Distribuição
- Biotransformação
- Eliminação



FARMACOCINÉTICA

*Para que o fármaco possa exercer sua **AÇÃO** adequadamente*



CONCENTRAÇÃO** suficiente no tecido-alvo e permaneça por um determinado **TEMPO

Fatores que interferem nesse processo



A
D
M
E

Propriedades físico-químicas de cada fármaco



Solubilidade

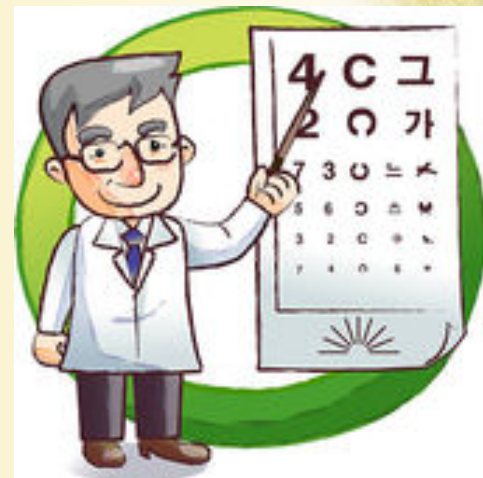
Grau de ionização (fármacos ácido ou básicos)

Coeficiente de partição

*são determinantes para o processo
farmacocinético*

ABSORÇÃO

Passagem da droga do seu local de aplicação até a corrente sanguínea.



Fonte: <http://www.fotosearch.com/u13132187>

Fatores Envolvidos da Absorção:

Via de Administração, características fisiopatológicas, idade, sexo, peso corporal e raça do paciente.

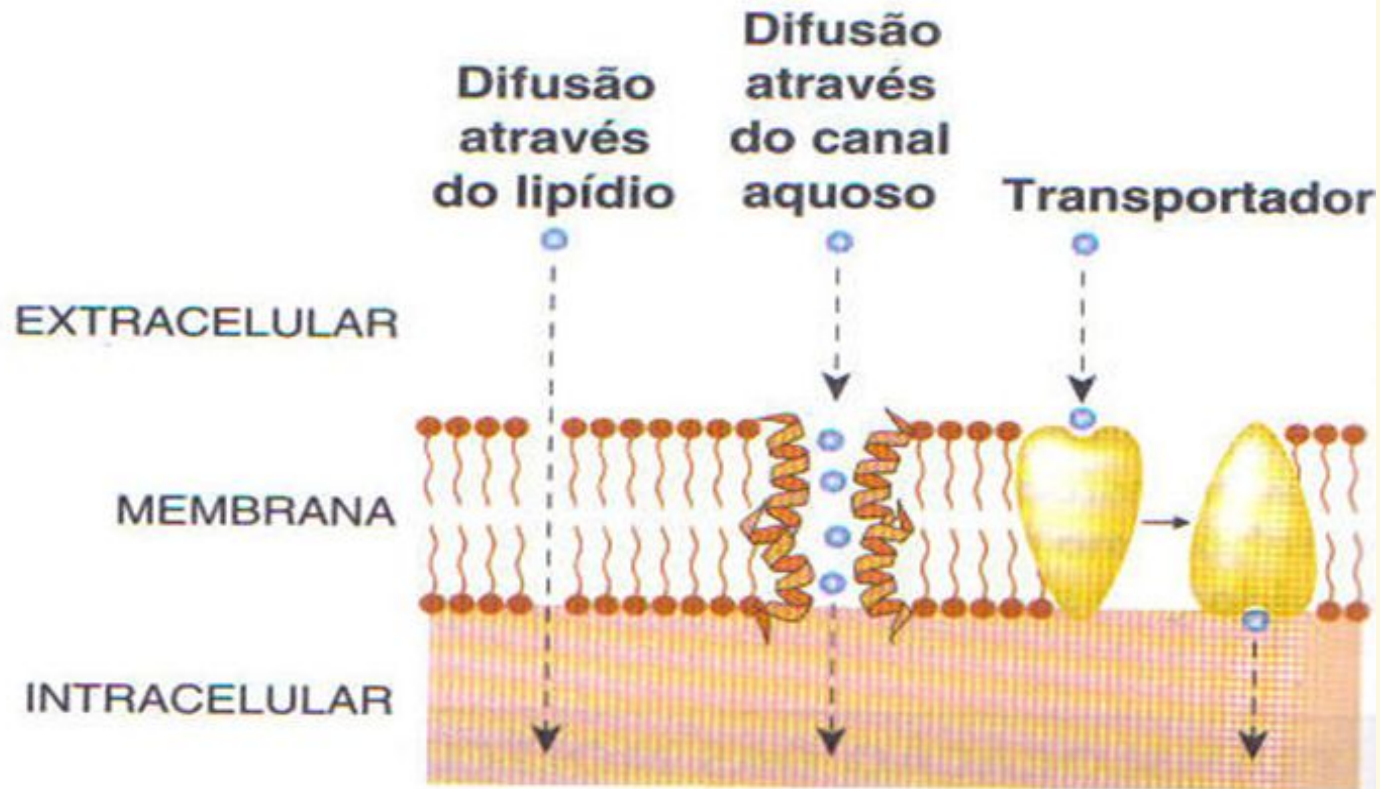
**Ligados aos
Medicamentos**

Concentração
Lipossolubilidade
Peso
Molecular
Grau de
Ionização

**Ligados ao
Organismo**

Vascularização
Superfície de
Absorção
Permeabilidade
Capilar

Transporte através de Membranas (Permeação).



Difusão
Aquosa
Difusão
Lipídica

Portadoras
especiais

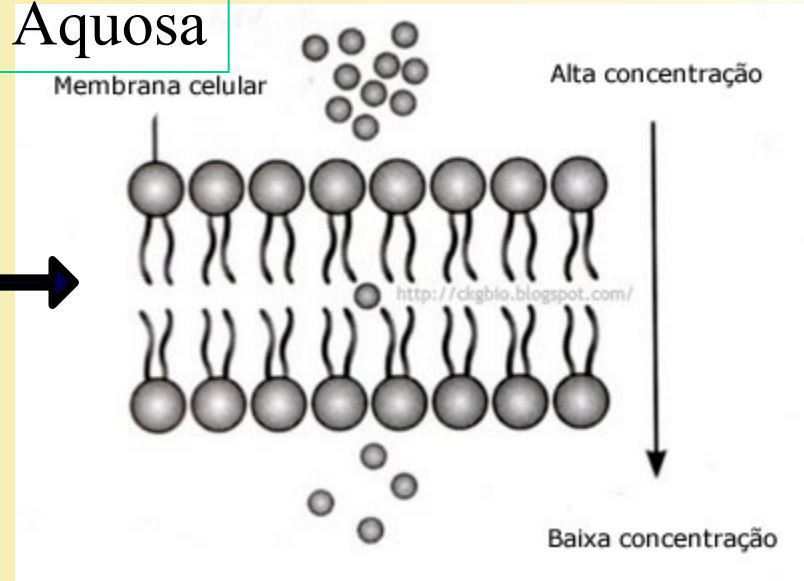
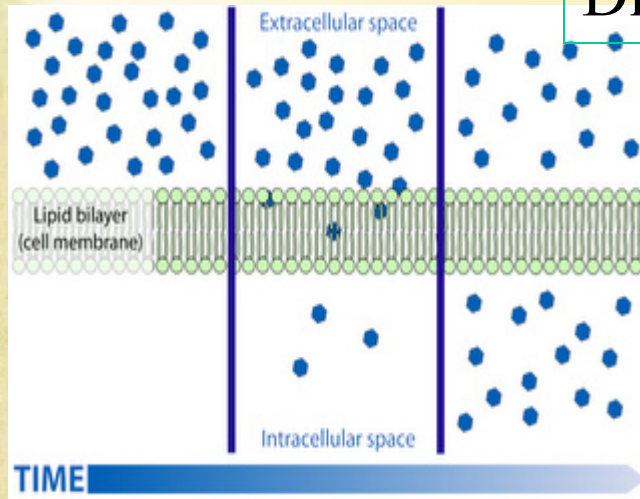
Ionização
Ácido-Base

DIFUSÃO

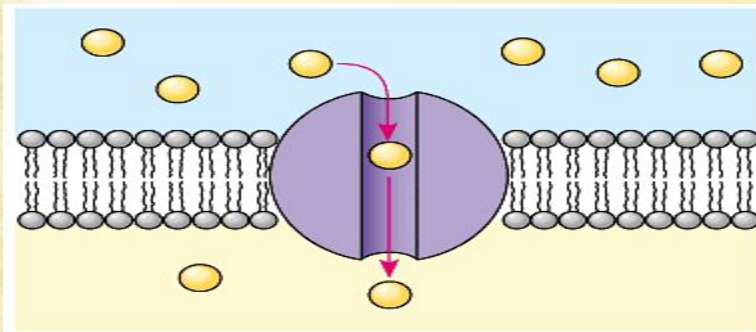
Utilizadas por Moléculas Não-Polares

Ex: Anestésicos, tranquilizantes,
Antibióticos, hormônios e sedativos.

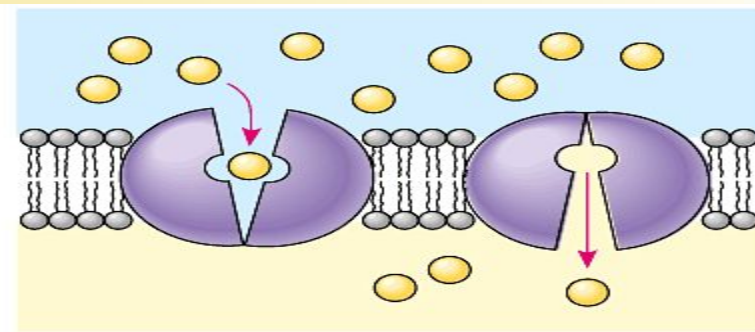
Difusão Aquosa



Difusão Facilitada: Participação de molécula transportadora (permeases), não há consumo de energia, substância move-se de acordo com o gradiente de concentração



Transporte Passivo/filtração (Lipossolubilidade)



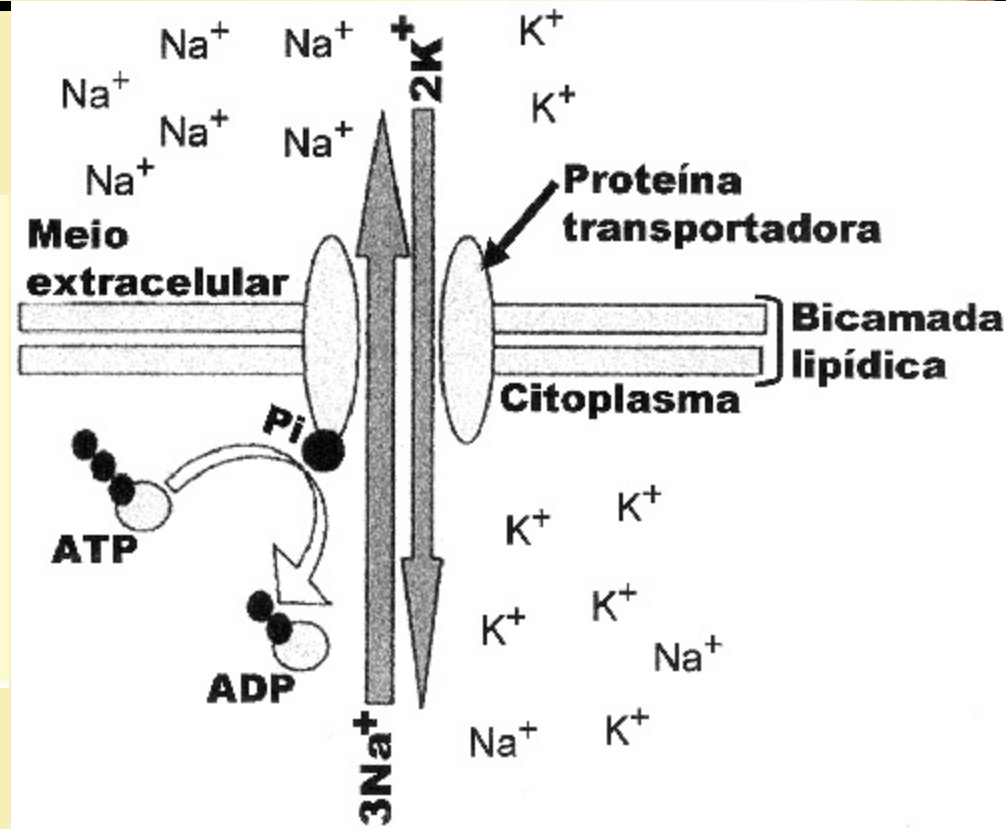
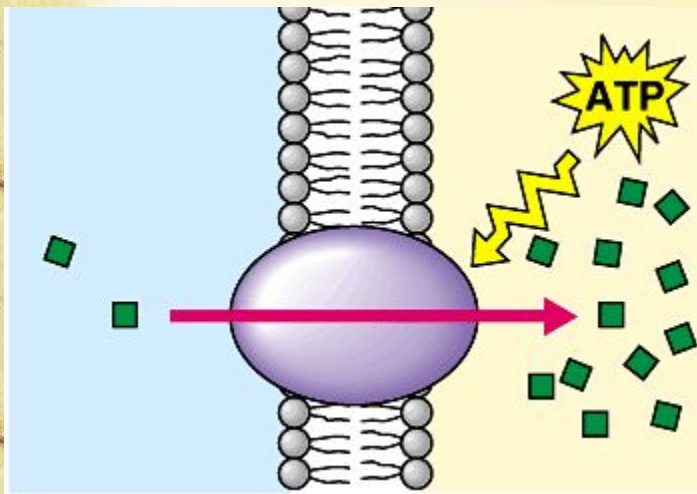
Difusão Facilitada

Difusão aquosa

- Espaço intersticial, citosol e etc;
Através de junções apertadas e revestimento endotelial de vasos sanguíneos por poros aquosos;
Moléculas grandes PM 20.000-30.000;
Exceto Albumina. (Sítios protegidos ou santuários).

Transporte ativo: células do túbulo renal, trato biliar, barreira hematoencefálica e TGI.

Portadoras especiais



Fonte: <http://djalmasantos.files.wordpress.com/2010/09/ativo.jpg>

Há gasto de ATP (adenosina trifosfato) perdendo um fosfato e virando ADP (adenosina difosfato) – Contra o Gradiente de Concentração (Bomba Na^+/K^+)

Portadoras especiais

Moléculas grandes;

Moléculas insolúveis em lipídeos;

Ex: Glicose, peptídeos, aminoácidos.

Família:

ABC (ATP-binding cassette) encontrada no cérebro, testículos e em algumas células neoplásicas.

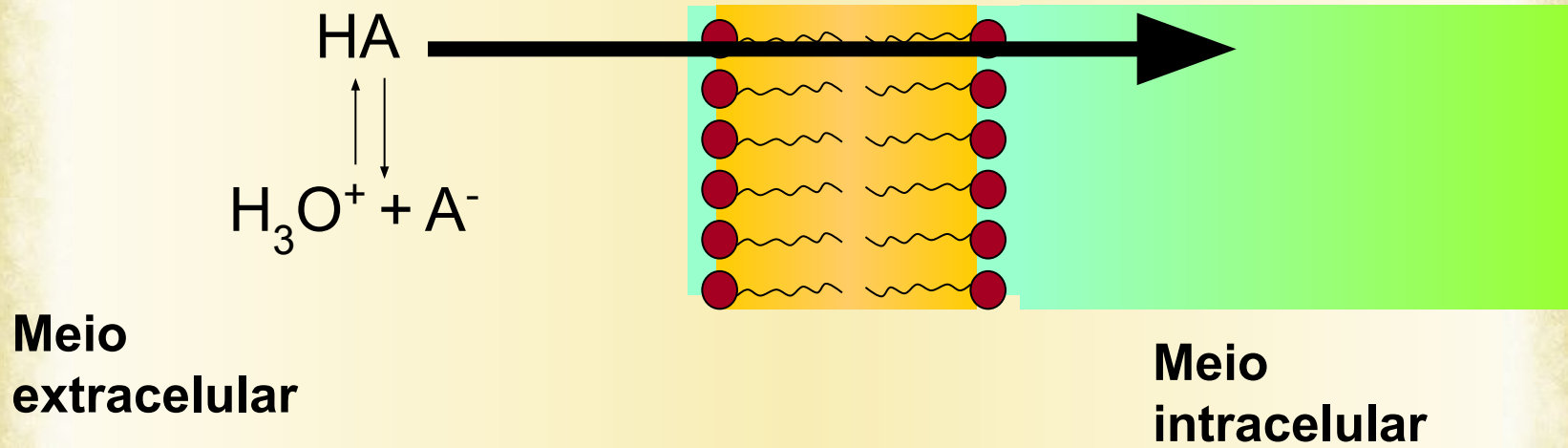
Difusão Lipídica - pH dos compartimentos biológicos

Mucosa gástrica – pH 1 (aproximadamente)

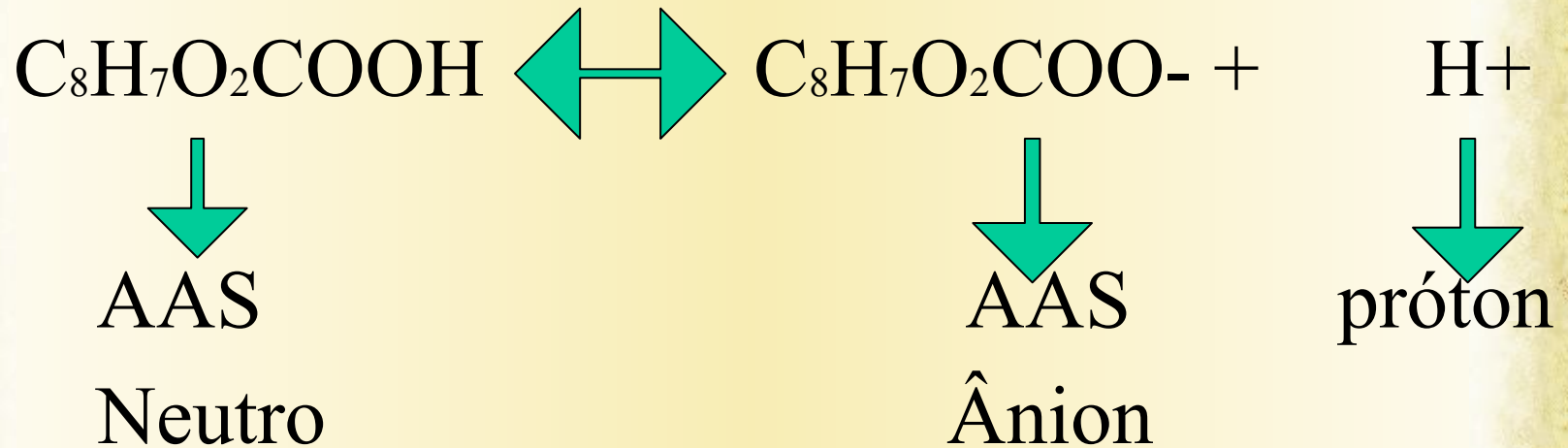
Mucosa intestinal – pH 5

Plasma – pH 7,4

A equação de Henderson-Hasselbach pode ser empregada na previsão do comportamento farmacocinético de fármacos

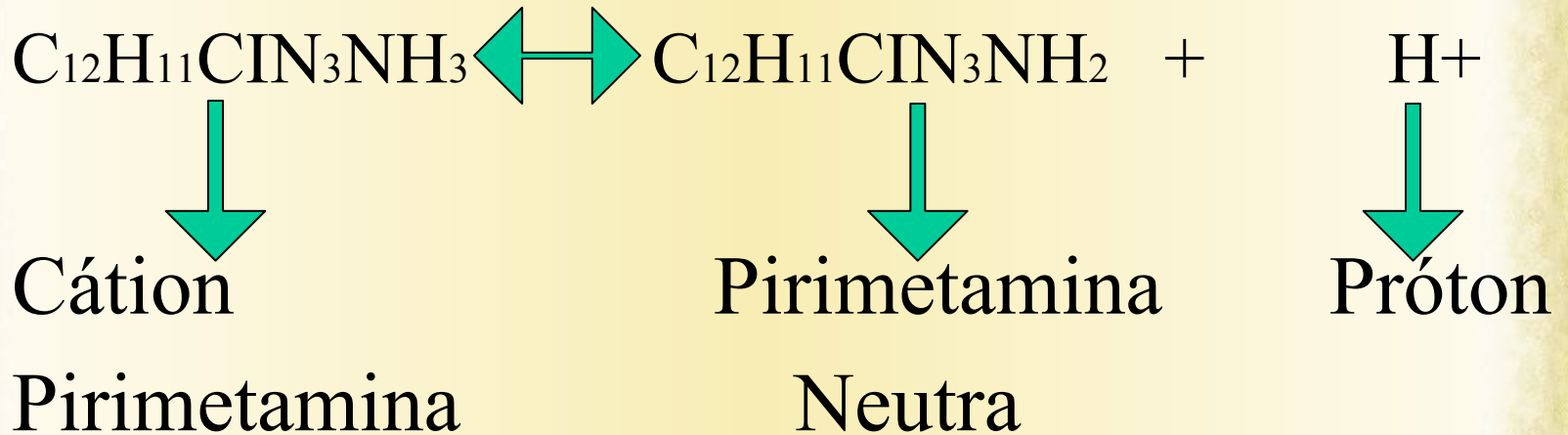


Ionização de Ácidos e bases fracas



No caso de fármacos, um ácido fraco é mais bem definido como uma molécula neutra e ao se dissociar em um ânion reversivelmente.

Ionização de Ácidos e bases fracas



Um fármaco considerado uma base fraca pode ser definido como uma molécula neutra capaz de formar um cátion em combinação com um protón.

Ionização de Ácidos e bases fracas

Formas Protonadas

- Ácido fraco = neutro = lipossolúvel;
- Base fraca = neutro = lipossolúvel.
- A forma sem carga é mais lipossolúvel.

Ionização de Ácidos e bases fracas

- Portanto: Como a forma sem carga é a mais lipossolúvel, a maior parte de um ácido fraco estará na forma lipossolúvel em pH ácido, ao passo que a maior parte de uma base estará na forma lipossolúvel em pH alcalino.

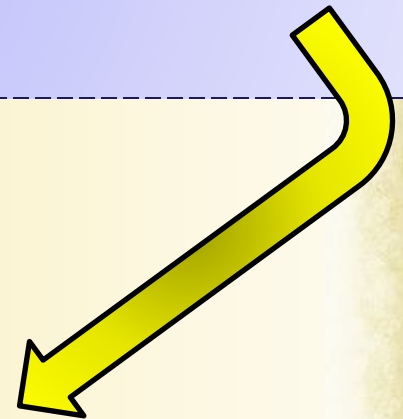
Ionização de Ácidos e bases fracas

- Os ácidos fracos em geral são excretados mais rapidamente na urina alcalina; as bases fracas, na urina ácida.

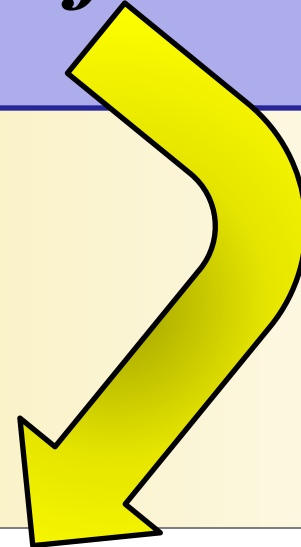
Lipossolubilidade

Fármacos **MAIS LIPOSSOLÚVEIS** serão melhor absorvidos e distribuídos pelos órgãos quando comparados **A FÁRMACOS HIDROSSOLÚVEIS**

*Ultrapassam melhor a
membrana celular*



Hidrossolubilidade dos fármacos



Confere maior taxa de excreção em relação aos fármacos lipossolúveis, principalmente excreção renal

FARMACOLOGIA

Distribuição

Ocorre quando a droga deixa a circulação sistêmica e se desloca para várias regiões do corpo.

- ✓ as áreas corporais de distribuição variam com as diferentes drogas (depende da substância química e da capacidade de cruzar as membranas biológicas);
- ✓ a taxa e extensão de fluxo sanguíneo para um órgão e tecido afetam a quantidade de droga que atinge a área;
- ✓ muitas drogas são altamente ligadas a proteínas plasmáticas (p.ex. albumina). A fração ligada a droga não deixa a vasculatura \therefore não produz efeito farmacológico. Apenas a fração não ligada é capaz de produzir um efeito no órgão-alvo.

FARMACOLOGIA

Biotransformação (=metabolismo)

Ocorre principalmente no fígado, apesar de outros órgãos contribuírem em menor grau.

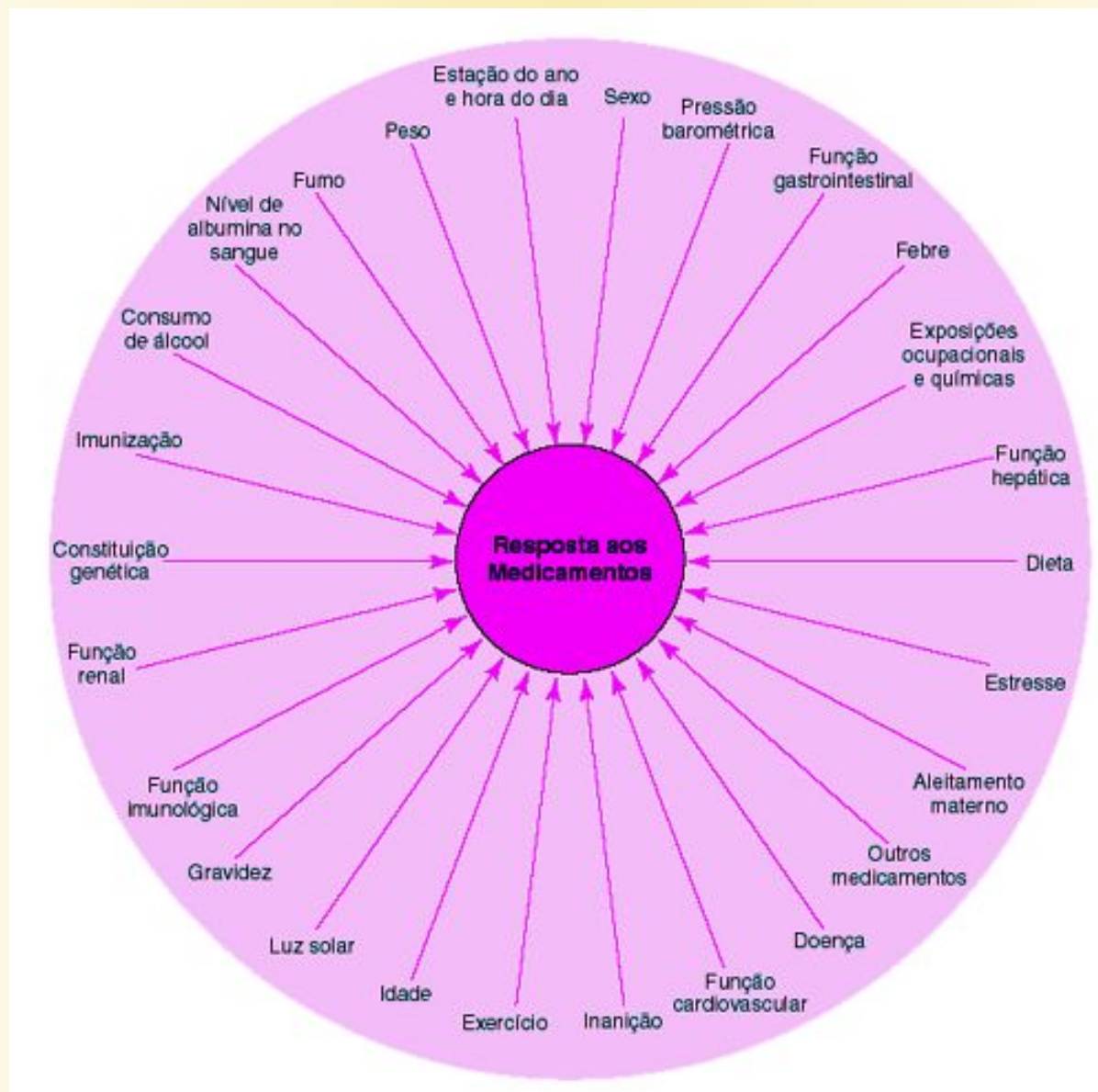
- ✓ **Ativação da droga** (ativar drogas originalmente inativas; alterar perfil farmacocinético; formar metabólitos ativos);
- ✓ **Inativação da droga** (detoxificar; inativar compostos ativos);
- ✓ **Facilitar a excreção** (formar produtos mais polares; formar produtos menos lipossolúveis).

Citocromo P₄₅₀



***Alimentos ou suplementos
dietéticos que aumentam ou
inibem a atividade deste sistema
enzimático podem alterar a taxa***

FATORES QUE AFETAM A BIOTRANSFORMAÇÃO DOS FÁRMACOS



FARMACOLOGIA

Excreção

Ocorre principalmente por via renal, seja por filtração glomerular ou secreção tubular.

Em menor grau, as drogas podem ser eliminadas na bile e em outros fluidos corporais.

- * Em certos casos, uma alteração no pH da urina pode fazer com que drogas que atingiram o túbulo renal retornem à corrente sanguínea (*reabsorção tubular*).

- * A dose recomendada de uma droga pressupõe função normal do fígado e rim.

Clearance

Represente o volume (ml ou L) de sangue que é eliminado pelos rins num determinado período de tempo (min, h).

Farmacologia

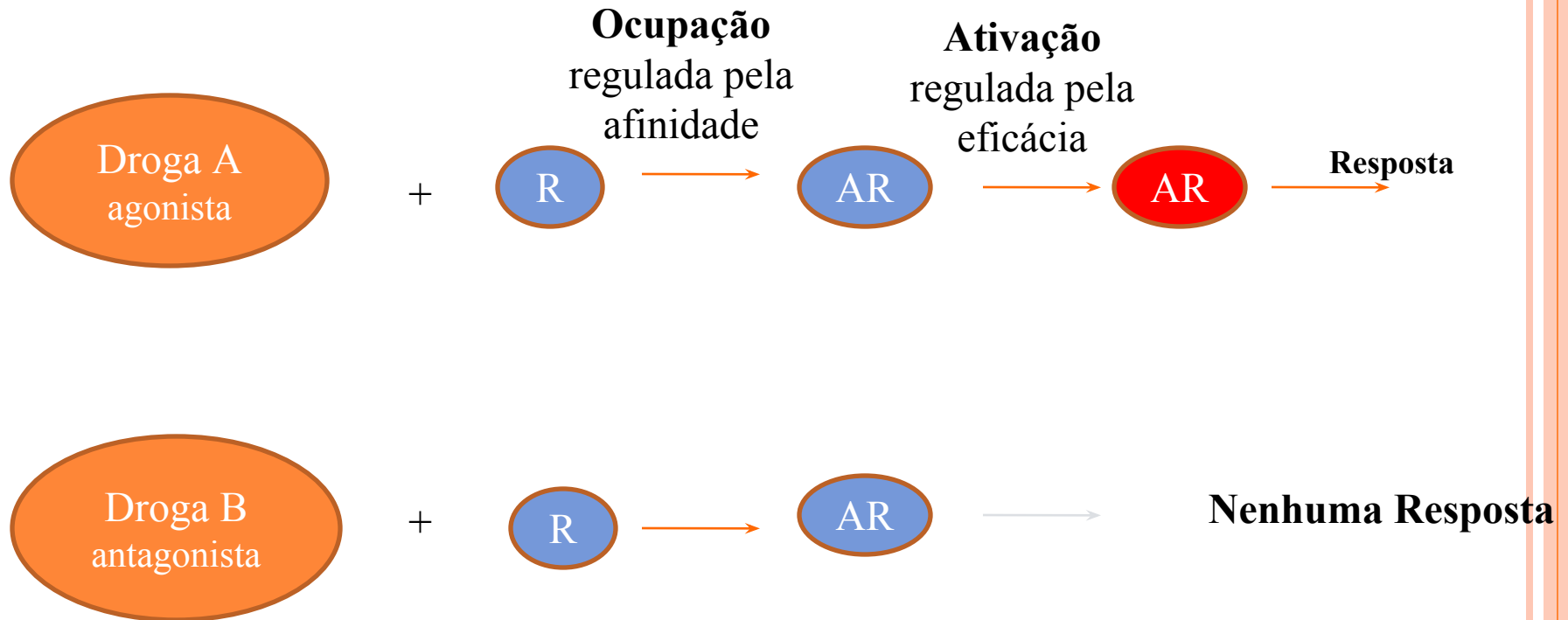
Atua sobre proteínas-alvo:

- Enzimas
- Transportadores
- Canais de ions
- Receptores

Farmacologia

- Especificidade: Recíproca entre substâncias e ligantes. (subst. se liga somente em determinados alvos e os alvos só reconhecem determinada substância)
- Nenhum fármaco é totalmente específico: o aumento da dose faz com que ele atue em outros alvos diferentes provocando efeitos colaterais.

FARMACOLOGIA



FARMACOLOGIA

Teoria de Ariëns (1954) – Teoria da atividade intrínseca

Para produzir efeito não é necessária somente a formação do complexo F-R.

O efeito farmacológico é proporcional à:

- ▮ Afinidade do fármaco pelo receptor para formar o complexo F-R (CLARK)
- ▮ Atividade intrínseca (α) é uma medida da capacidade do fármaco em produzir um efeito farmacológico quando ligada ao seu receptor (podendo variar de 0 a 1).

Drogas agonistas

Quando a droga ativa ou estimula seus receptores, disparando uma resposta que aumenta ou diminui a função celular.

Possuem as duas propriedades: AFINIDADE (devem ligar-se efetivamente aos seus receptores) e ATIVIDADE INTRÍNSECA (complexo F-R deve ser capaz de produzir uma resposta no sistema-alvo).

FARMACOLOGIA

Agonistas Totais

Têm afinidade pelo receptor

Produzem efeito máximo ($\alpha = 1$)

Podem produzir efeito máximo ocupando pequeno número de receptores.

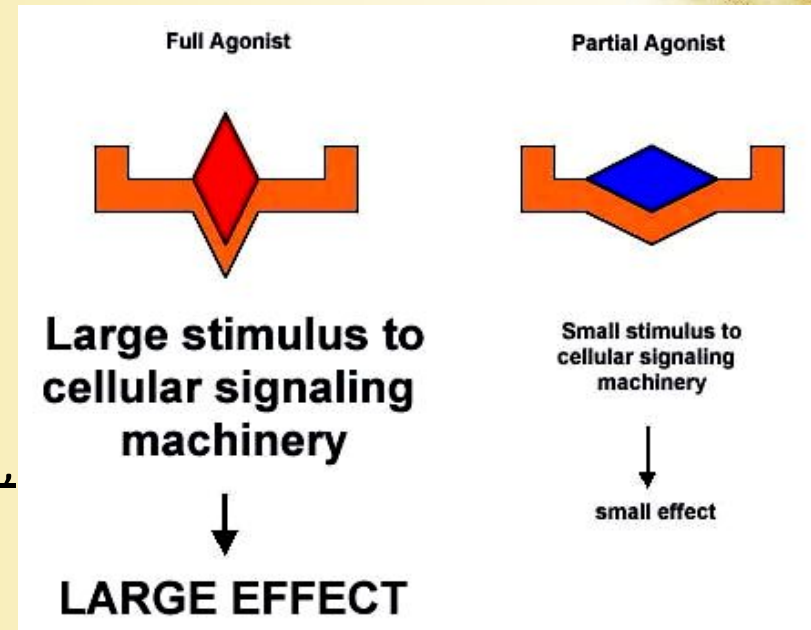
Mesmo em pequenas doses podem produzir resposta máxima (de acordo com sua eficácia)

Agonistas Parciais

Têm afinidade pelo receptor

NÃO produzem efeito máximo ($0 < \alpha < 1$)

Também são denominados antagonistas parciais, porque impedem que um agonista total se ligue ao receptor desencadeando seu efeito máximo.



FARMACOLOGIA

Drogas antagonistas

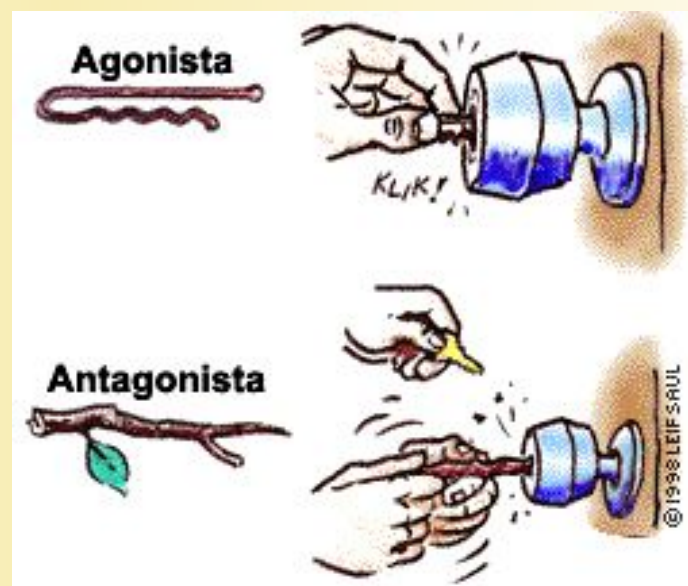
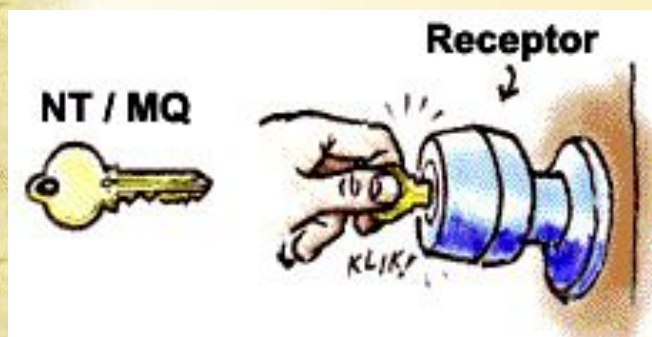
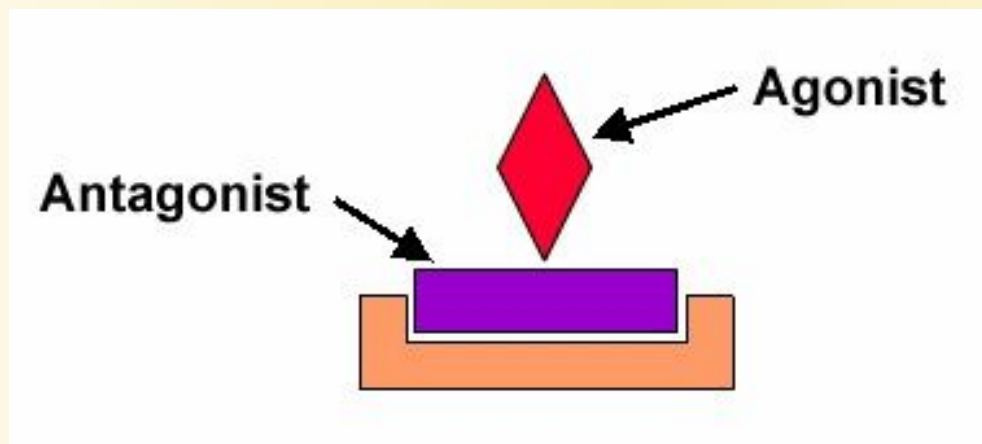
Quando a droga se liga ao receptor, bloqueia o acesso ou a ligação dos agonistas a seus receptores. São utilizados principalmente no bloqueio ou diminuição das respostas celulares aos agonistas (comumente neurotransmissores) normalmente presentes no corpo.

Ex. agonista dos receptores adrenérgicos albuterol (relaxa os músculos lisos dos bronquíolos) - antagonista dos receptores colinérgicos ipratrópio (bloqueia o efeito broncoconstritor da acetilcolina).

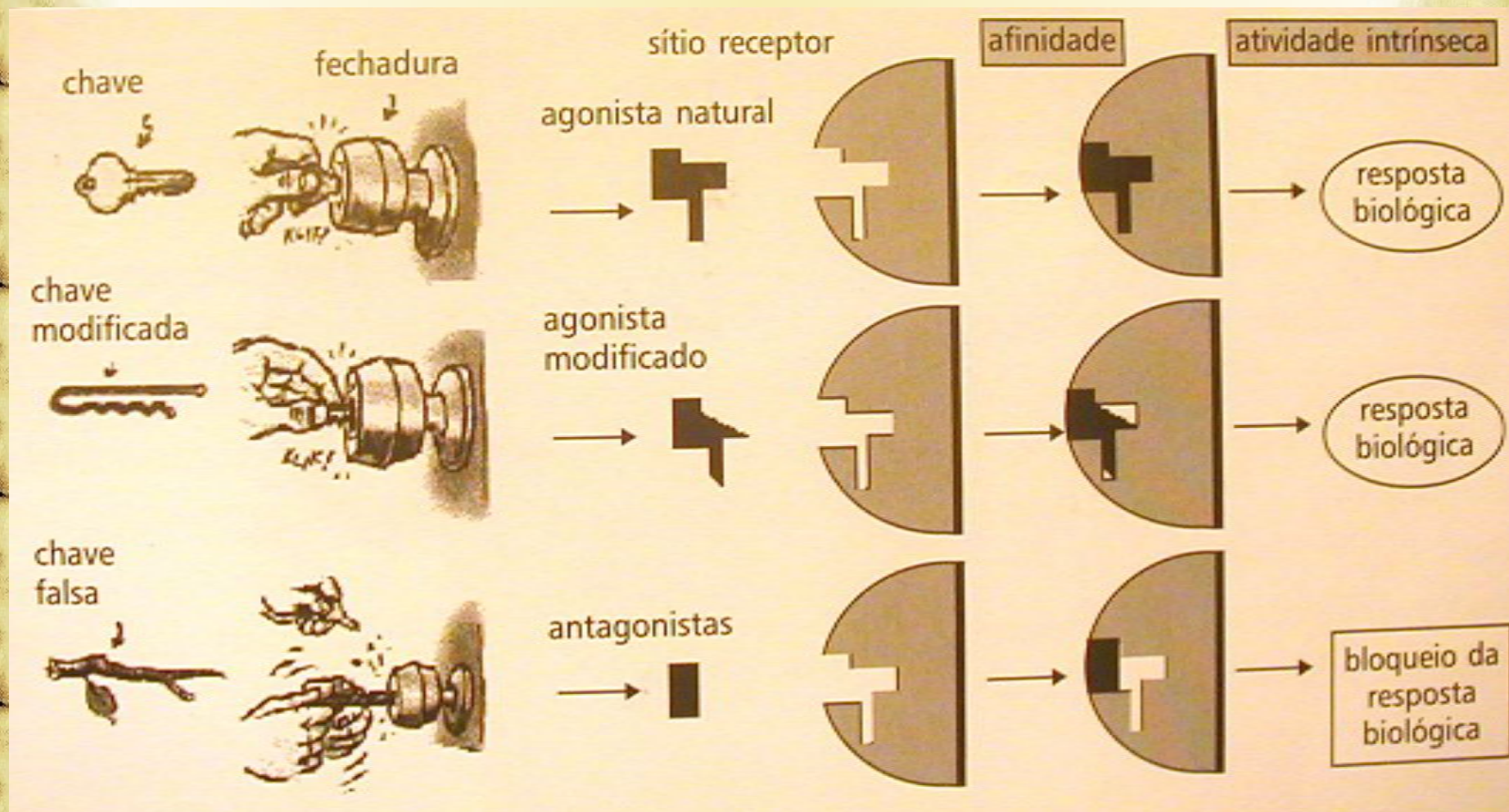
Apresenta AFINIDADE.

Pouca ou nenhuma ATIVIDADE INTRÍNSECA (sua função consiste em impedir a interação das moléculas agonistas com seus receptores).

INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR



INTERAÇÃO FÁRMACO – RECEPTOR



Farmacologia

- Antagonismos:
- Antagonismo químico: duas substâncias se combinam em solução , perdendo-se o efeito do fármaco ativo. Ex: Uso de agentes quelantes (dimercaprol) que se ligam a metais pesados reduzindo sua toxicidade

Farmacologia

- Antagonismo farmacocinético: o Antagonista reduz efetivamente a concentração do fármaco ativo em seu local de ação. Podendo ser:
- Através do aumento da velocidade de degradação do fármaco ativo. Ex: Warfarin + Fenobarbital = - efeito do warfarin;
- Redução da velocidade de absorção da substância ativa ;
- Aumento na taxa de excreção renal

Farmacologia

Antagonismo competitivo: ambos os fármacos se ligam aos mesmos receptores (reversível ou irreversível)

Antagonismo fisiológico: substâncias de ações opostas tendem anular uma o efeito da outra. Ex: histamina atua sobre os receptores das células parietais da mucosa gástrica estimulando a secreção de ácido, enquanto o omeprazol bloqueia esse efeito ao inibir a bomba de prótons.

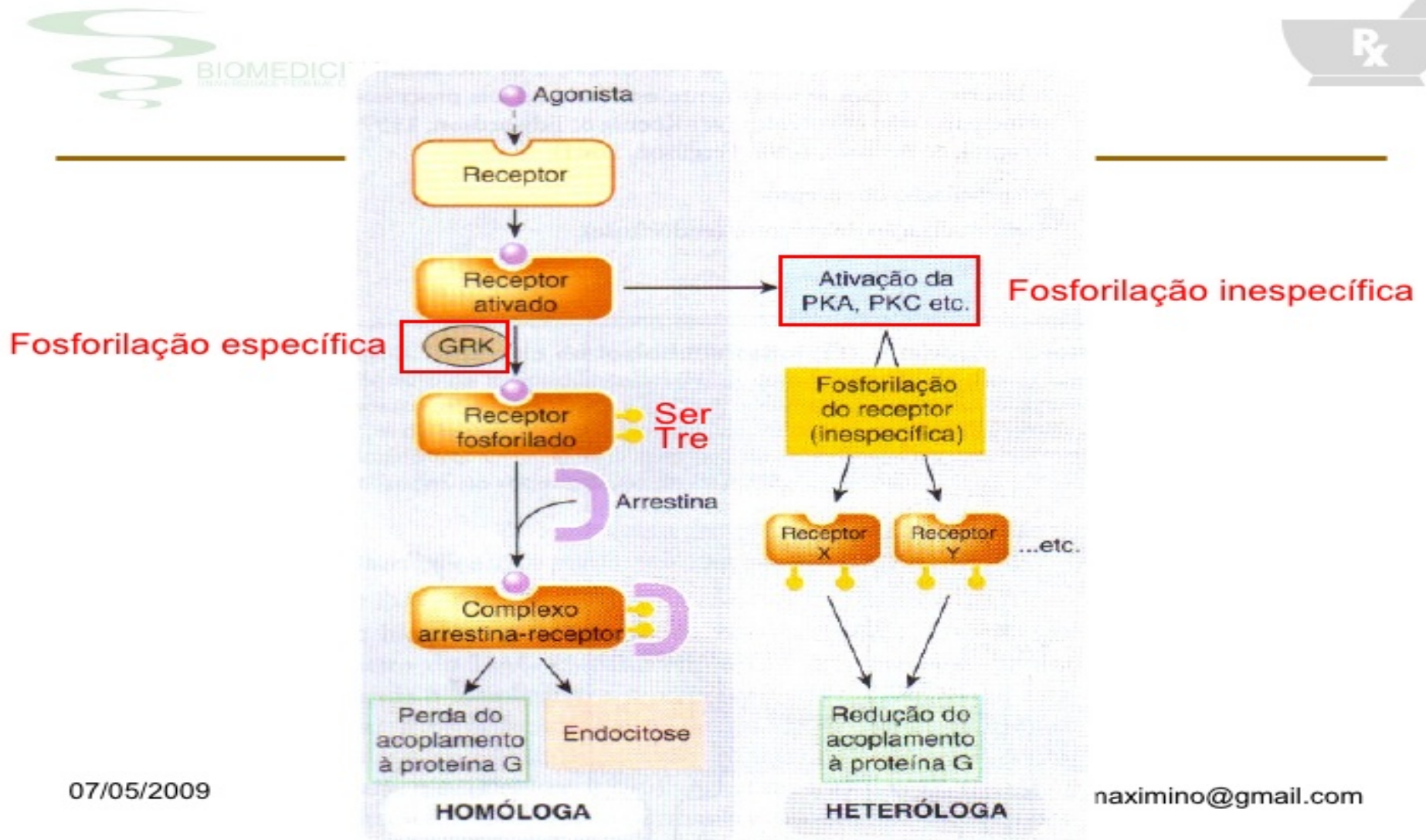
Farmacologia

Dessensibilização e Taquifilaxia:

O termo taquifilaxia (do grego: proteção rápida).

- Diminuição do efeito de um fármaco que ocorre gradualmente quando administrado de modo contínuo ou repetidamente.

Dessensibilização dos receptores



Farmacologia

Mecanismos envolvidos

- Alterações nos receptores
- Perda de receptores: exposição prolongada reduz o número de receptores expressos na superfície celular.
- Aumento do metabolismo da substância. Substâncias como etanol e barbitúricos quando administradas repetidamente, aparecem em concentrações plasmáticas reduzidas.

Farmacologia

- Exaustão de mediadores : a dessensibilização está associada à depleção de uma substância intermediária essencial. Ex: Anfetaminas atuam através da liberação de aminas nas terminações nervosas, portanto apresentam elevada taquifilaxia devido à depleção das reservas de aminas.

Farmacologia

- Adaptação fisiológica: Pode ocorrer uma diminuição do efeito de um fármaco, devido à sua anulação por uma resposta homeostática. Ex: Redução de efeitos colaterais como náuseas e sonolência de alguns fármacos quando se dá a administração contínua.