



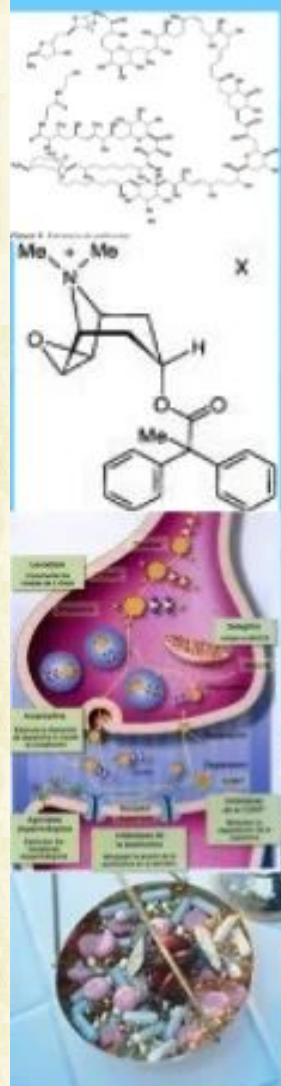
BASES DA TERAPÉUTICA

# NATUREZA E COMPORTAMENTO DOS FÁRMACOS NO ORGANISMO

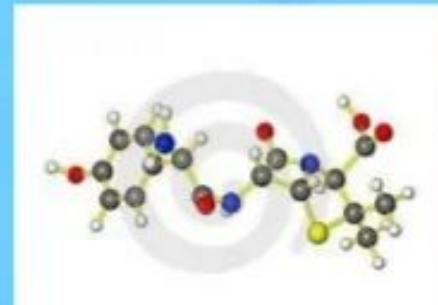
Prof. Dr. Wagner Rafael da Silva



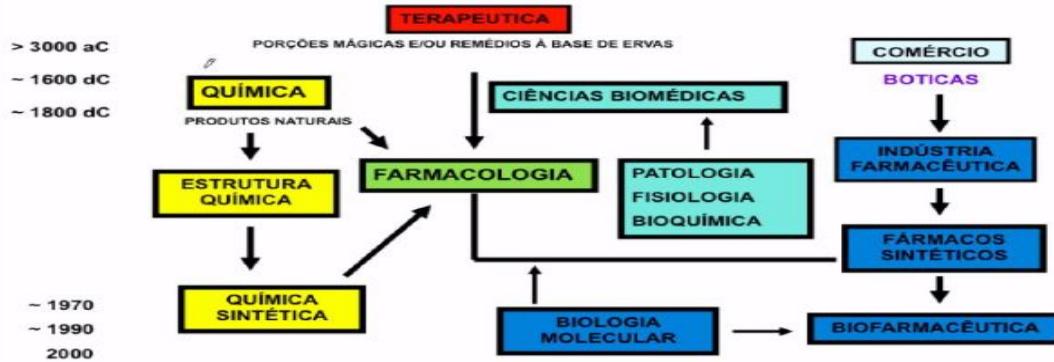
# Fármaco



- 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

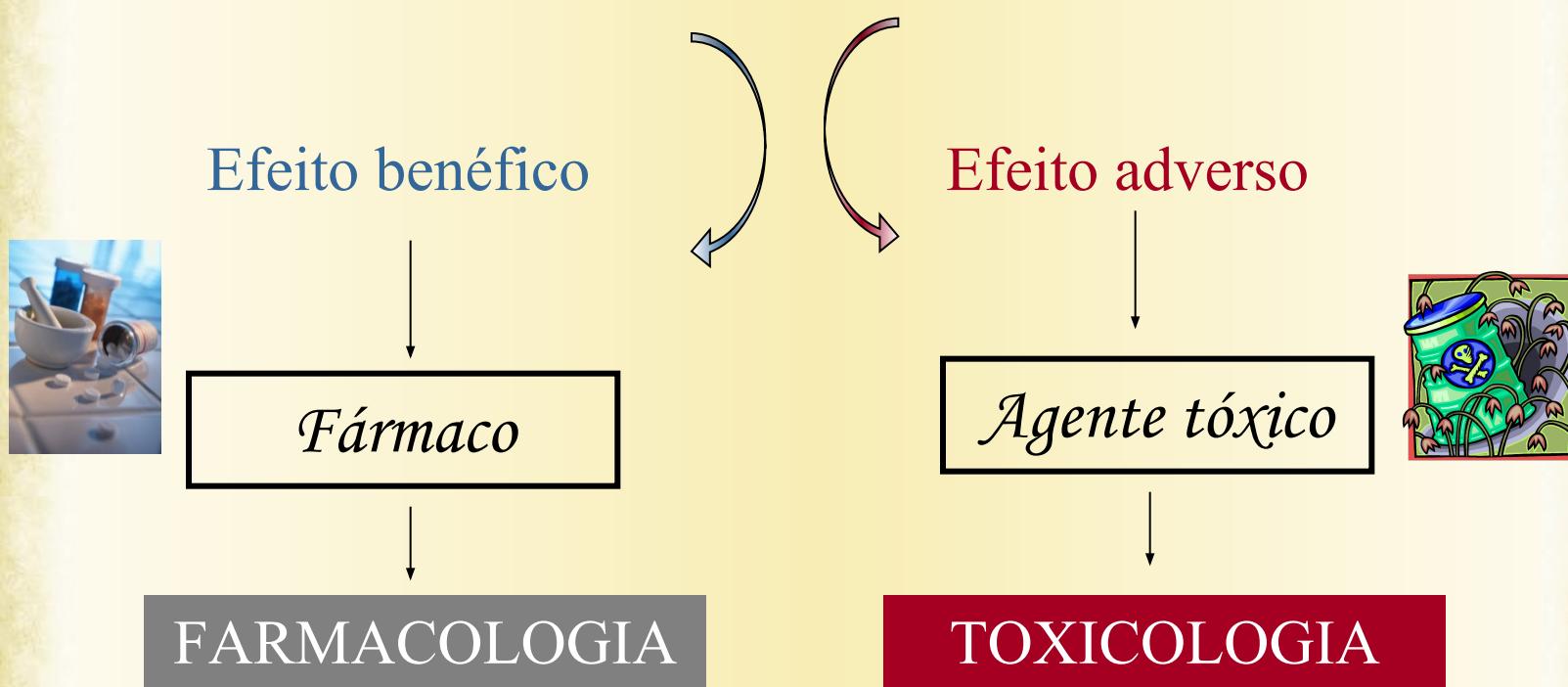


## DESENVOLVIMENTO DA FARMACOLOGIA



# DROGA

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



# Farmacologia - defnições

- 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 Drogas

*“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 desapercebida
- 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)

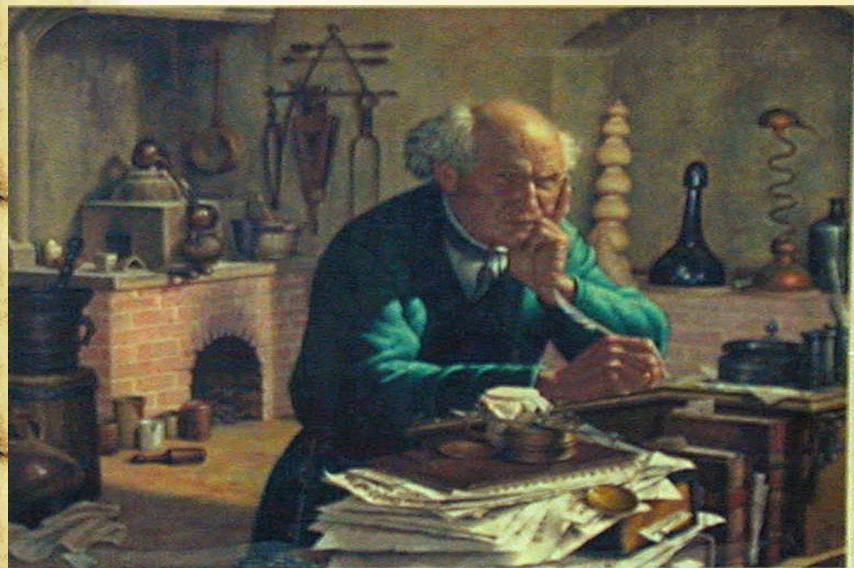
*Dose determina a toxicidade*

*“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  
I  
↓

Fase  
II  
↓

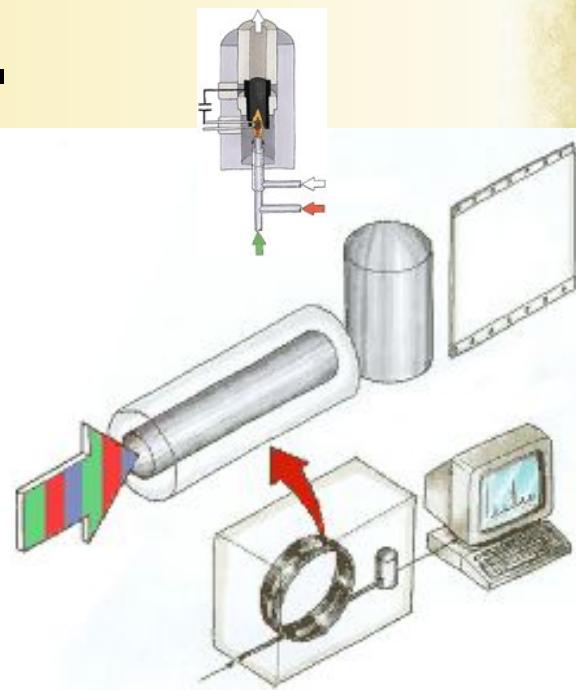
Fase III

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

Dosagem mais segura e eficaz

Eficácia terapêutica e segurança  
Indicação Clínica / Regulamentação

Vigilância Pós-comercialização

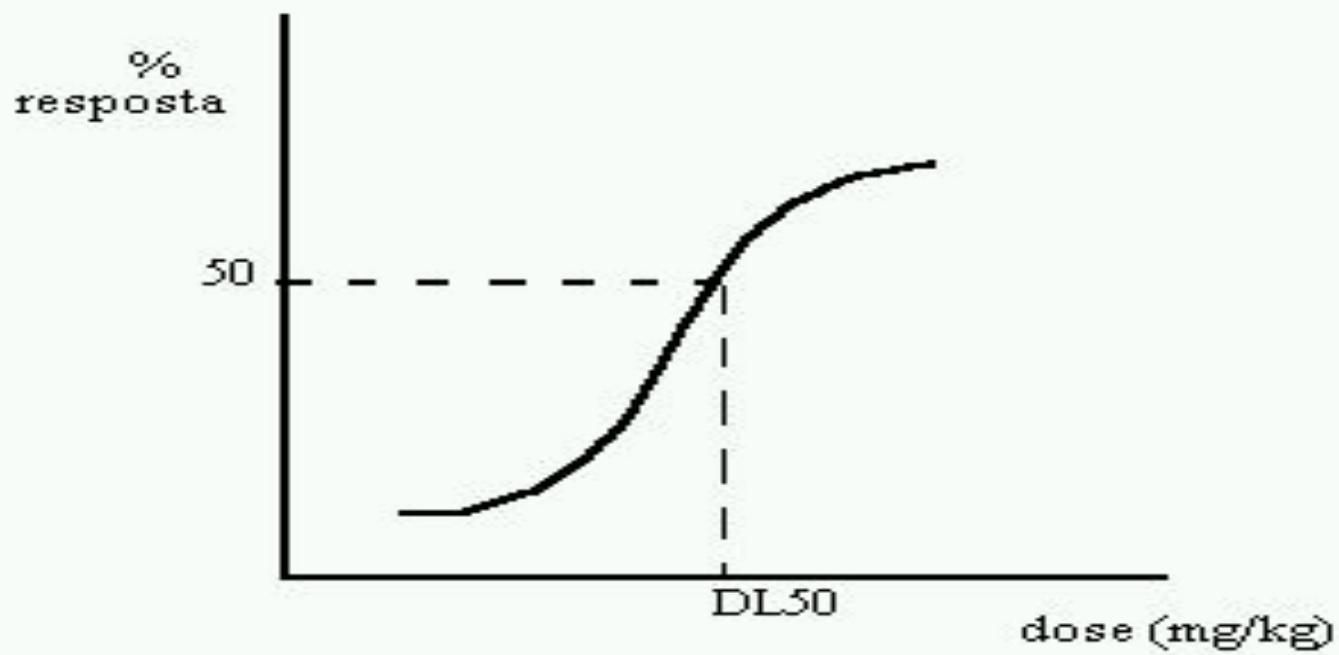


Fonte: WWW.GOOGLE.COM

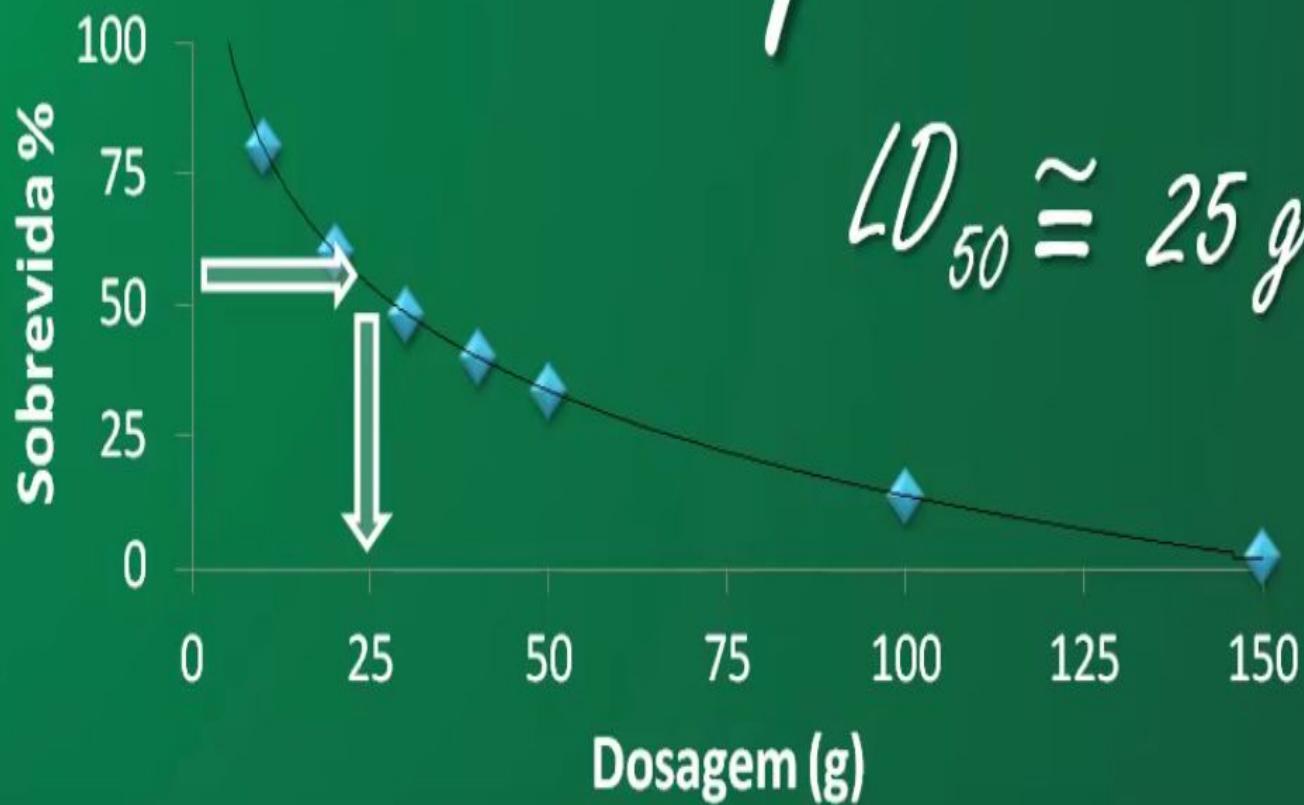
# DL<sub>50</sub> - Dose letal 50

- 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



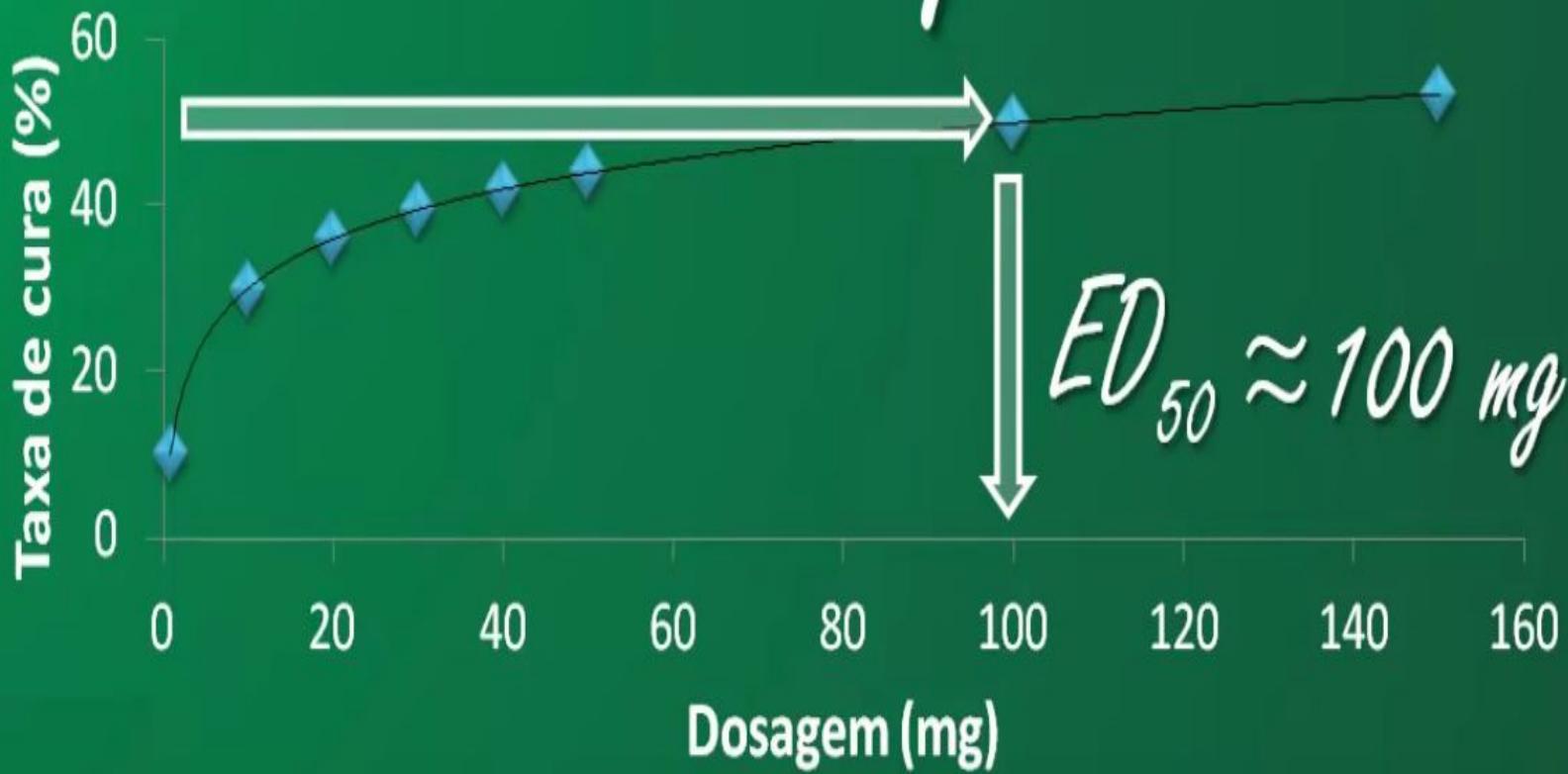
# Índice terapêutico



# DE<sub>50</sub> - 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.

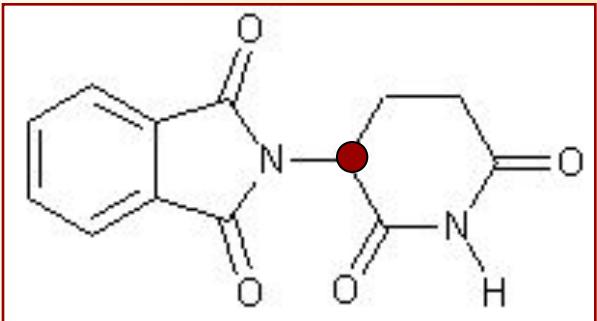
*Talidomida* - Coração e membros.

*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.

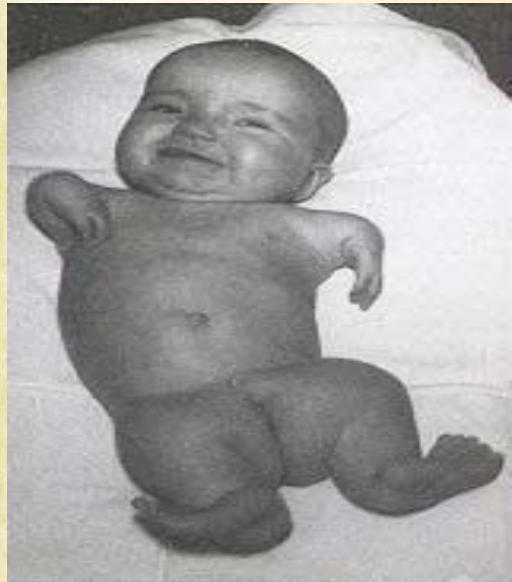
1961 foi retirada do mercado.

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



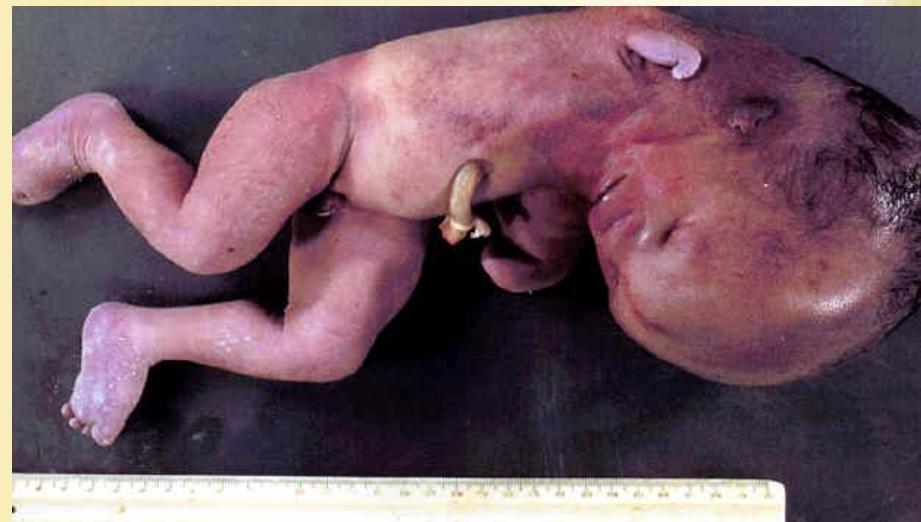
“A tragédia da Talidomida”

“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.

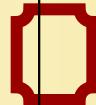
# Os bebês da Talidomida



# DROGAS NO ORGANISMO

- **Princípios farmacodinâmicos**

A ação da droga sobre o corpo



- **Princípios farmacocinéticos**

A ação do corpo sobre a droga

Absorção

Distribuição

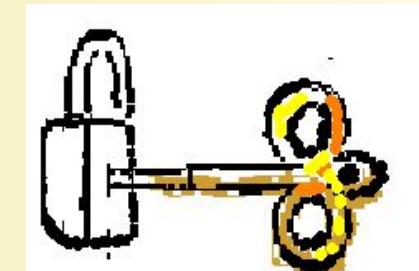
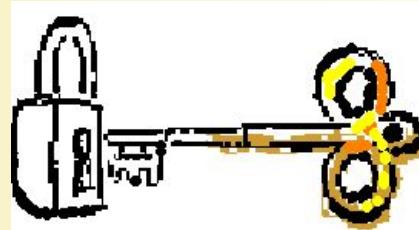
Biotransformação

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.

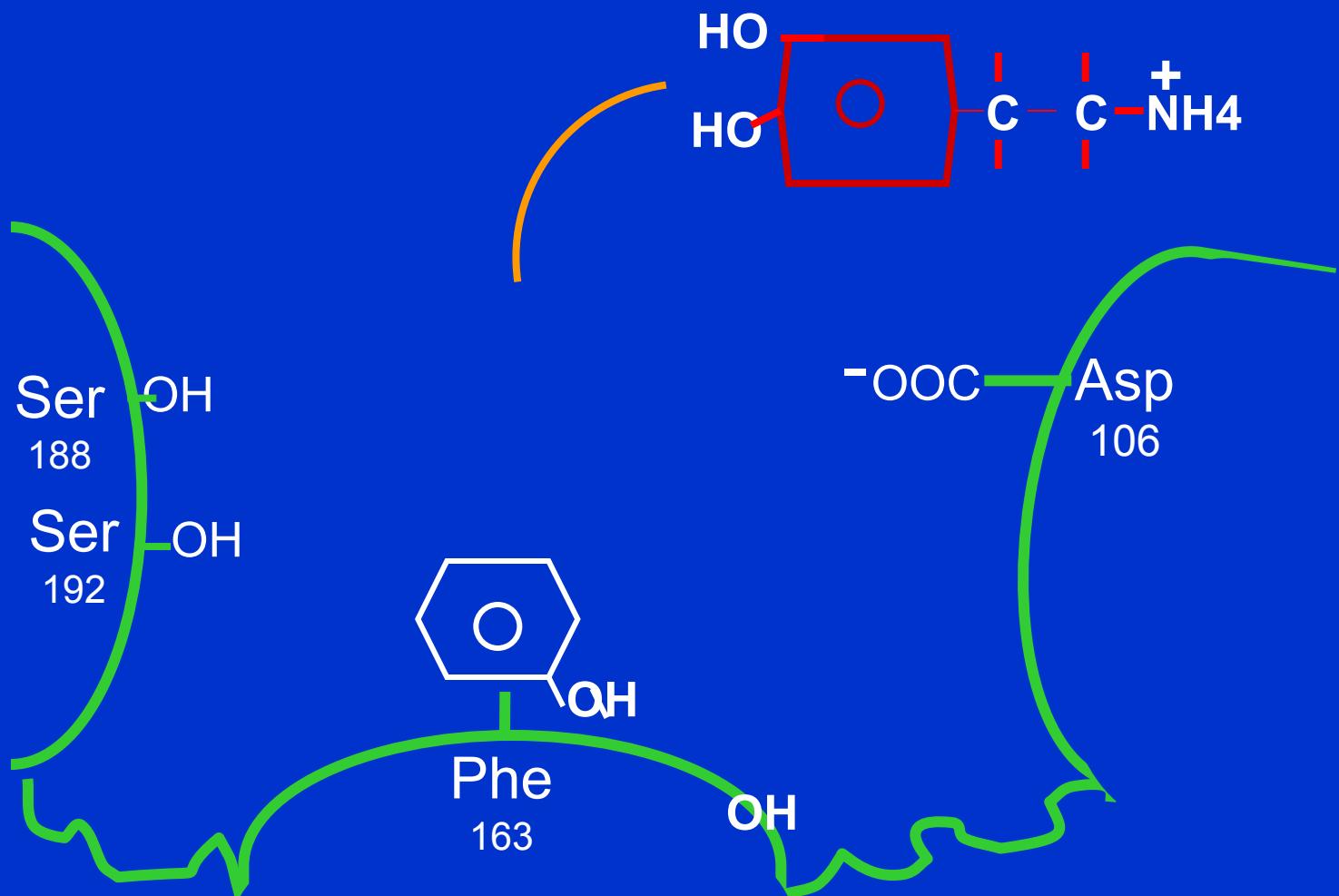
# Interações Intermoleculares

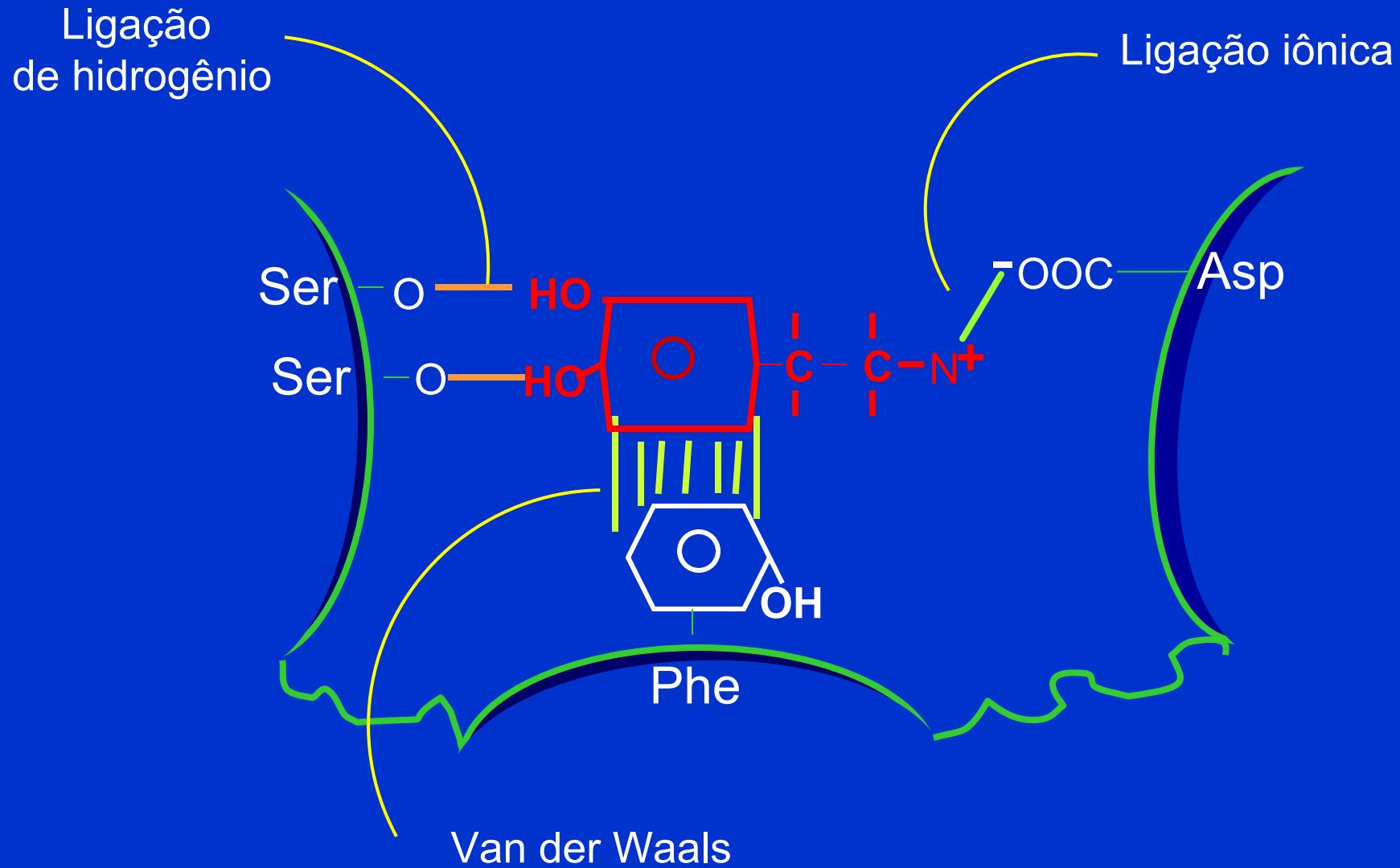
- Ligações hidrofóbicas: ocorrem com freqüência devido a muitos fármacos se encontrarem nesta categoria.
- Ligações de hidrogênio: acontecem em átomos eletronegativos: H, N, O. Exemplo é o saquinavir inibindo a protease.

# 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





## FORÇAS DE INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR

Forças Relativamente mais Fortes

Ligações Covalentes

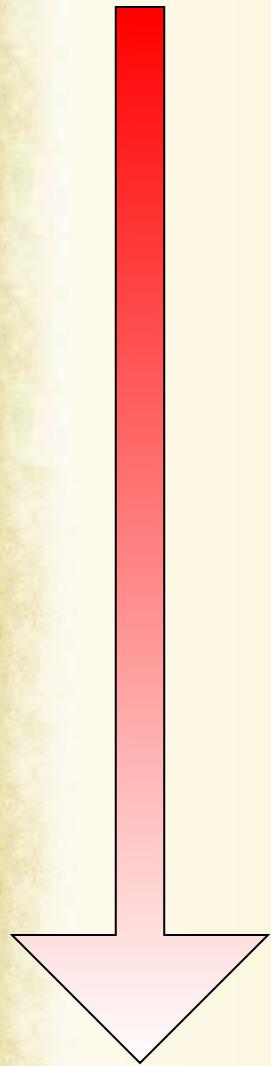


Exercem ação tóxica  
(prolongada) contra organismos patogênicos e  
outras células estranhas ao nosso organismo.

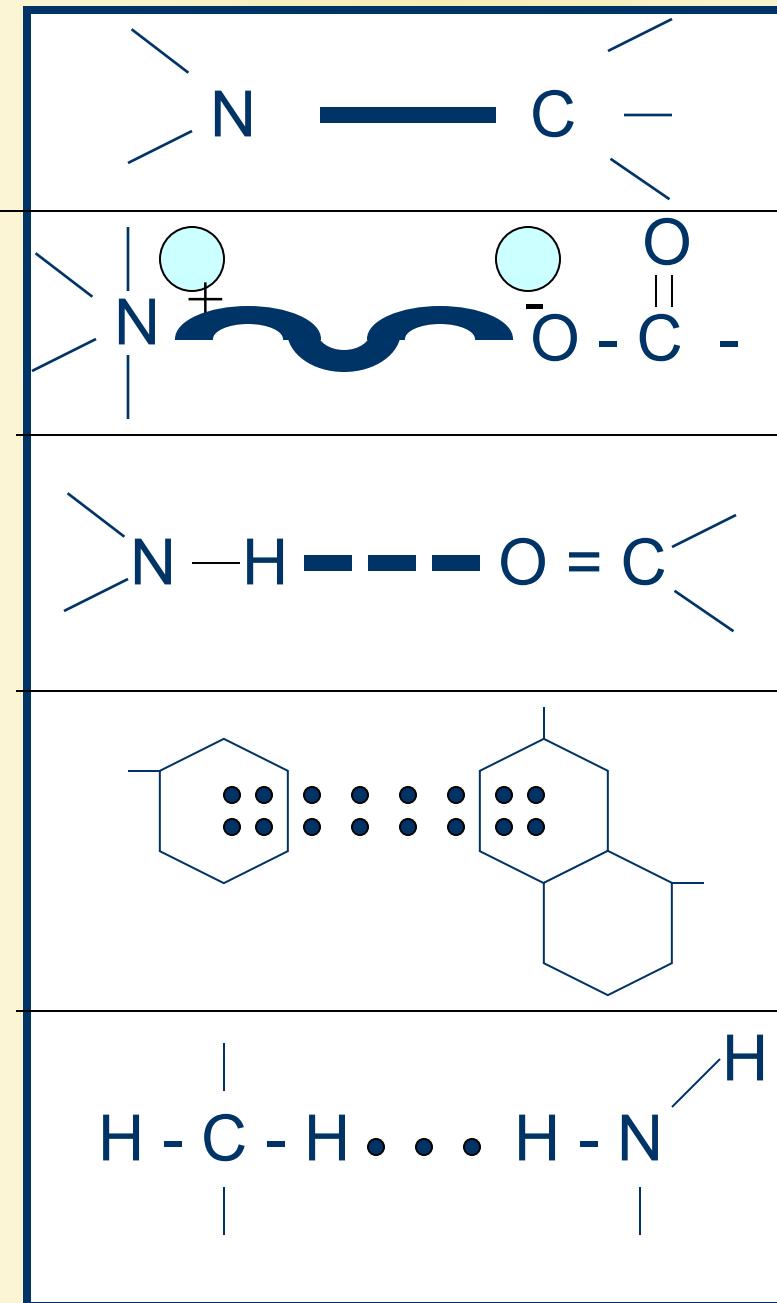
**QUIMIOTERÁPICOS**

# 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

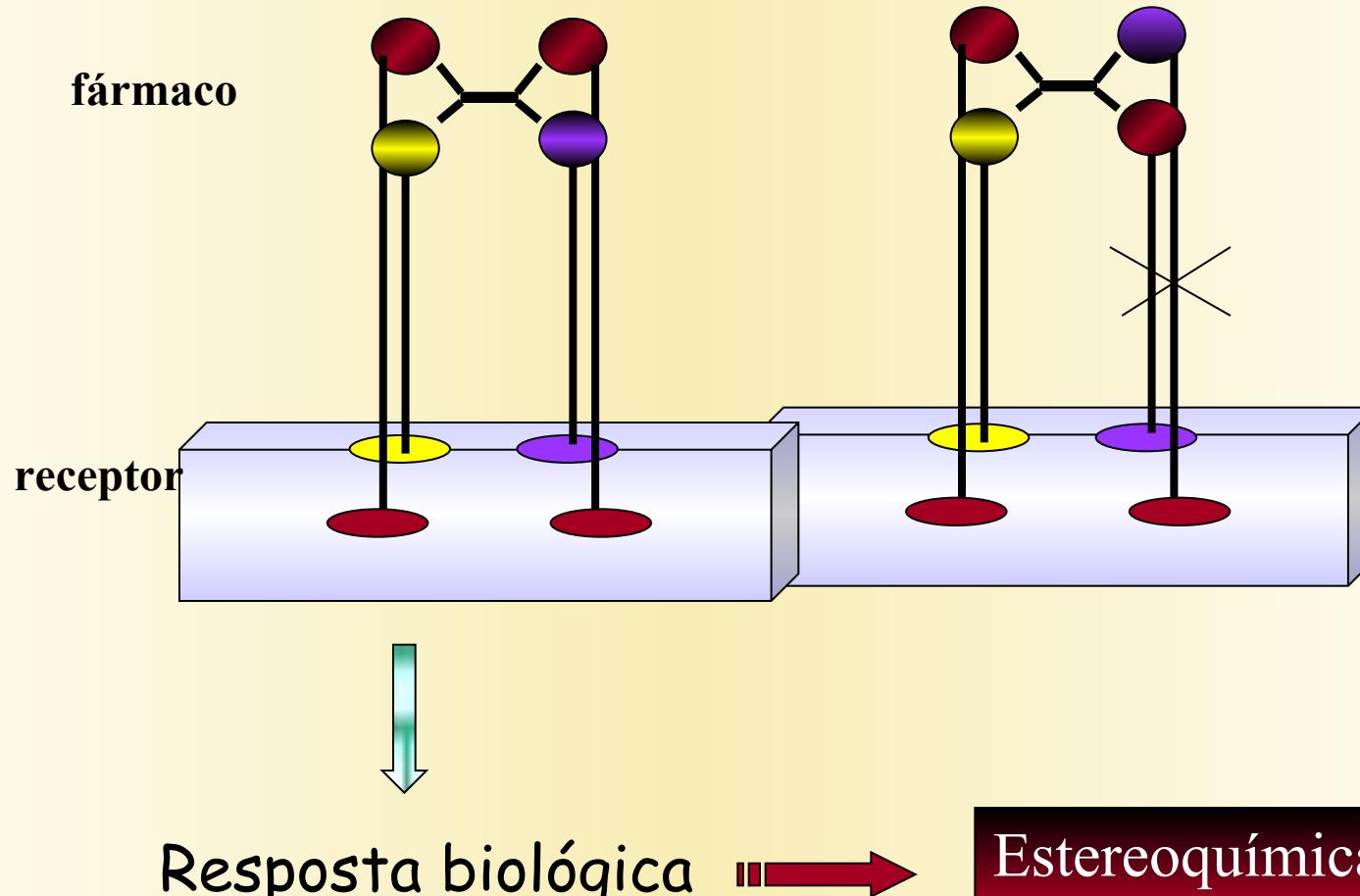
HIDROGÊNIO

HIDROFÓBICA

VAN DER WAALS

# PRINCÍPIOS FARMACODINÂMICOS

*RECONHECIMENTO LIGANTE - RECEPTOR*



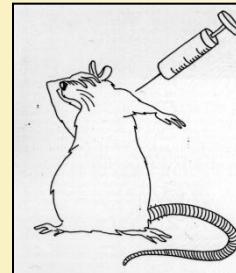
# PRINCÍPIOS FARMACOCINÉTICAS

---

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

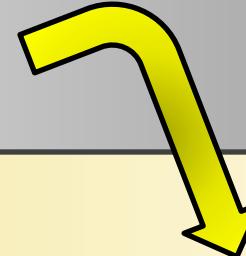
## PROPRIEDADES FÍSICO QUÍMICAS x ATIVIDADE BIOLÓGICA

- Absorção → Via de administração
- Distribuição
- Biotransformação
- Eliminação



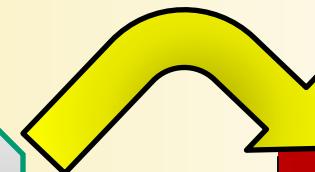
# *FARMACOCINÉTICA*

*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

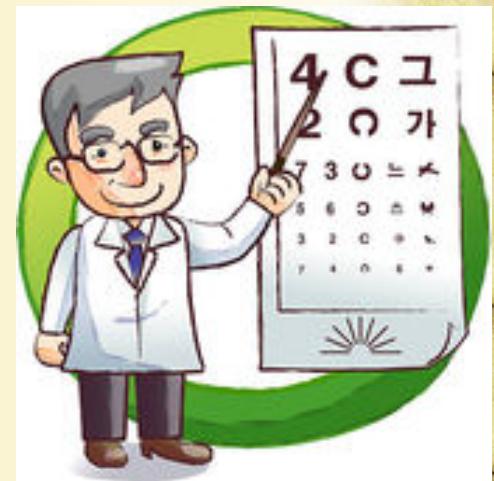
Grau de ionização (fármacos ácidos ou básicos)

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.

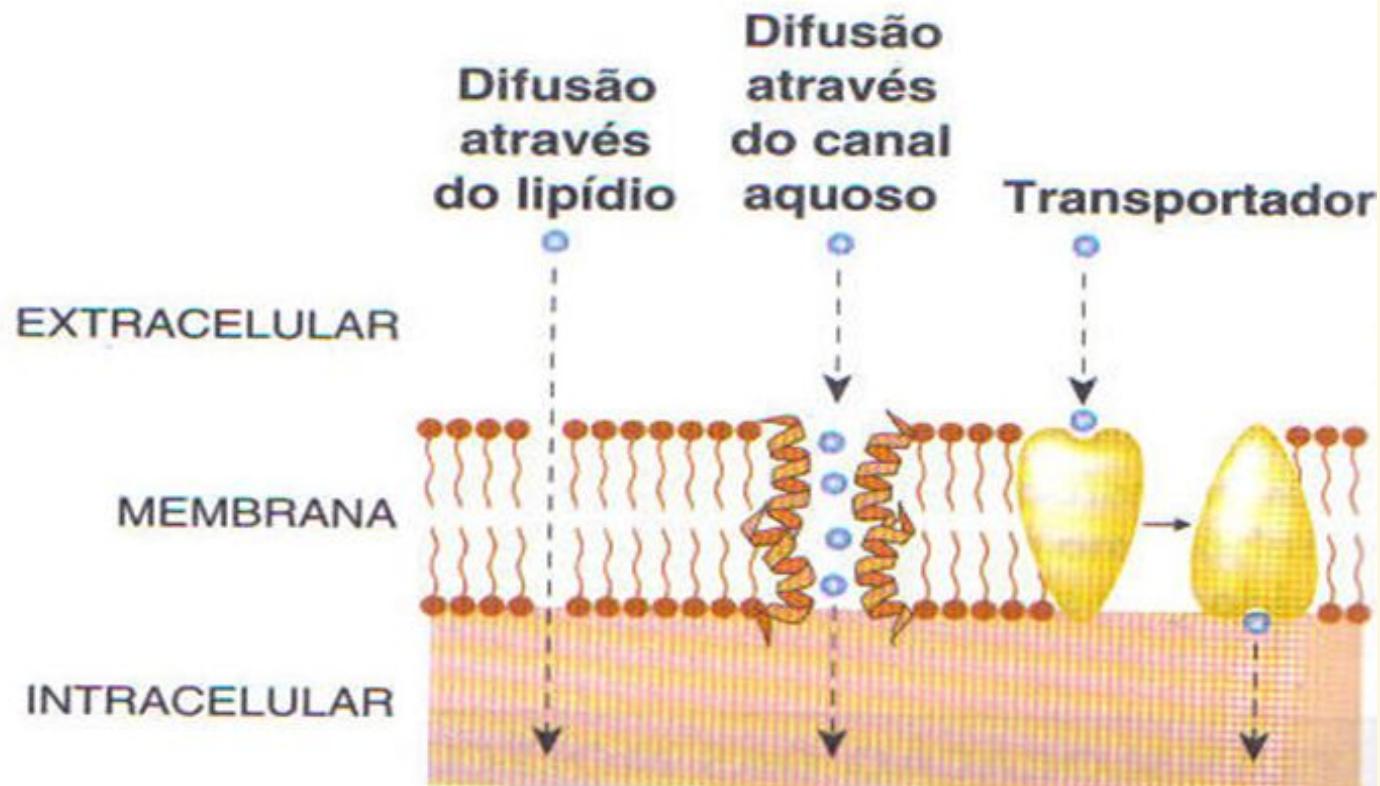
# Ligados aos Medicamentos

# Lipossolubilidade Peso Molecular Grau de Ionização

# Ligados ao Organismo

# Vascularização Superfície de Absorção Permeabilidade Capilar

# Transporte através de Membranas (Permeação).



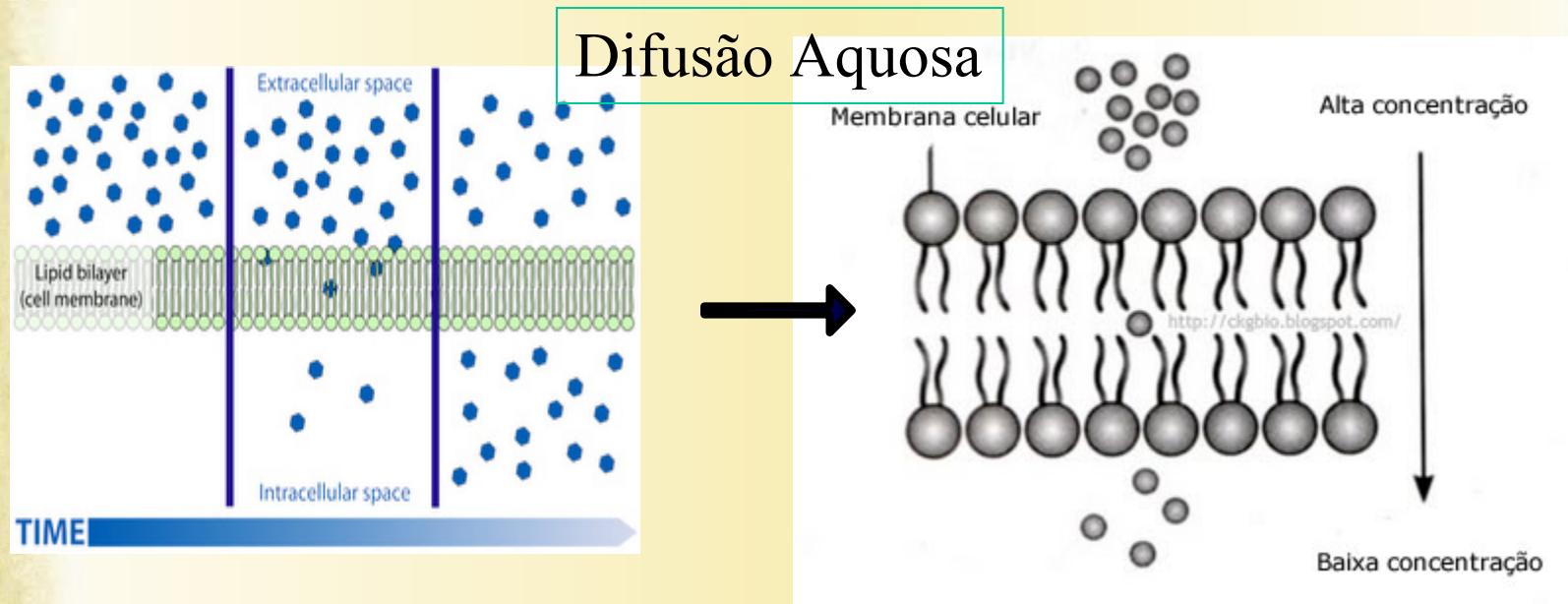
Difusão  
Aquosa  
Difusão  
Lipídica

Portadoras  
especiais

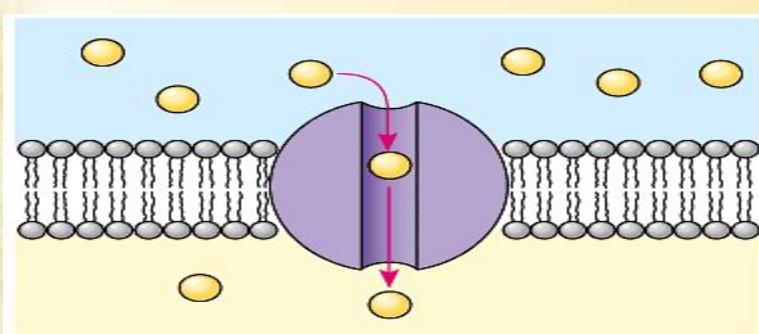
Ionização  
Ácido-Base

# DIFUSÃO

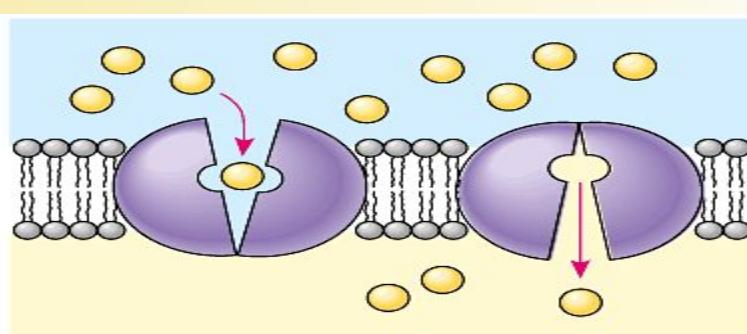
Utilizadas por Moléculas Não-Polares  
Ex: Anestésicos, tranquilizantes,  
Antibióticos, hormônios e sedativos.



**Difusão 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

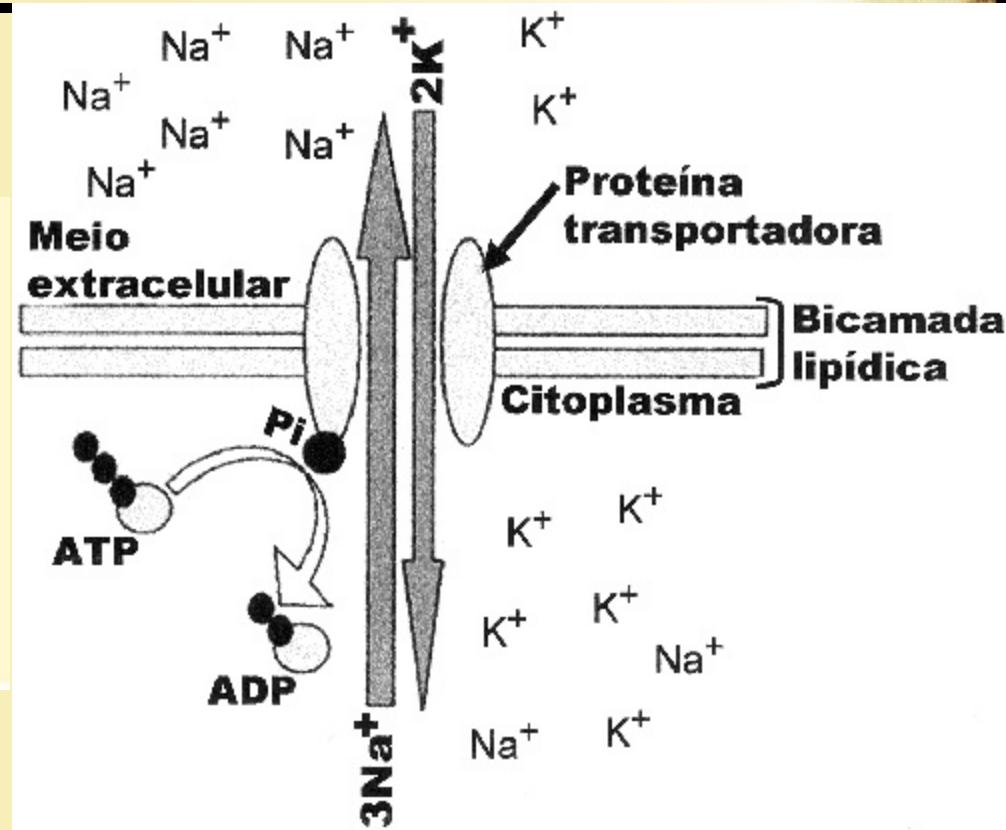
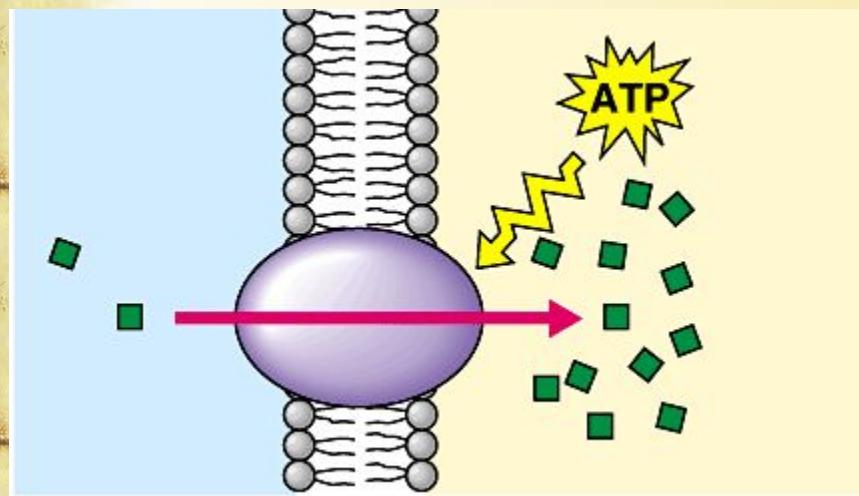
Fonte: <http://farm3.static.flickr.com>

# 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)

# 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.

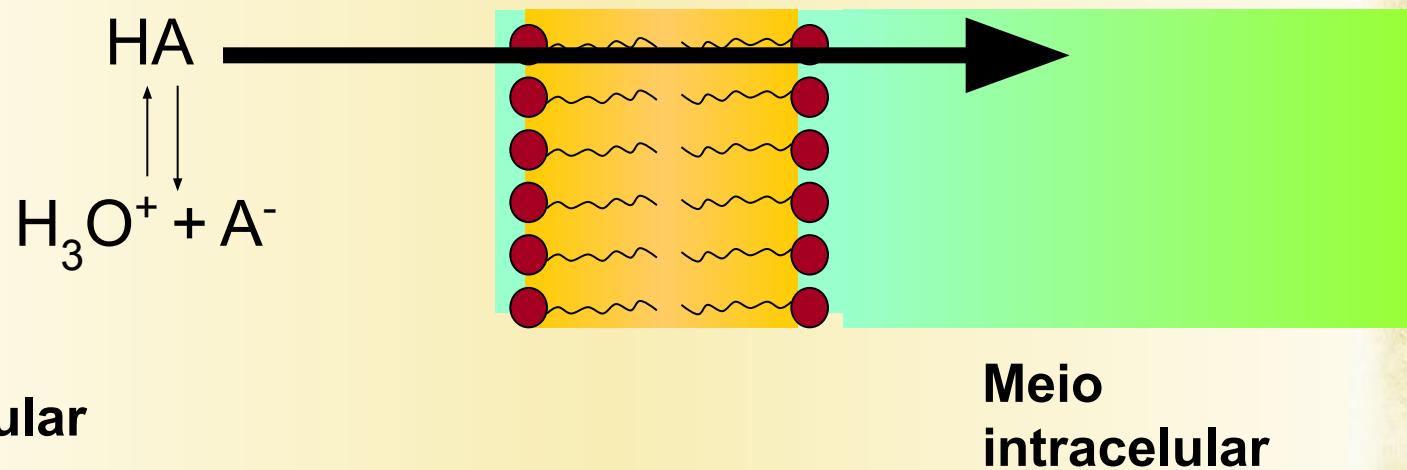
# Difusão Lipídica - pH dos compartimentos biológicos

Mucosa gástrica – pH 1 (aproximadamente)

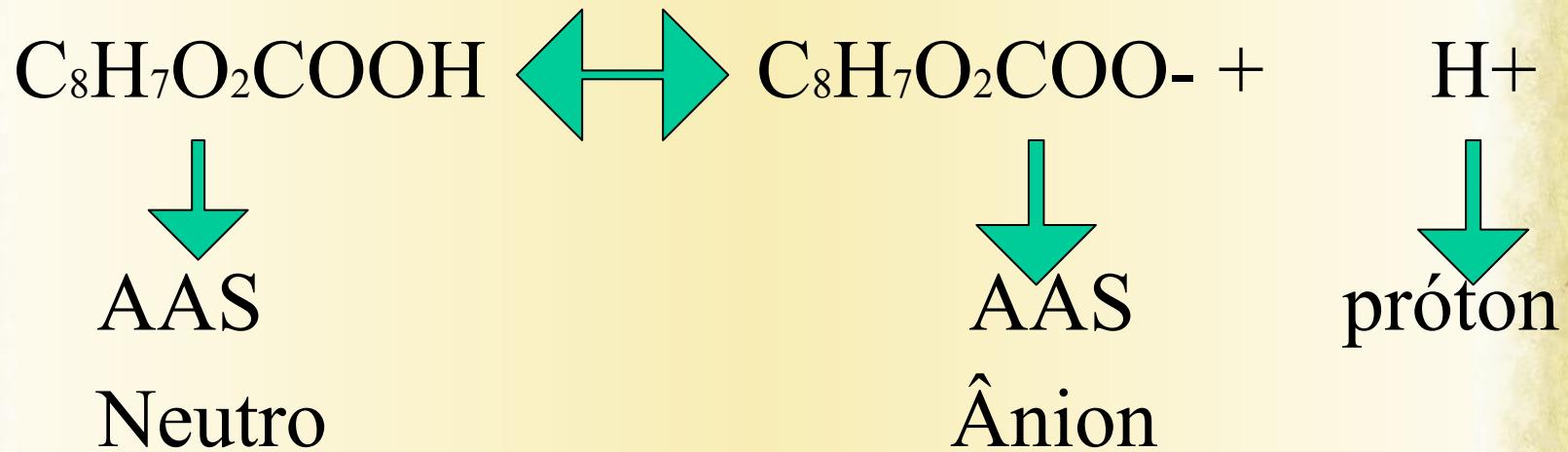
Mucosa intestinal – pH 5

Plasma – pH 7,4

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

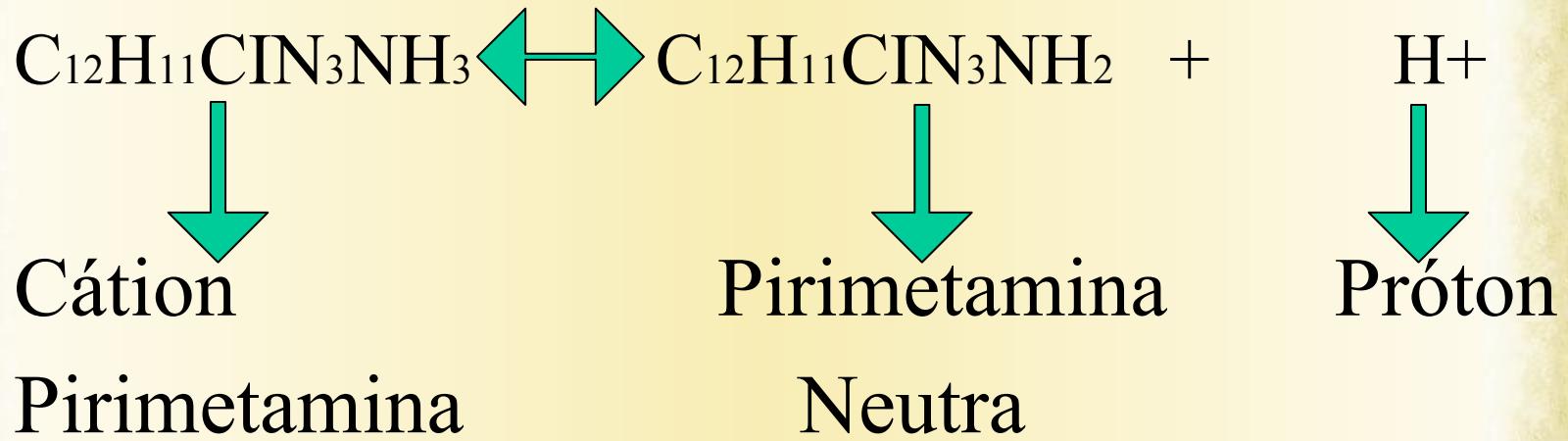


# Ionização de Ácidos e bases fracas



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 = neutra = lipossolúvel;
  - Base fraca = neutra = 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.

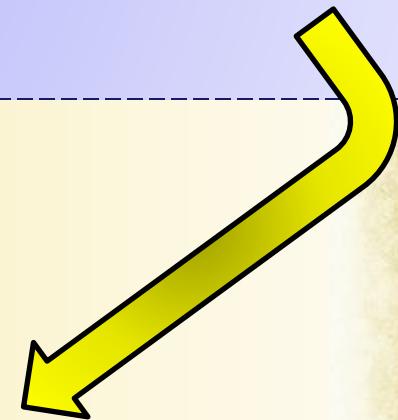
# Ionização de Ácidos e bases fracas

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

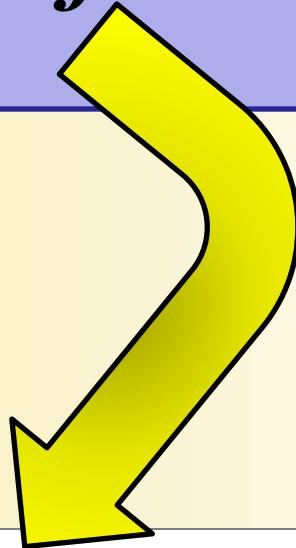
# *Lipossolubilidade*

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*

## 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 de 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.

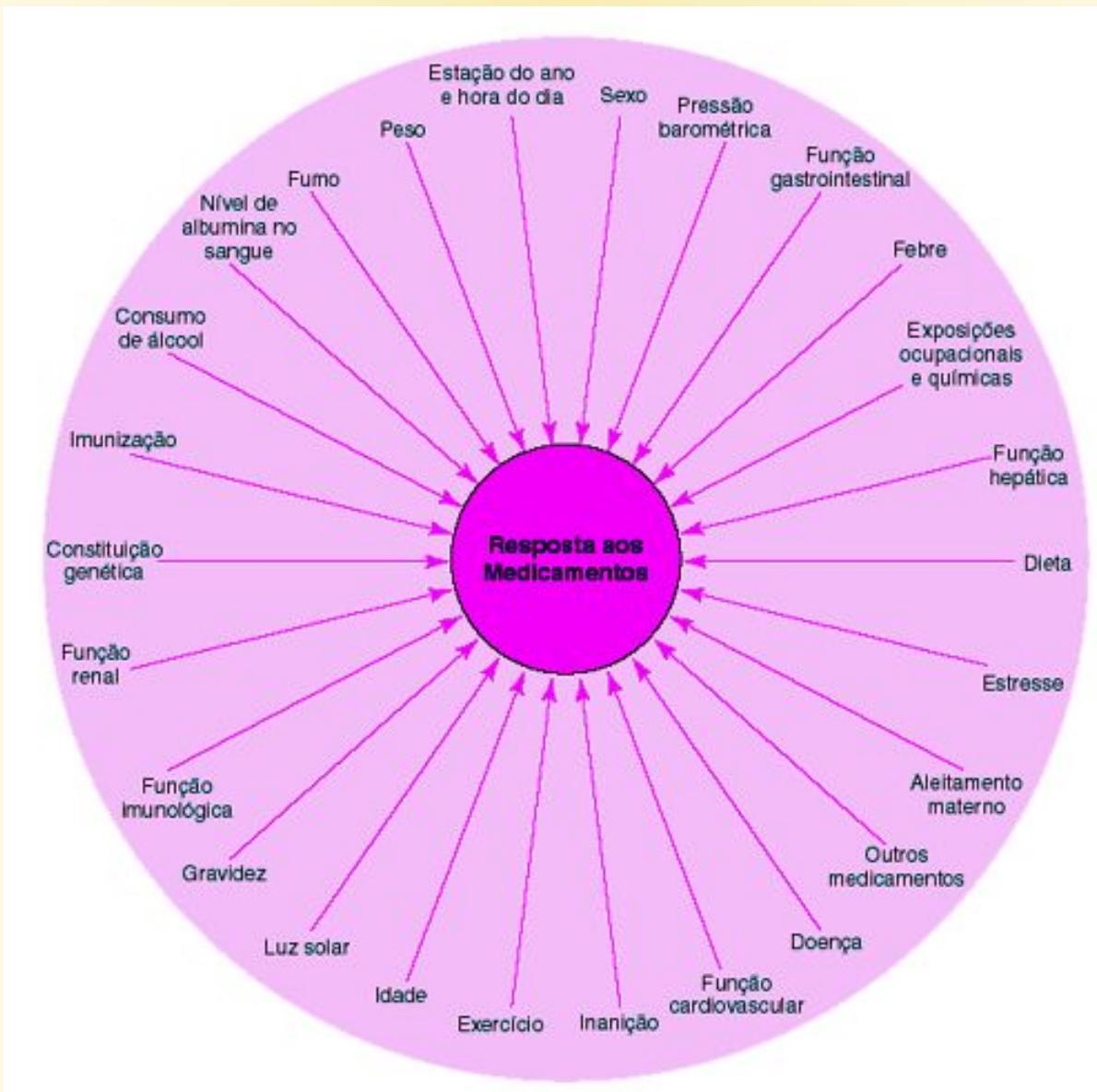
- ✓ **Ativação da droga** (ativar drogas originalmente inativas; alterar perfil farmacocinético; formar metabólitos ativos);
- ✓ **Inativação da droga** (detoxificar; inativar compostos ativos);
- ✓ **Facilitar a excreção** (formar produtos mais polares; formar produtos menos lipossolúveis).

Citocromo P<sub>450</sub>



*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

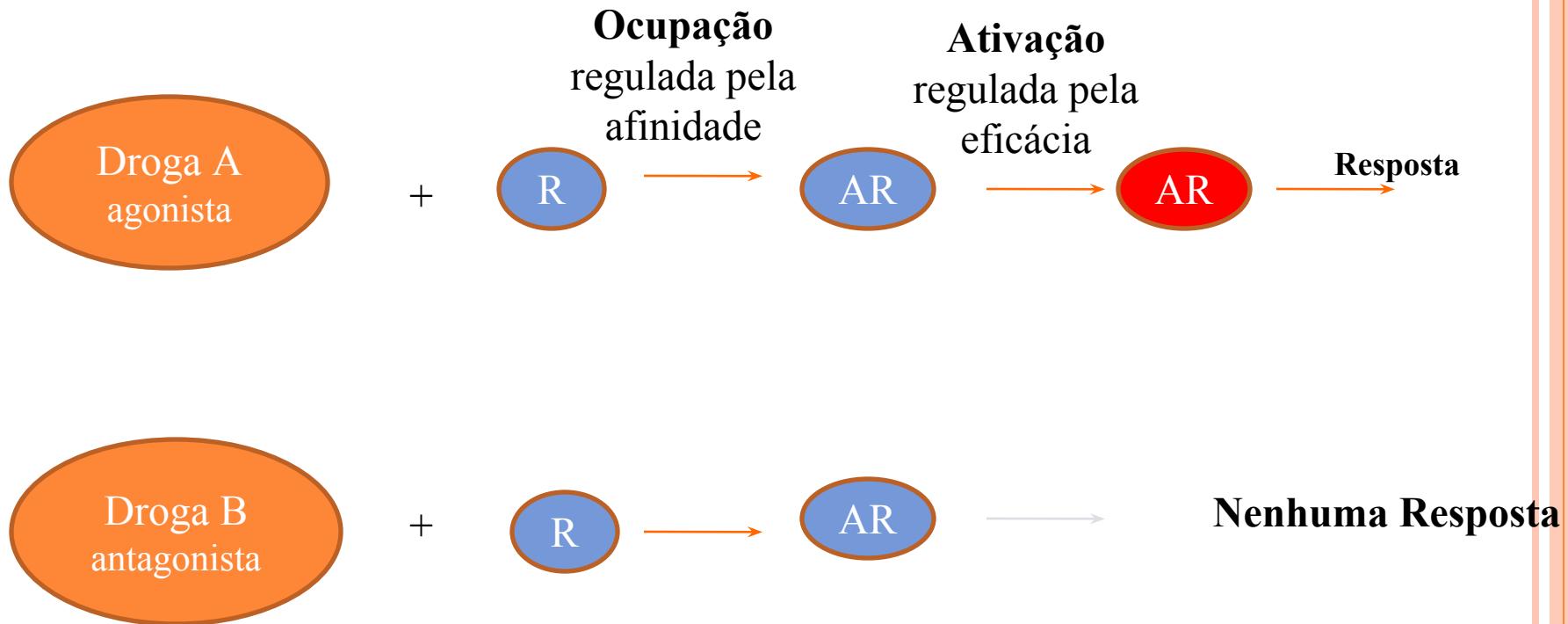
Atua sobre proteínas-alvo:

- 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 ( $\alpha$ ) 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

Producem efeito máximo ( $\alpha = 1$ )

Podem produzir efeito máximo ocupando pequeno número de receptores.

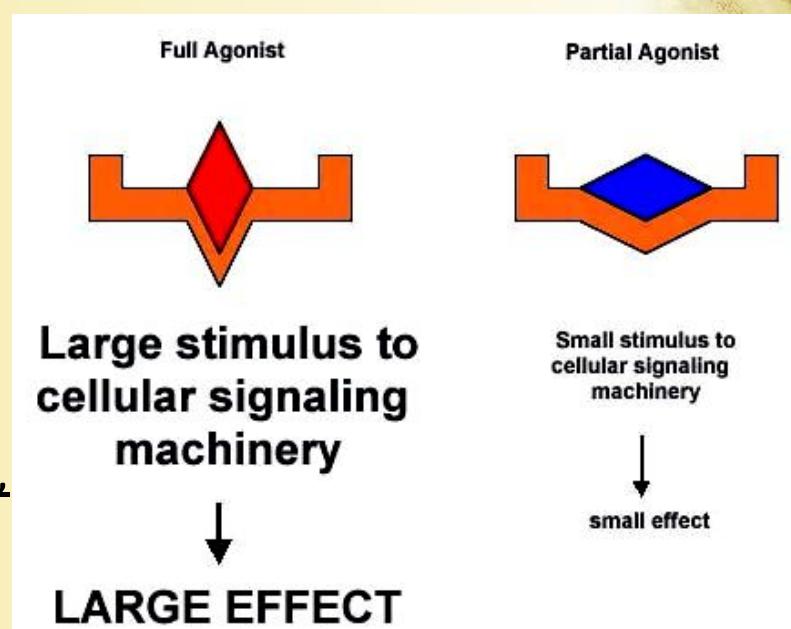
Mesmo em pequenas doses podem produzir resposta máxima (de acordo com sua eficácia)

## 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

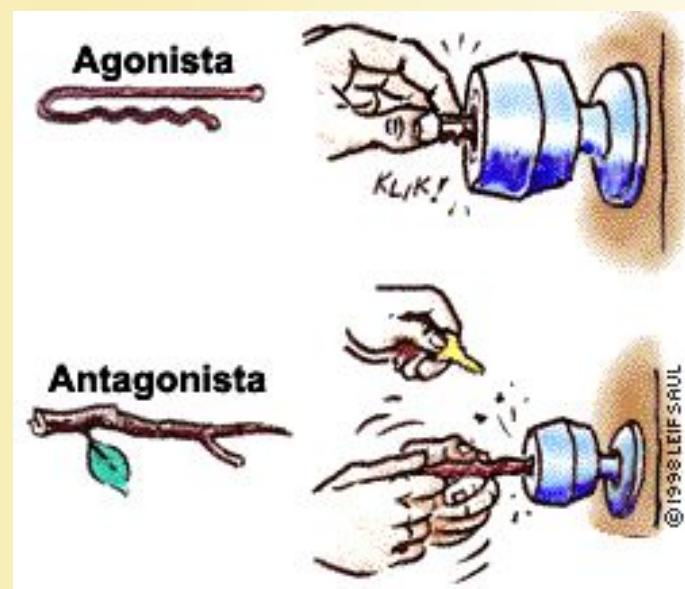
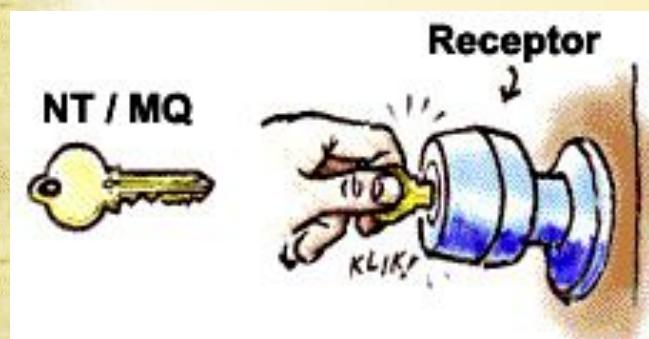
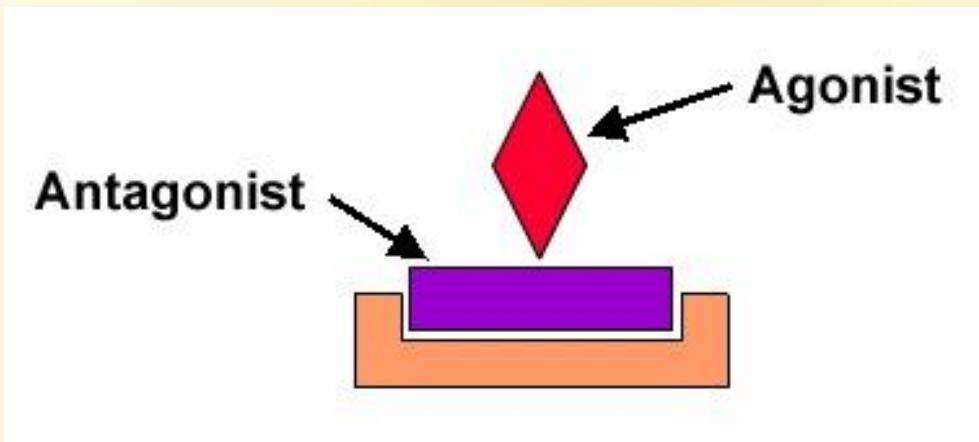
Quando a droga se liga ao receptor, bloqueia o acesso ou a ligação dos agonistas a seus receptores. São utilizados principalmente no bloqueio ou diminuição das respostas celulares aos agonistas (comumente neurotransmissores) normalmente presentes no corpo.

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

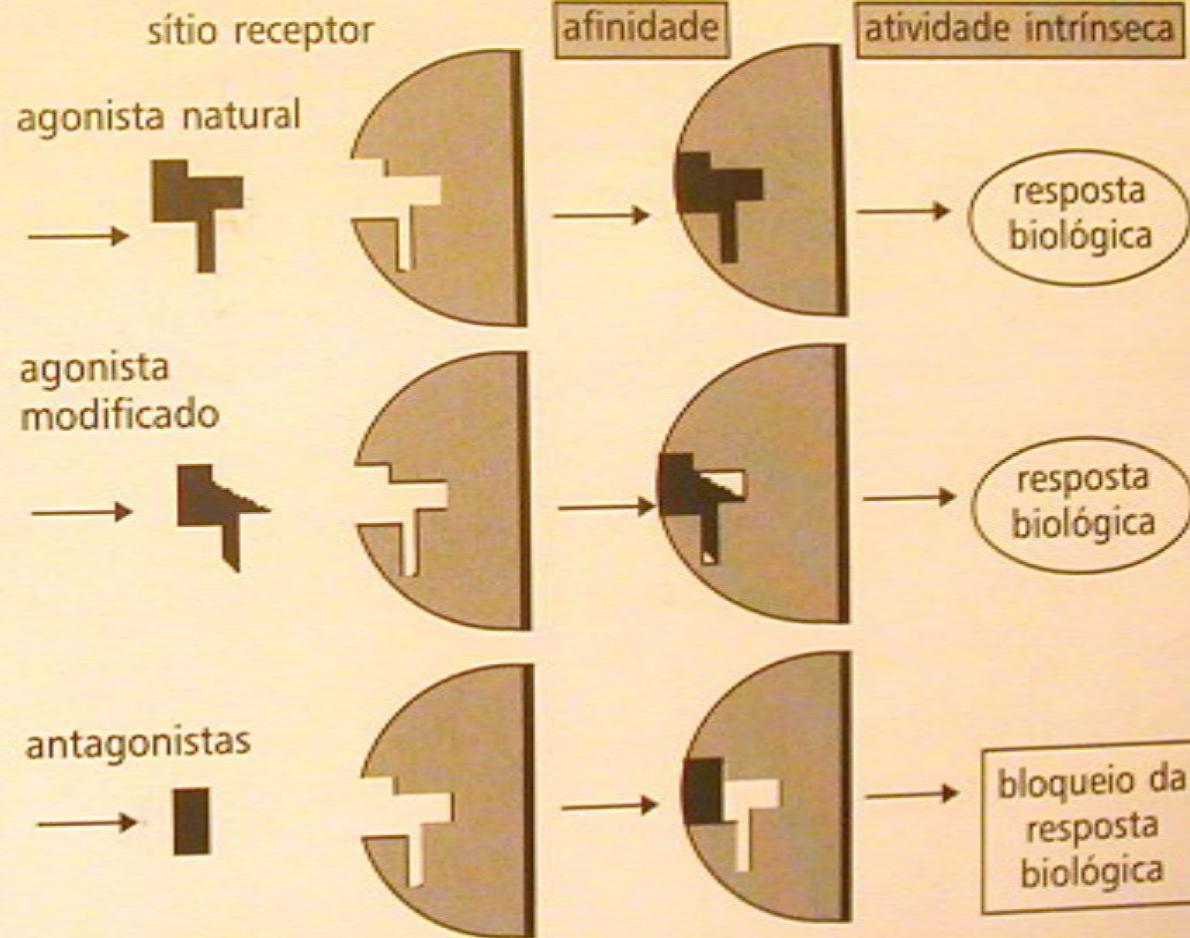
Apresenta AFINIDADE.

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:

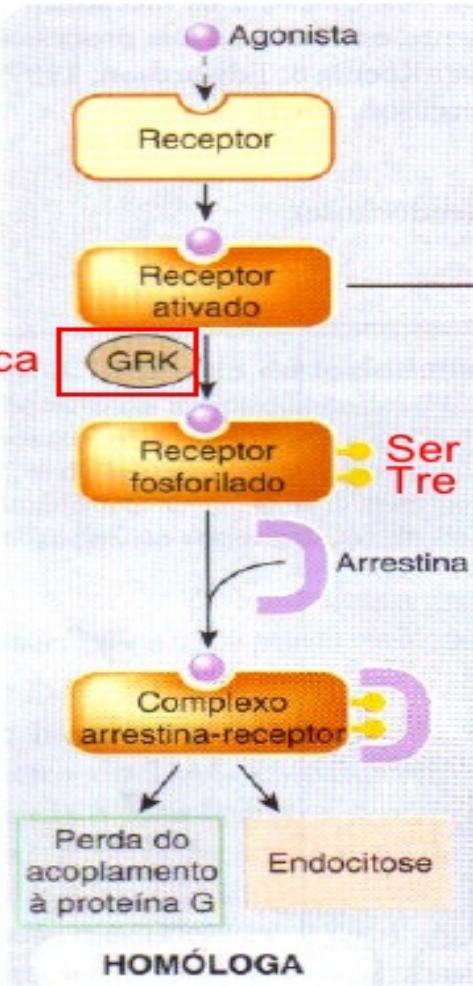
O termo taquifilaxia (do grego: proteção rápida).

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

# Dessensibilização dos receptores



Fosforilação específica



Ativação da PKA, PKC etc.

Fosforilação do receptor (inespecífica)

Fosforilação inespecífica

Receptor X

Receptor Y

...etc.

Redução do acoplamento à proteína G

HETERÓLOGA

# 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.