

Mecanismo de ação dos Fármacos

D O S E R E S P O S T A

Farmacodinâmica

Fármacos interagem com sistemas biológicos

Aumentam ou diminuem funções fisiológicas

Têm efeito direto/indireto sobre o sistema.

Modulam efeito de outros fármacos.

Farmacodinâmica

Conceito

**Fisiologia/bioquímica dos
Fármacos - Mecanismo de ação**

Farmacodinâmica

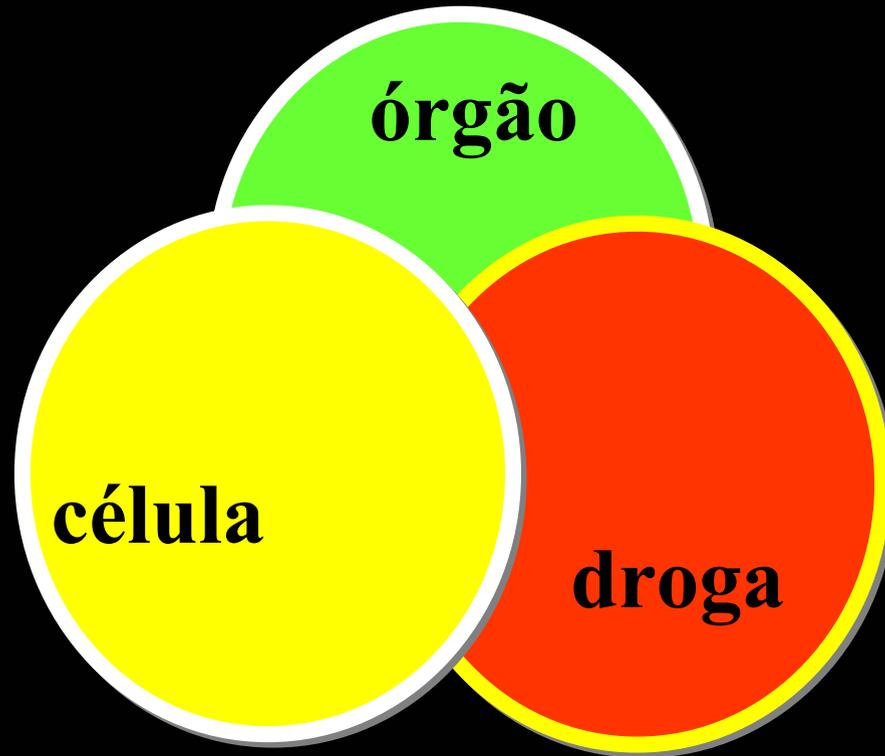
Conseqüência dos estudos

1. Uso terapêutico racional

2. Desenho de novas moléculas

Regulação bioquímica e fisiológica

Objetivos da Farmacodinâmica

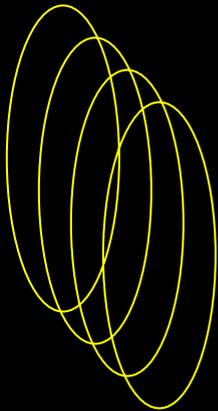


Aspectos químicos e físicos de fármacos

Farmacodinâmica

Rudimentos da existência dos receptores

Droga



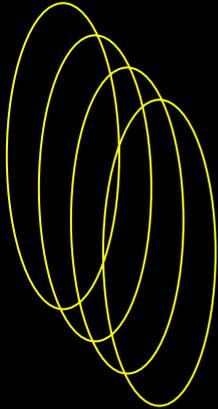
Receptor

1685 – Robert Boyle

Órgãos têm textura diferentes
portanto devem ligar substâncias diferentes

Farmacodinâmica

Droga



Receptor



John N. Langley (1874-1878)

“There is a substance or substances in the nerve endings or gland cells with which both atropine and pilocarpine are capable of forming compounds”.

Farmacodinâmica

Proteínas que normalmente atuam

como receptores de ligantes reguladores endógenos...

Receptores para

Hormônios

Fatores de crescimento

Neurotransmissores

Farmacodinâmica

Drogas.....

**.....alteram a taxa em que se
Processam as atividades do organismo**

.....drogas não criam funções

...modulam funções fisiológicas intrínsecas

Farmacodinâmica

Paul Ehrlich (1878)

Coloração em peças histológicas são decorrentes de interação química de dois compostos.

A. J. Clark (1926)

Gaddum (1926, 1937)

A intensidade do efeito farmacológico é diretamente proporcional ao número de receptores ocupados.

Farmacodinâmica

**Certos fármacos
não geram resposta
máxima por mais que se eleve a
concentração**

Teoria de Clark não se aplica sempre

Farmacodinâmica



Atividade intrínseca ou eficácia

Medida da capacidade do complexo **D~R** em produzir o efeito.

EFEITO



Afinidade

**Atividade intrínseca ou
eficácia**

Farmacodinâmica

**DR estável deveria bloquear
o efeito farmacológico!!!**

Farmacodinâmica

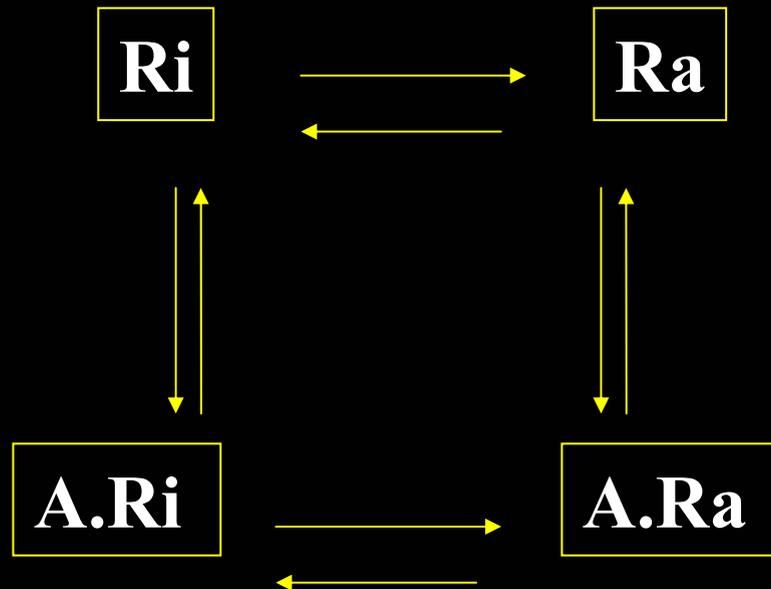
Teoria da Velocidade de Paton (1966, 1968)

**Um fármaco é eficiente apenas no momento do encontro com seu receptor
(Croxatto & Huidobro, 1956)**

Farmacodinâmica

Belleau (1964)

Perturbação Macromolecular

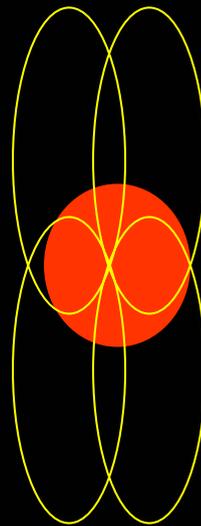


Farmacodinâmica

Droga



**Componentes
macromoleculares**



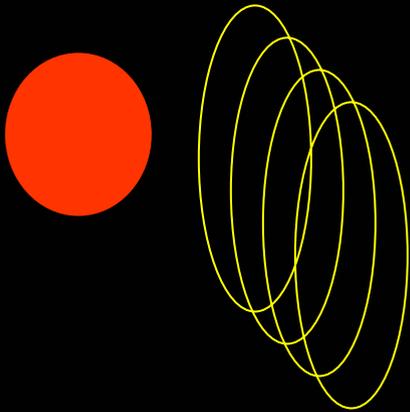
**Alteração
Funcional**



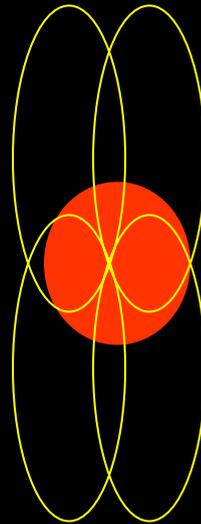
Efeito

Farmacodinâmica

Droga



**Componentes
macromoleculares**



**Alteração
Funcional**

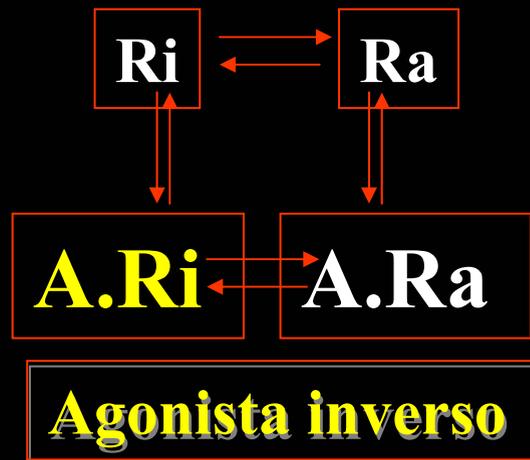
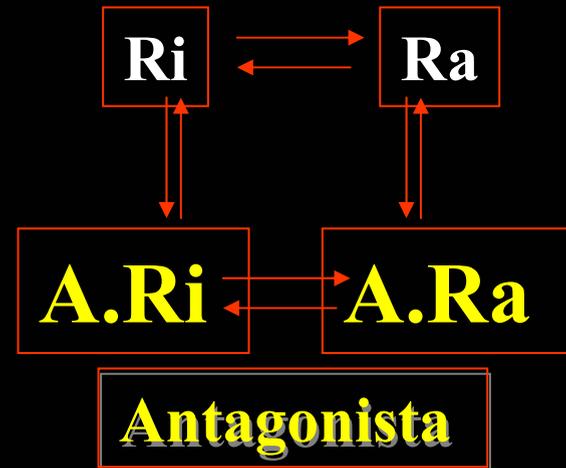
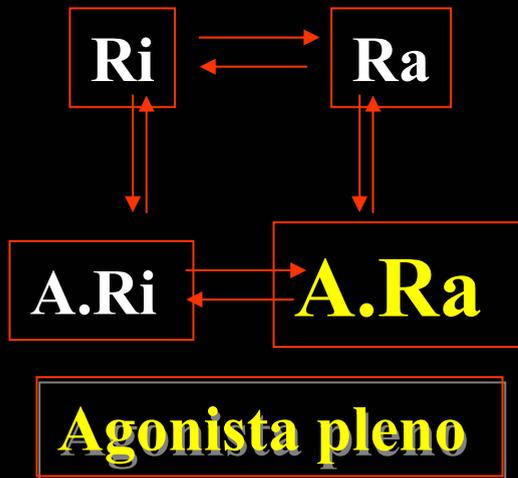
agonista pleno

agonista parcial

antagonista

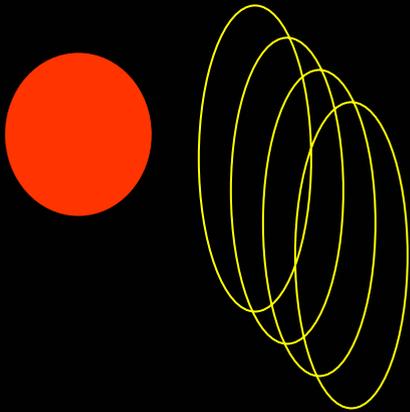
agonista inverso

Farmacodinâmica

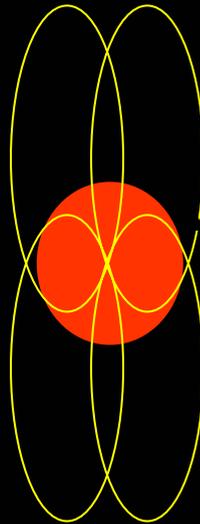


Farmacodinâmica

Droga



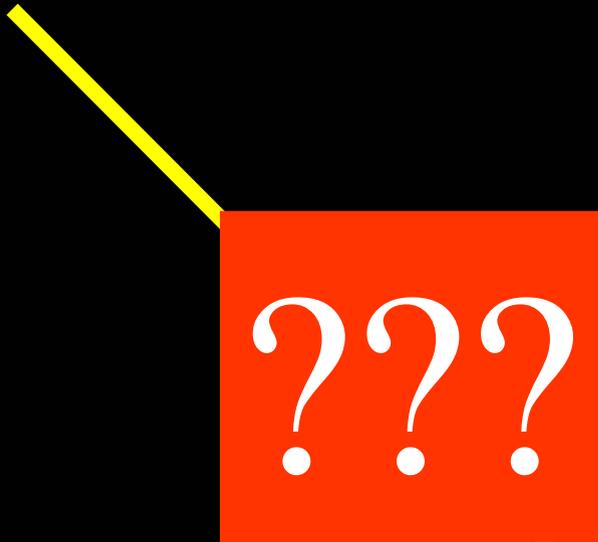
**Componentes
macromoleculares**



**Alteração
Funcional**

**Iônica
Ponte de hidrogênio
Hidrofóbicas
Van der Waal
Covalente**

Fármaco



**Resposta
Farmacológica**

Corpora Non Agunt Nisi Fixata

P. Ehrlich

..... **que estejam ligados !!!**

Alvos Moleculares

Super Família- 4 receptores

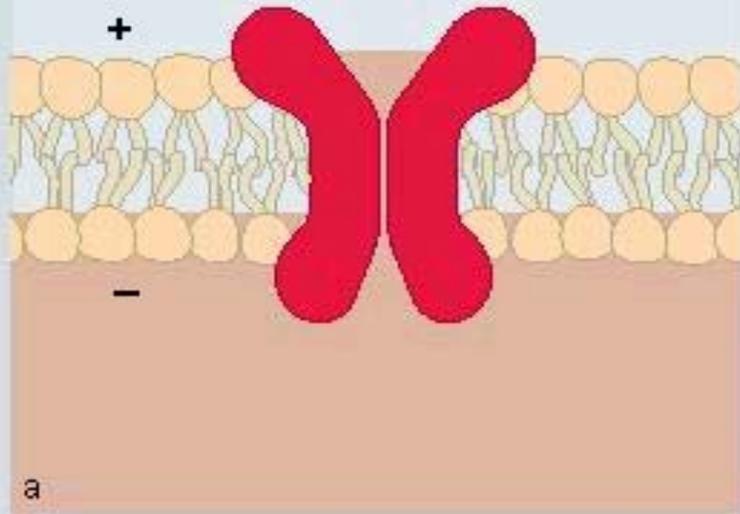
Canais iônicos regulados por ligantes

Regulados pela proteína G

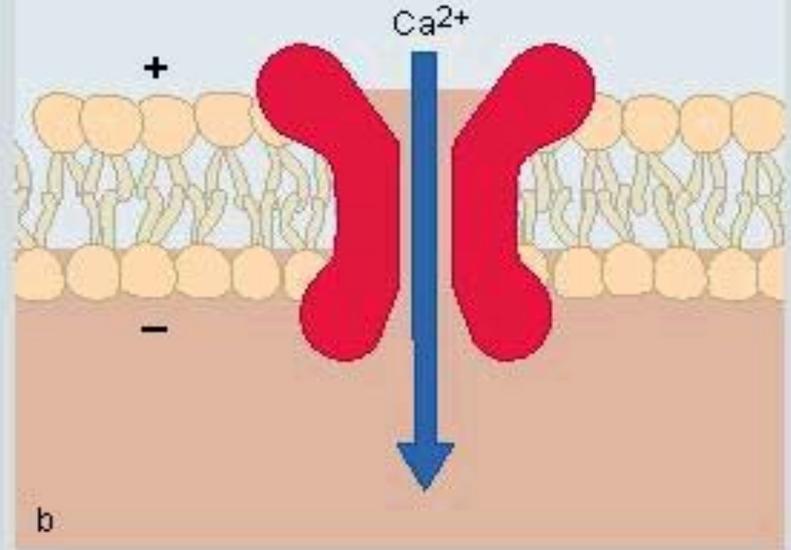
Receptores ligados à quinases

Receptores nucleares

Receptor ligado a canais iônicos

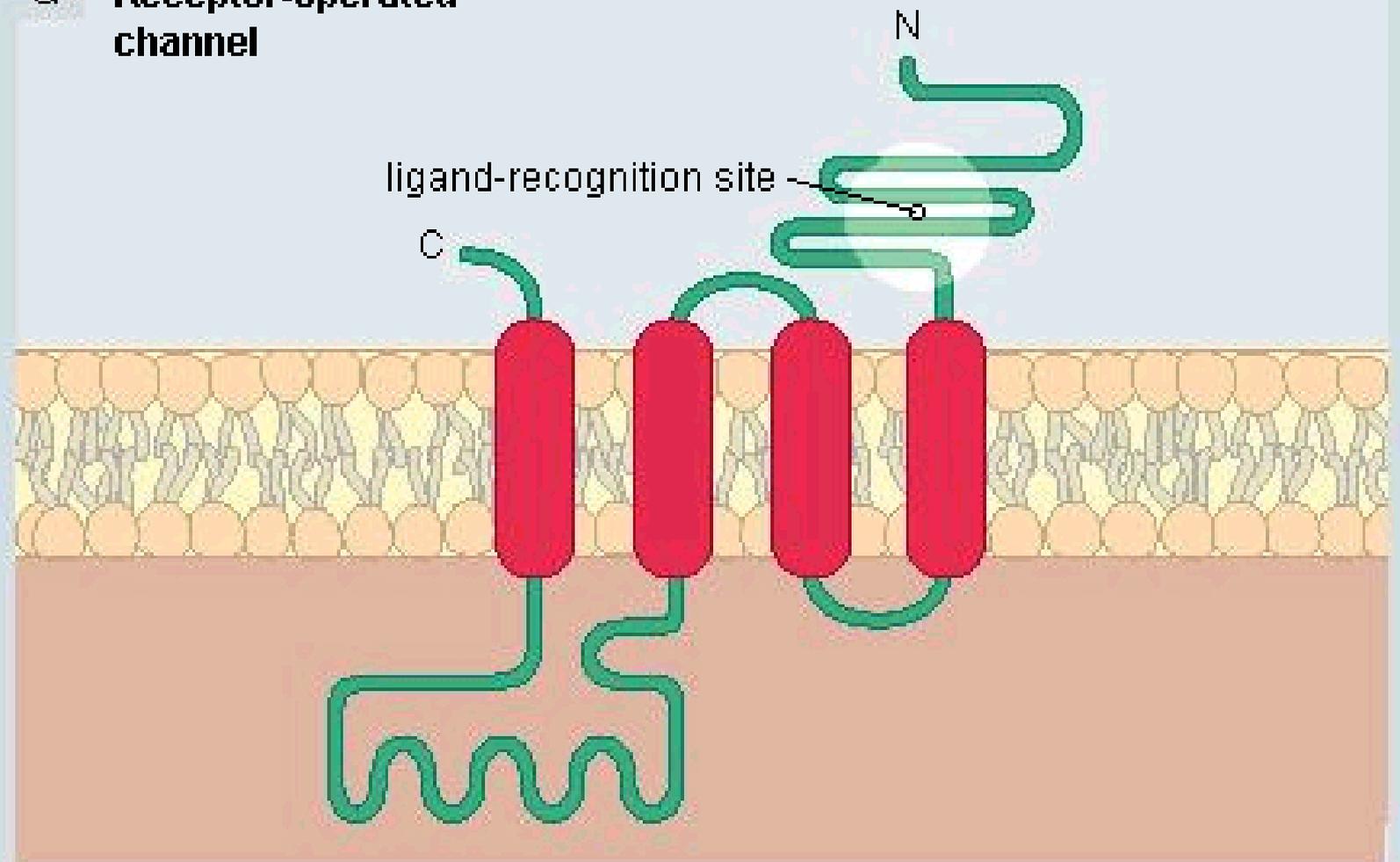


Repouso

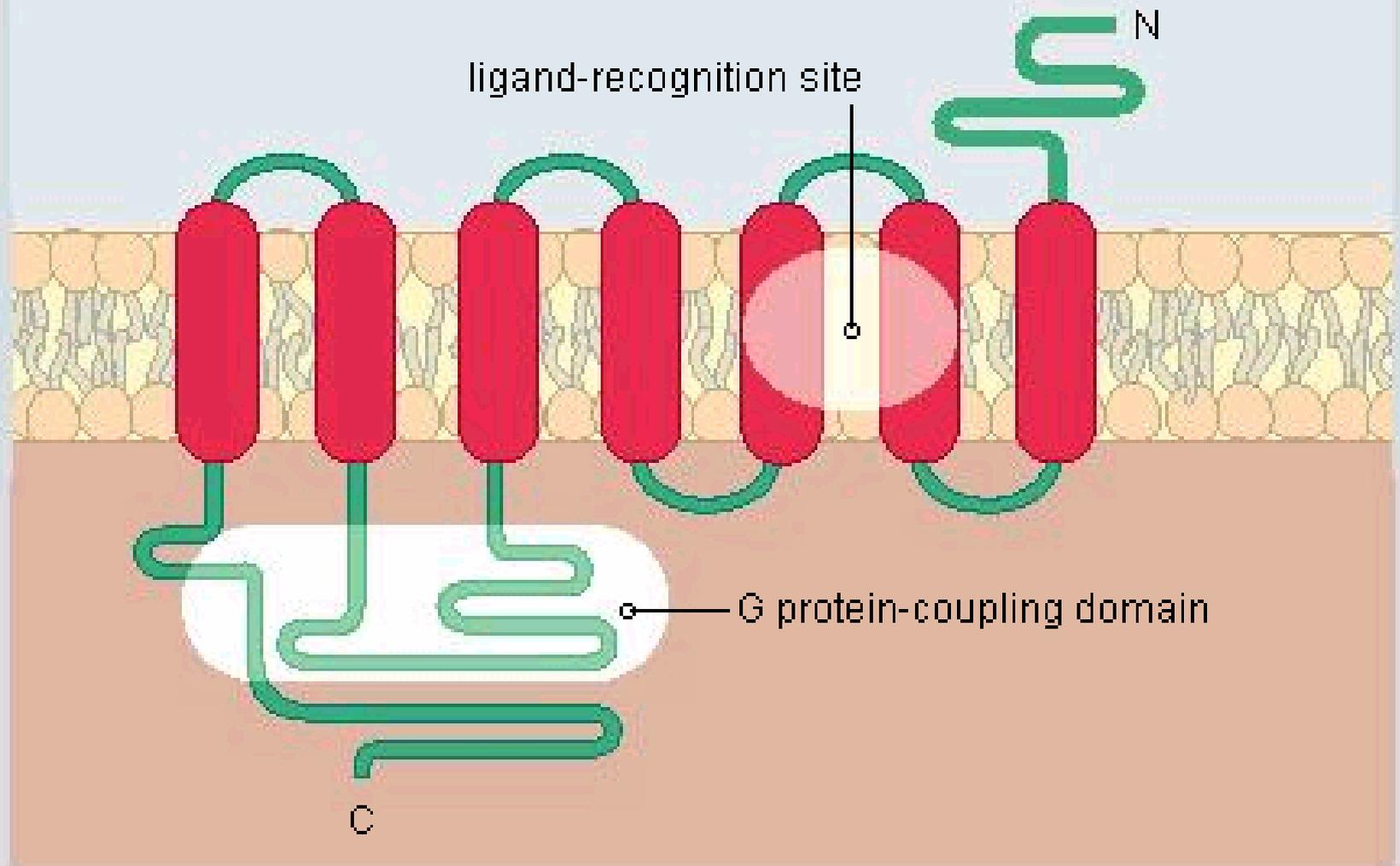


Aberto

a Receptor-operated channel

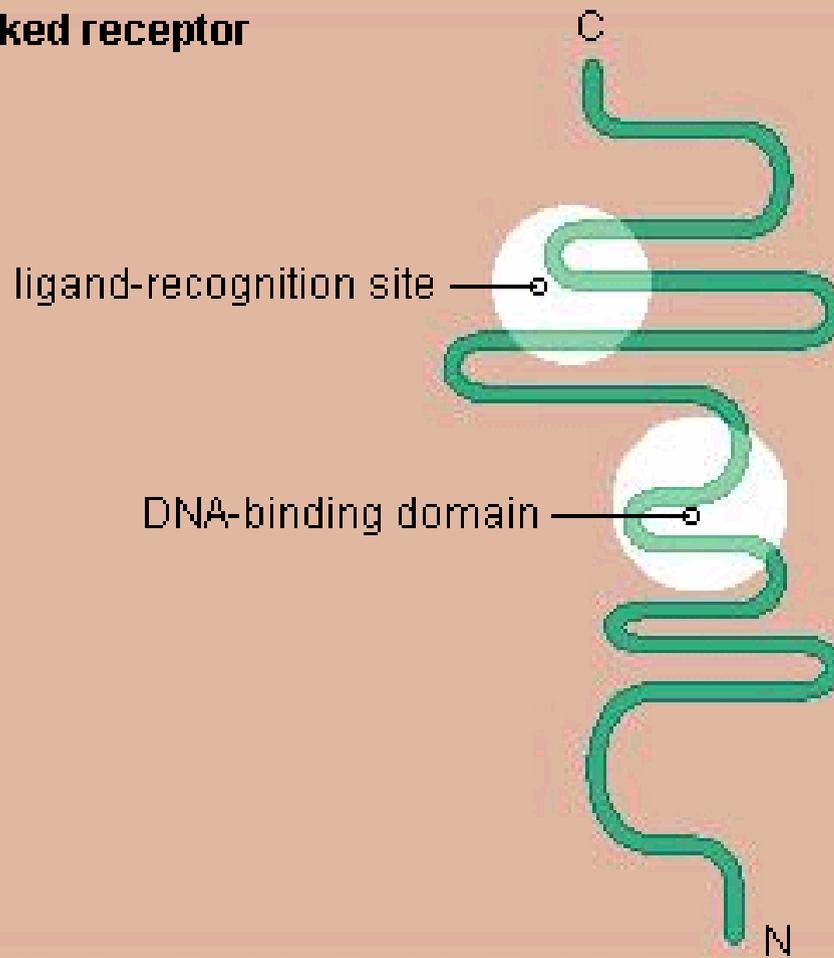


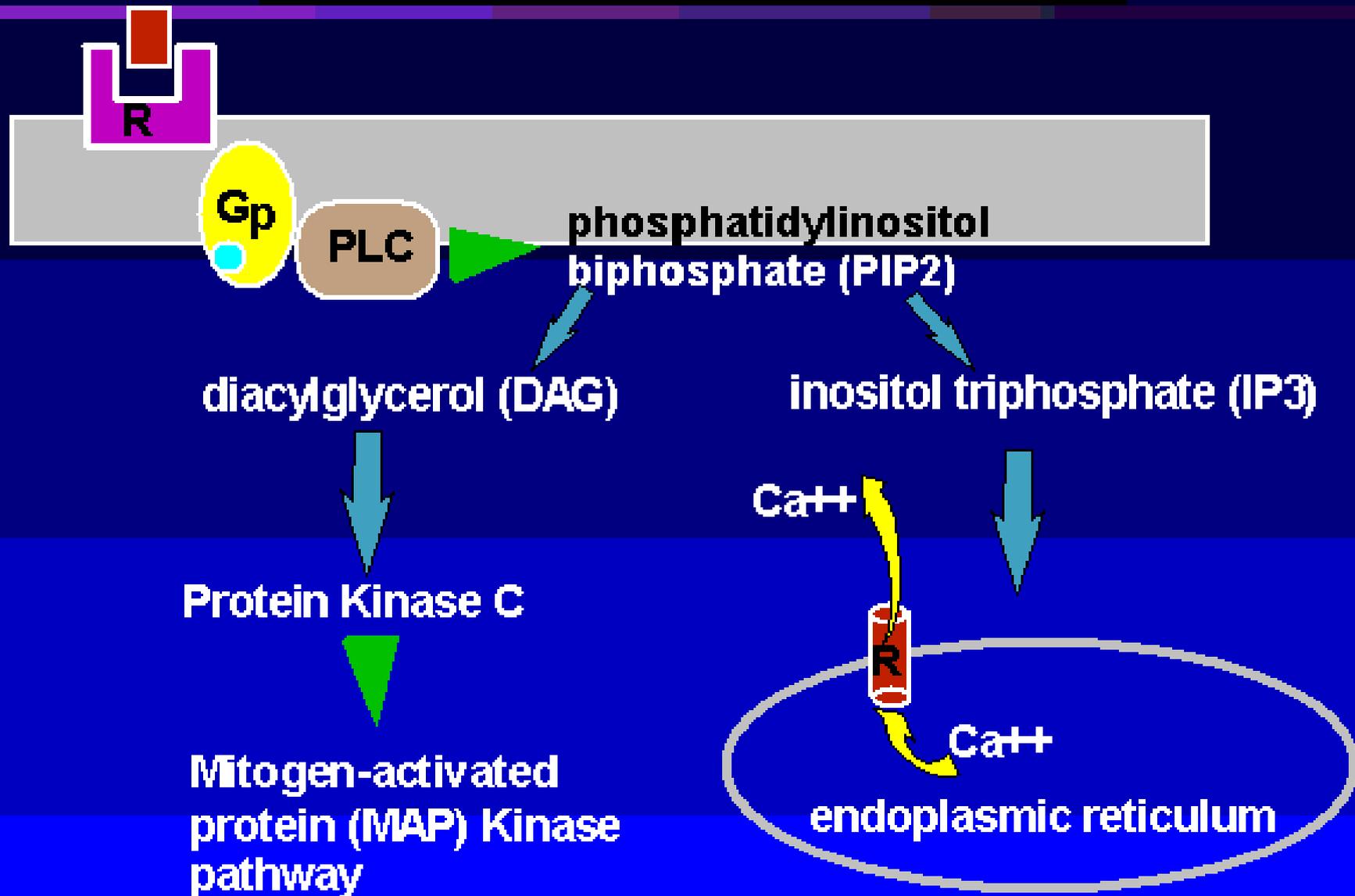
b **G protein-linked receptor**

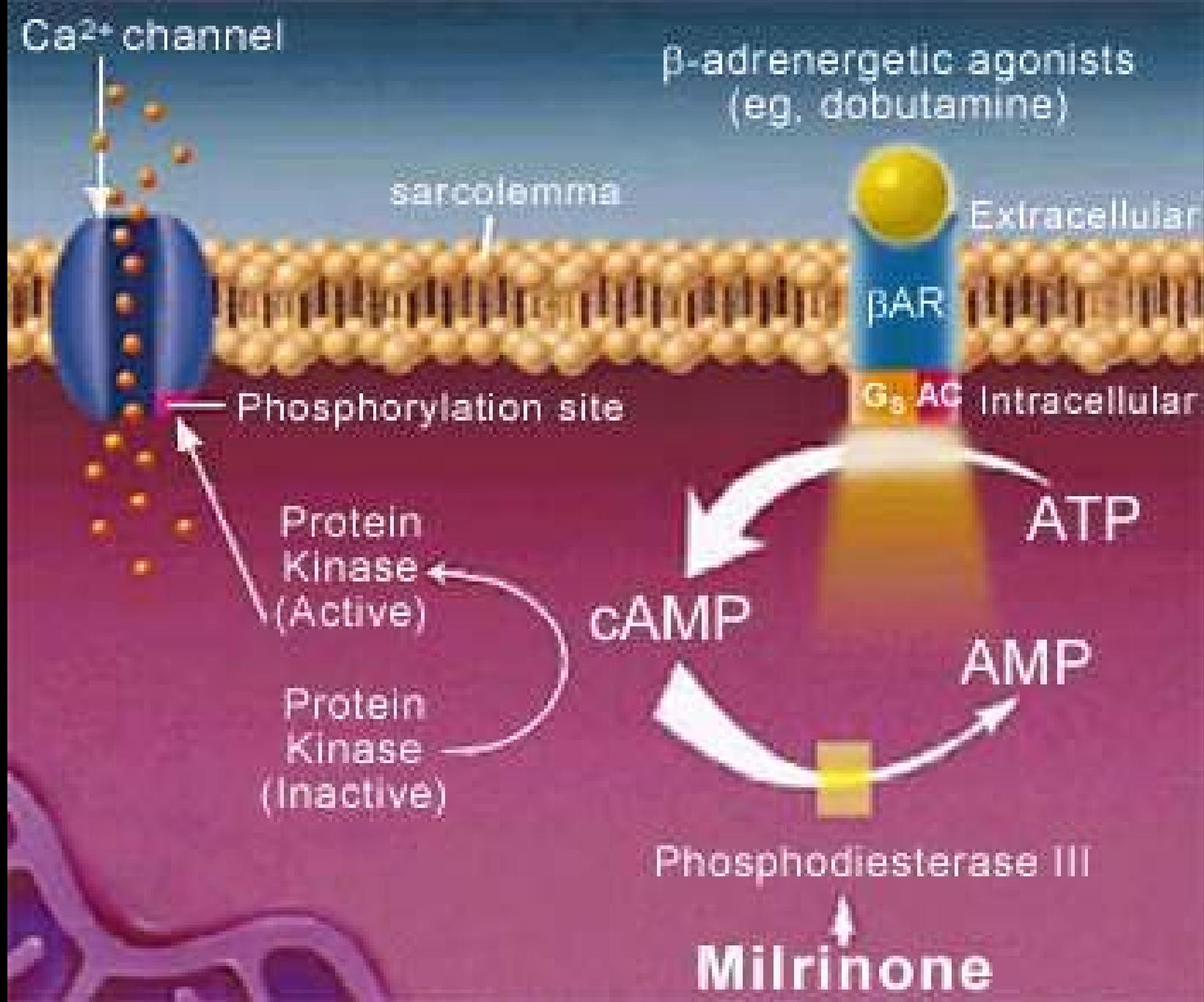


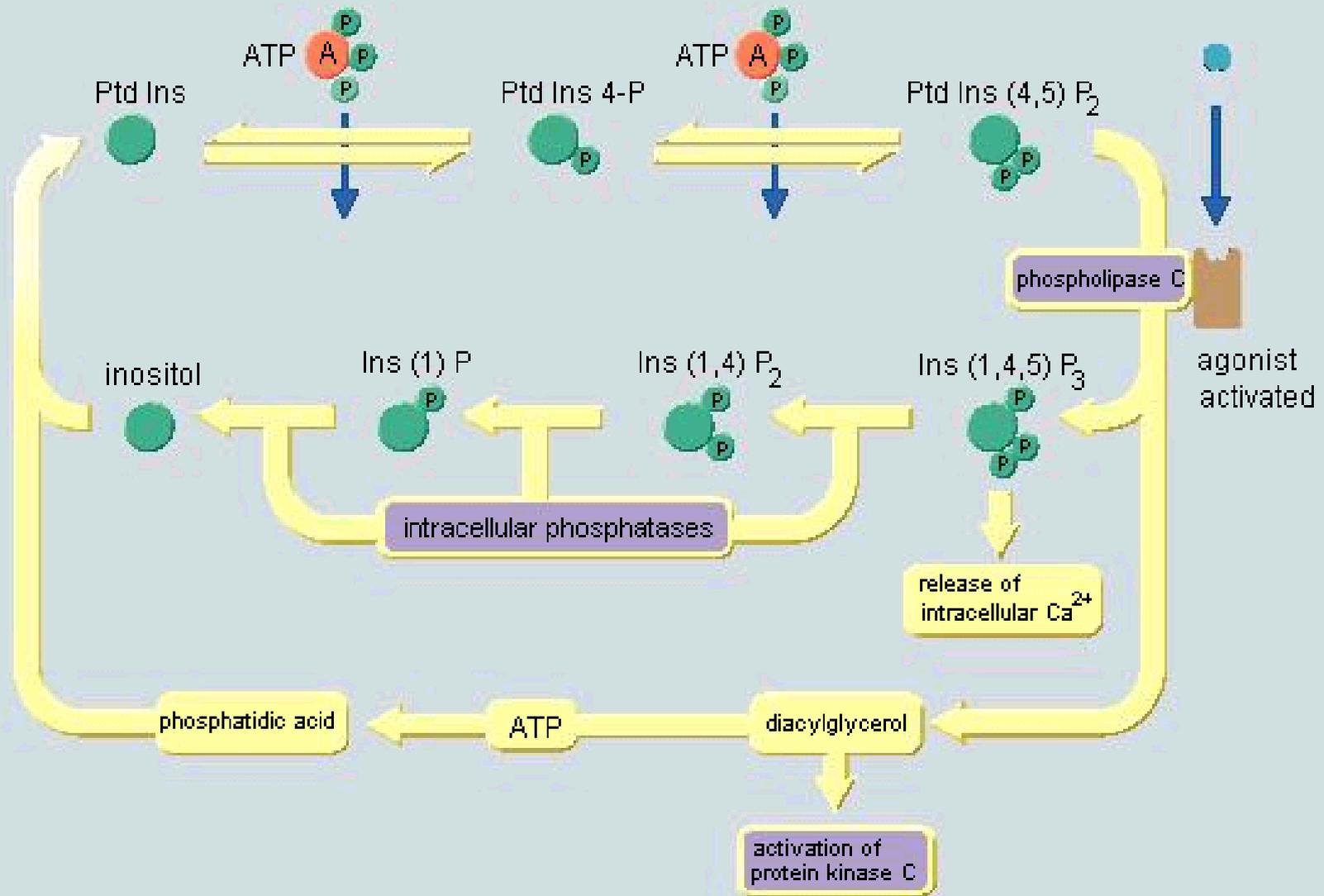
d

DNA-linked receptor

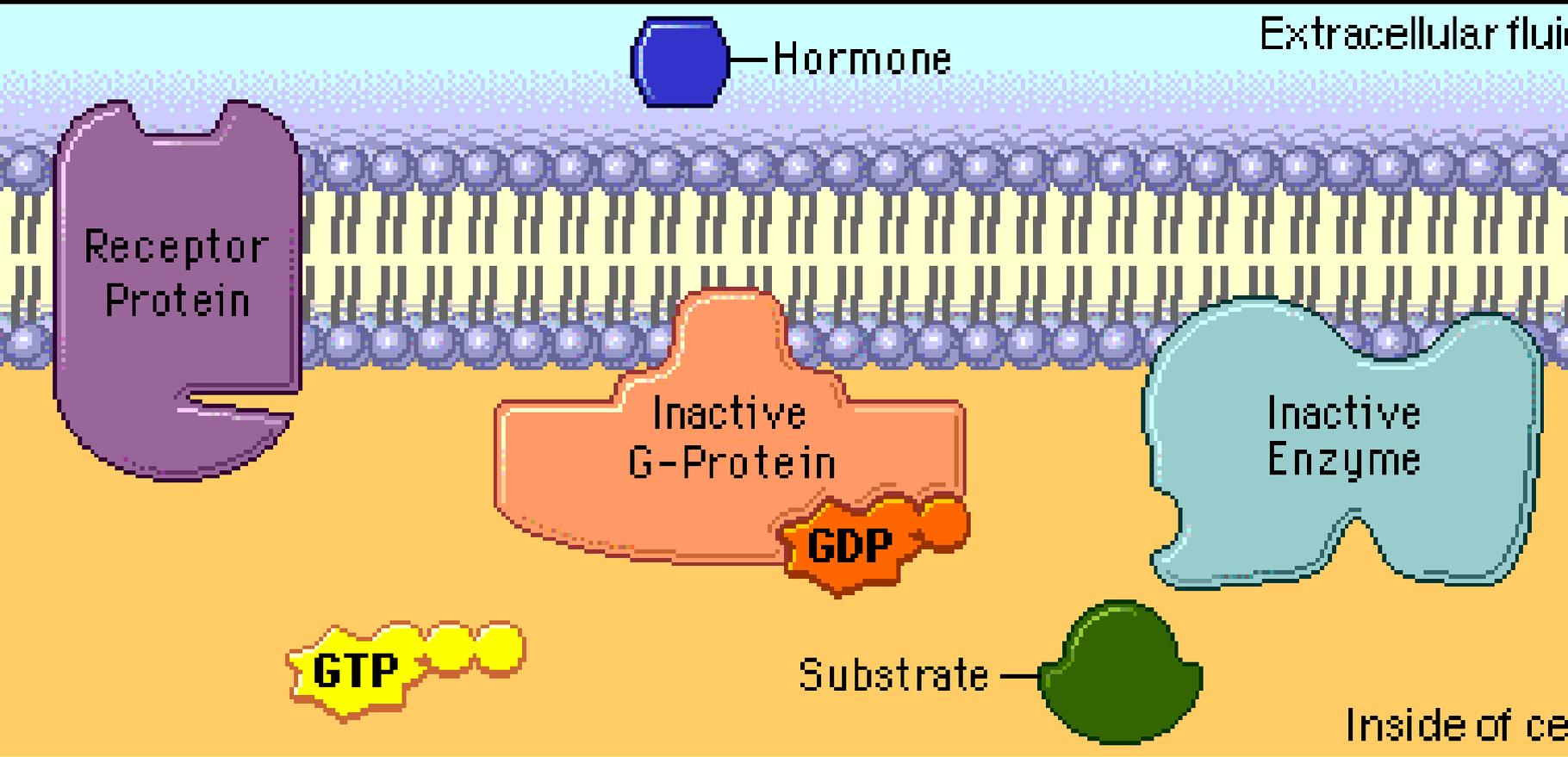








Step 1. A hormone travels through the circulatory system to cells throughout the body. When the hormone finds a specific receptor protein, it binds to the extracellular side of the receptor, causing a conformational change in the protein that affects its intracellular shape.



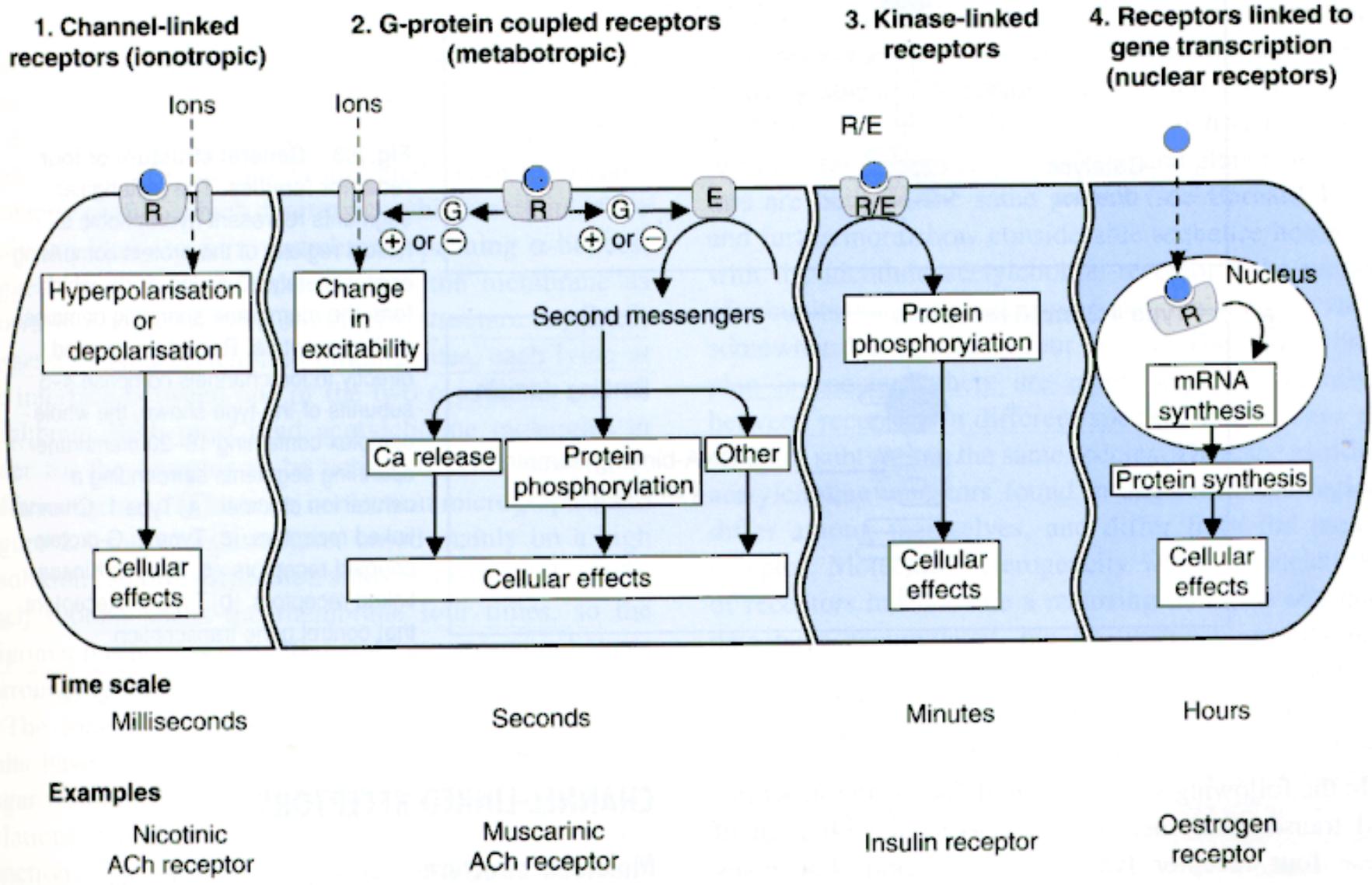
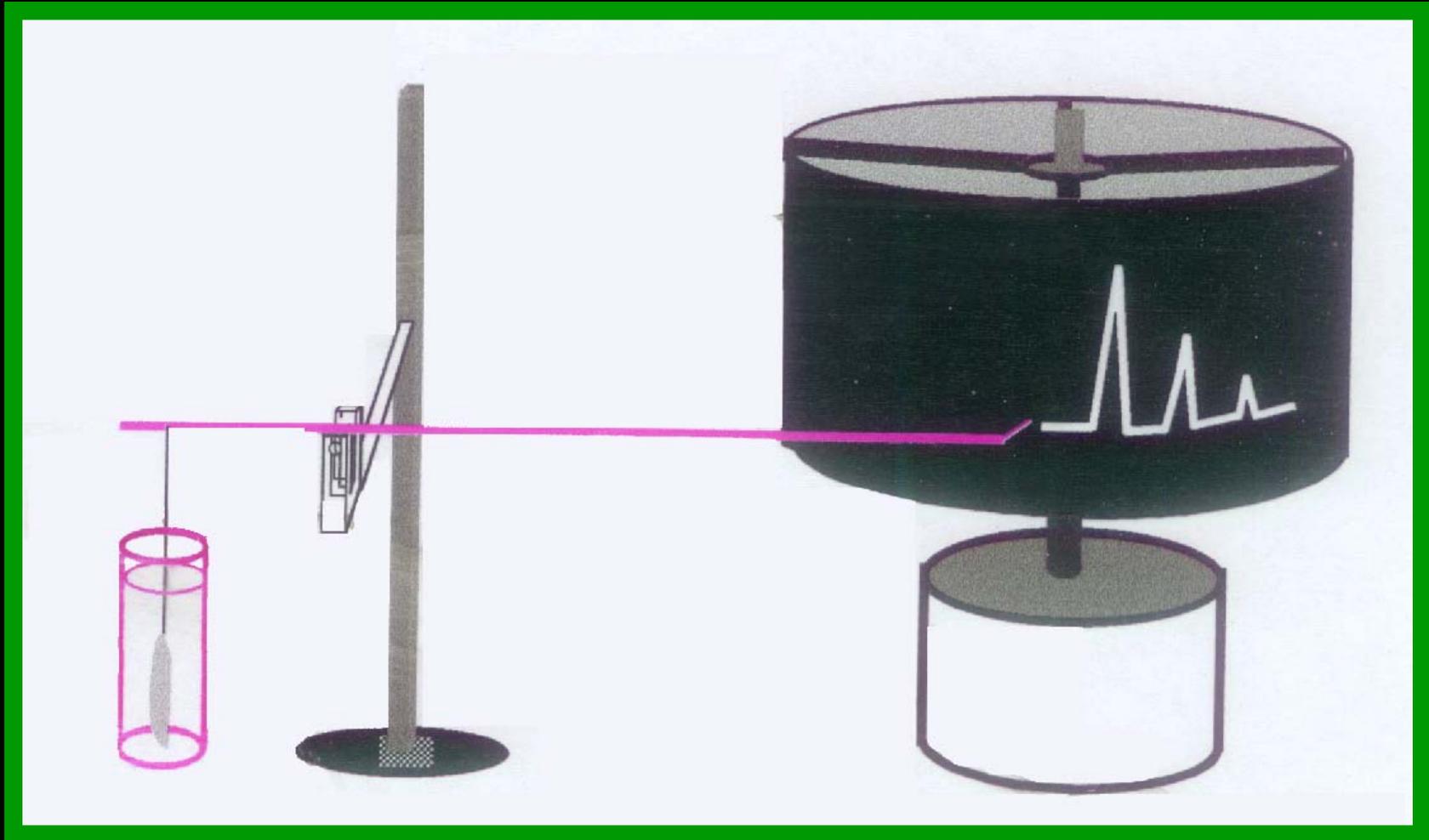


Fig. 2.2 Types of receptor-effector linkage. (R = receptor; G = G-protein; E = enzyme)



1905 - (Langley) - Experimentos com nicotina e curare

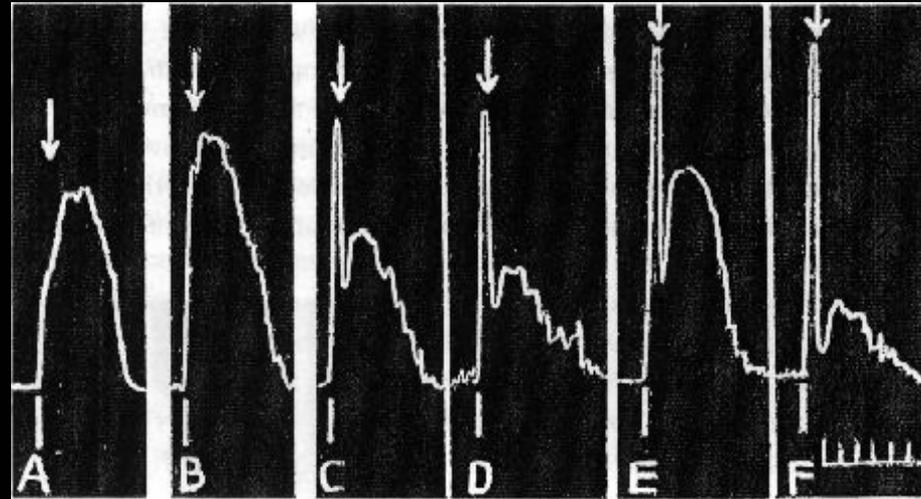


Década de 40



SRS

Charles H. Kellaway

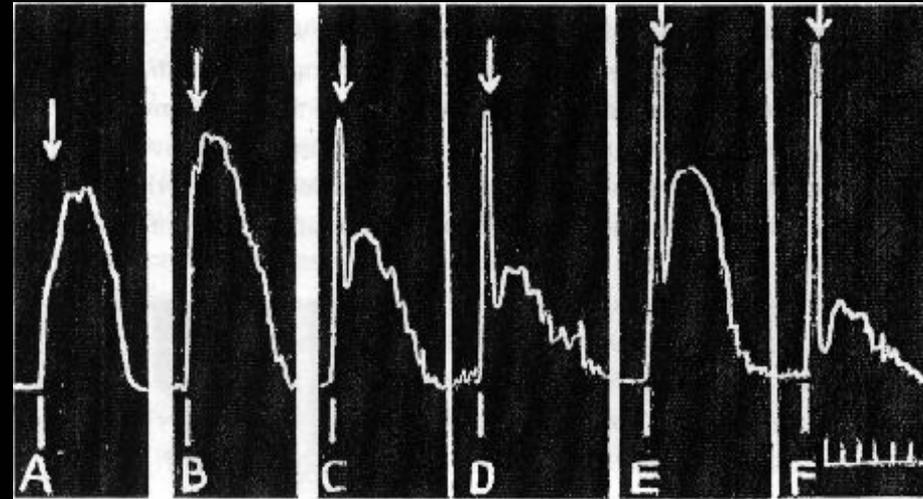


Slow Reacting Substance

Década de 40

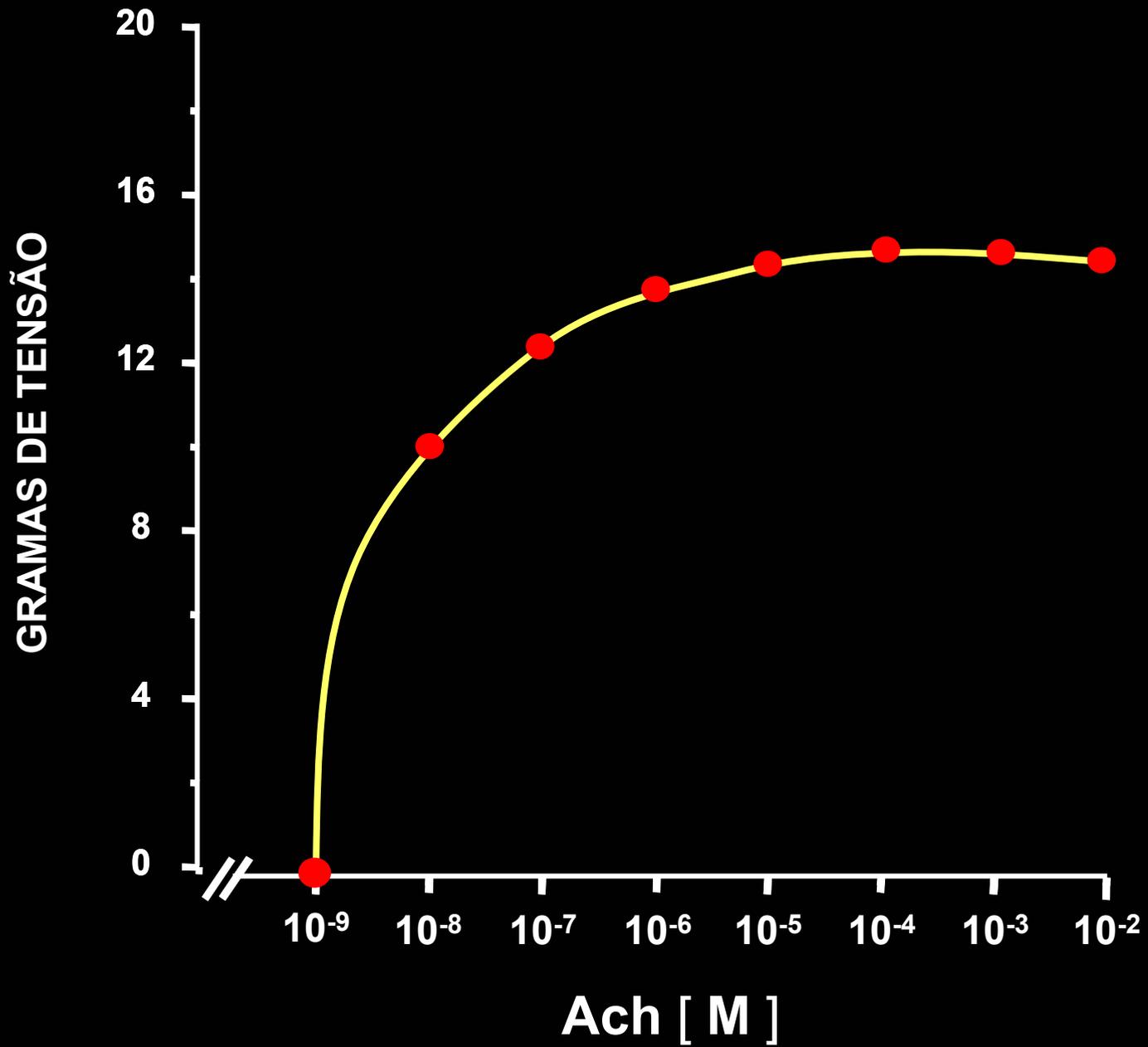


SRS



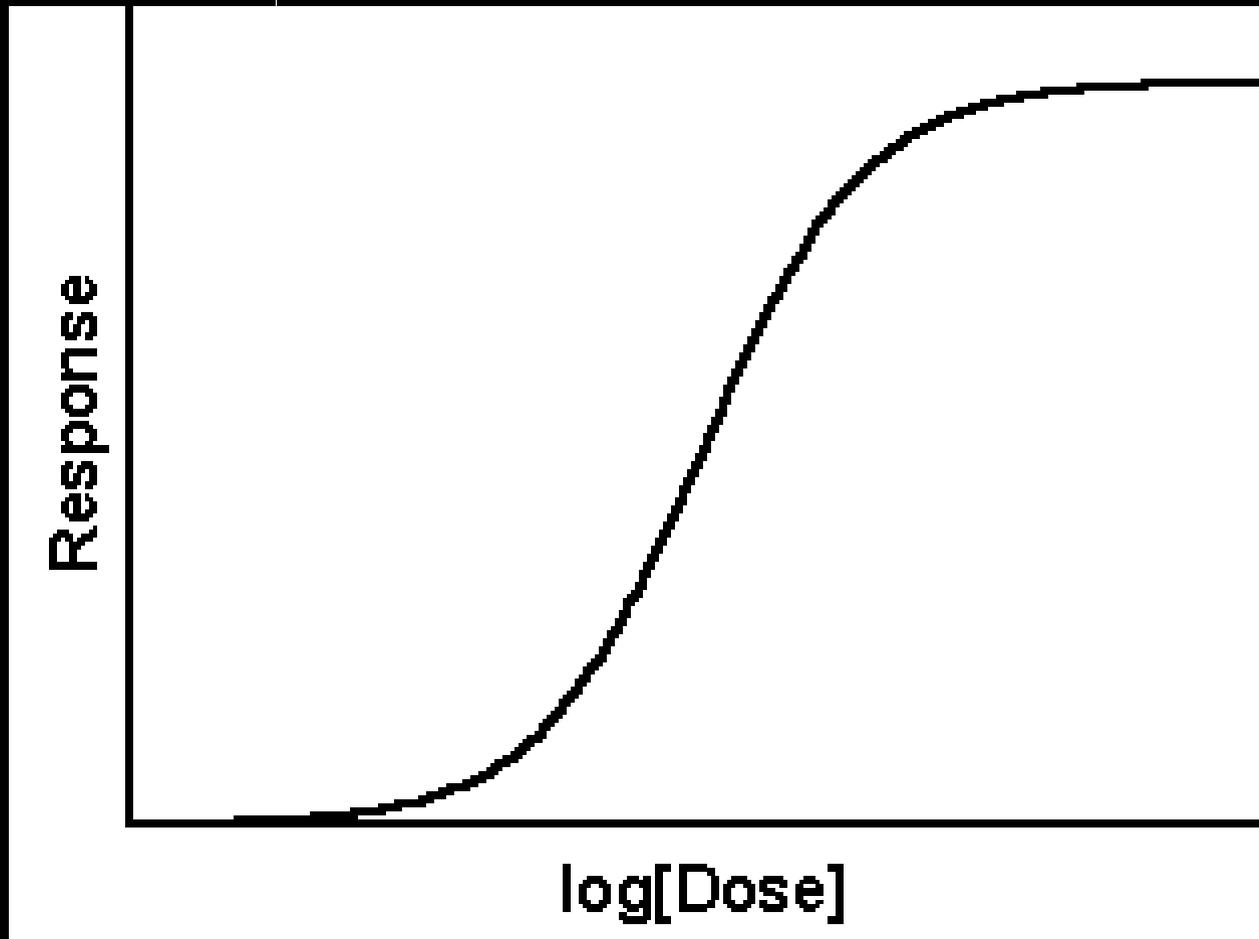
Charles H. Kellaway

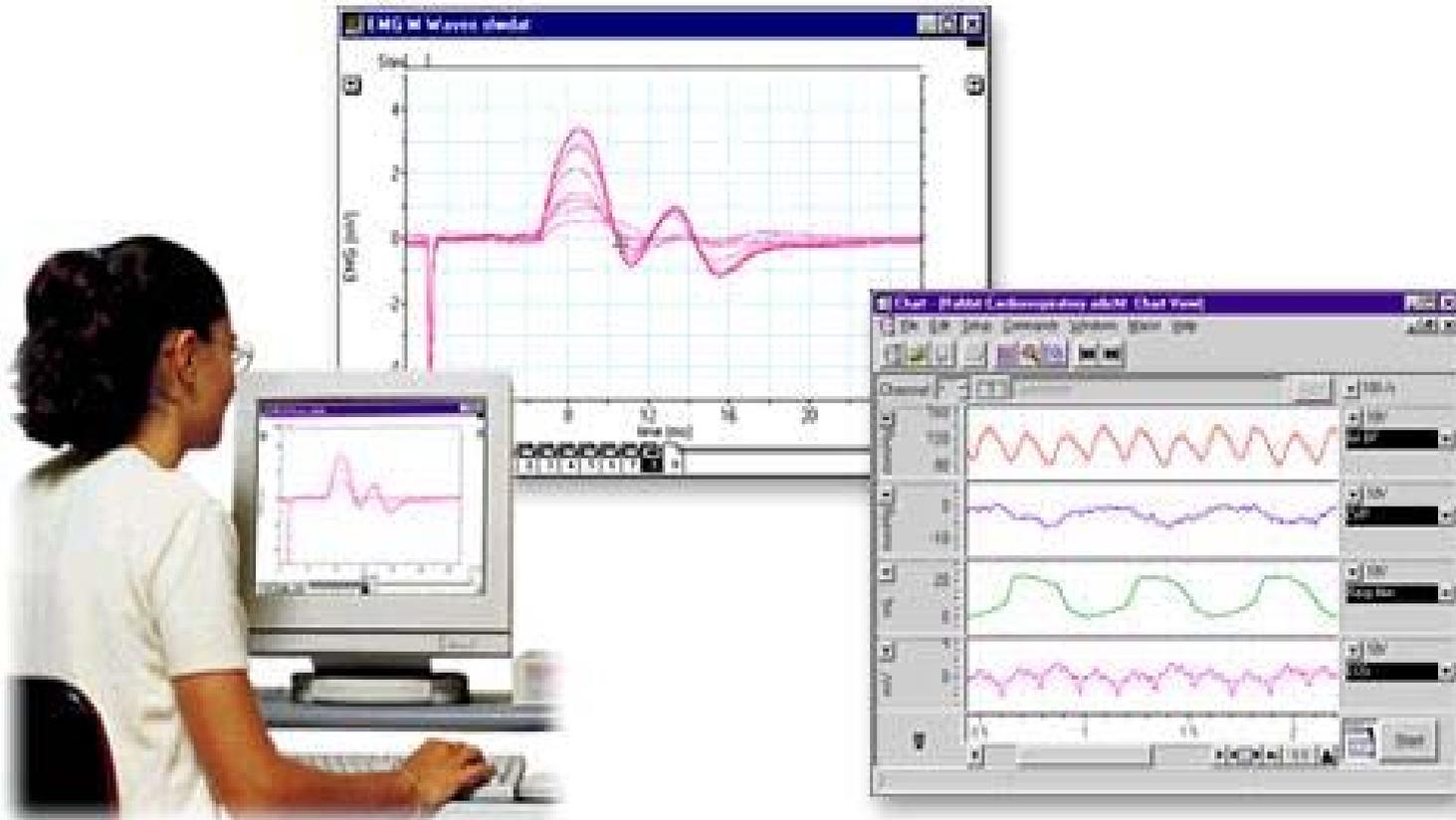
Slow Reacting Substance



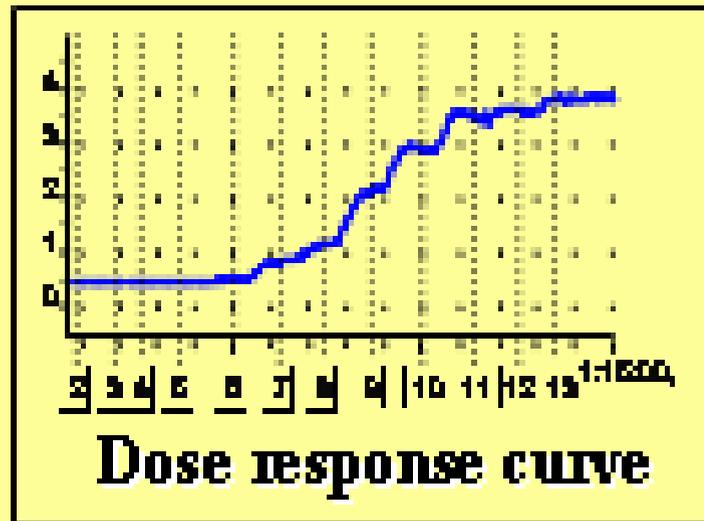
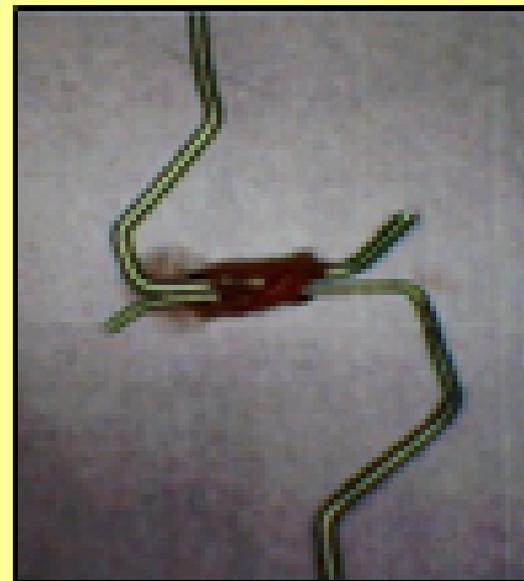
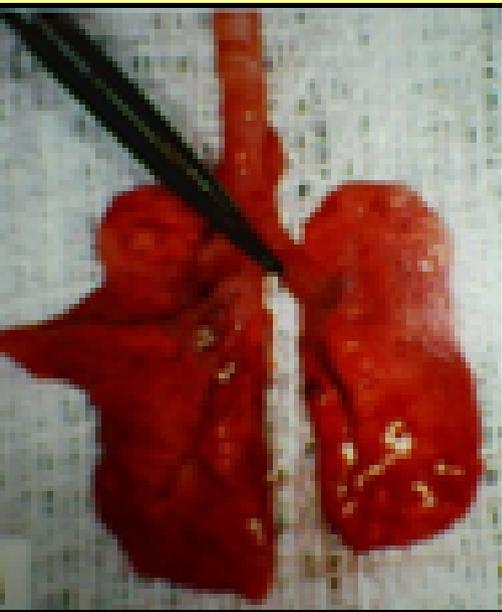


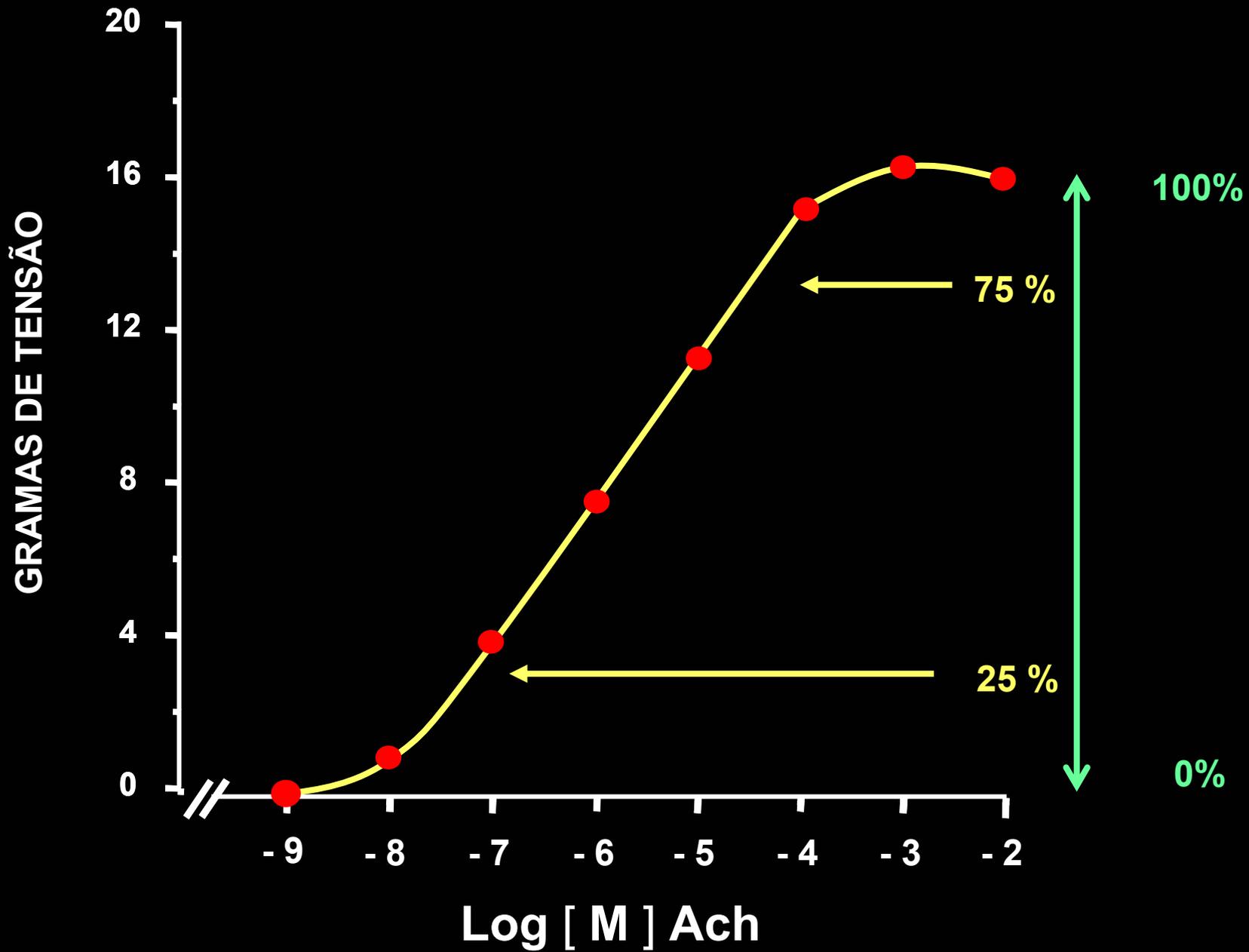
Representação Geral da Curva dose Resposta



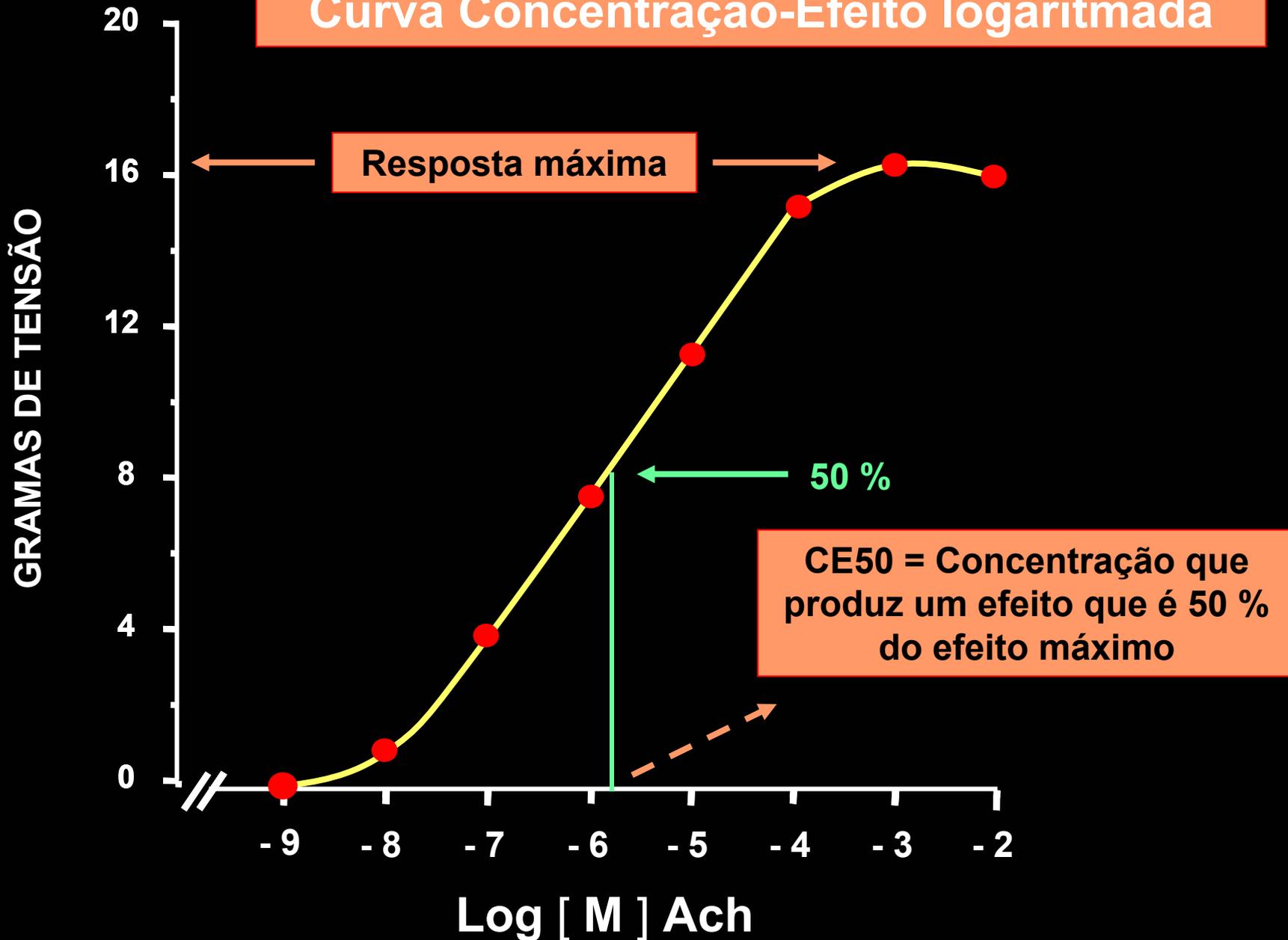


Bronchial smooth muscle contraction

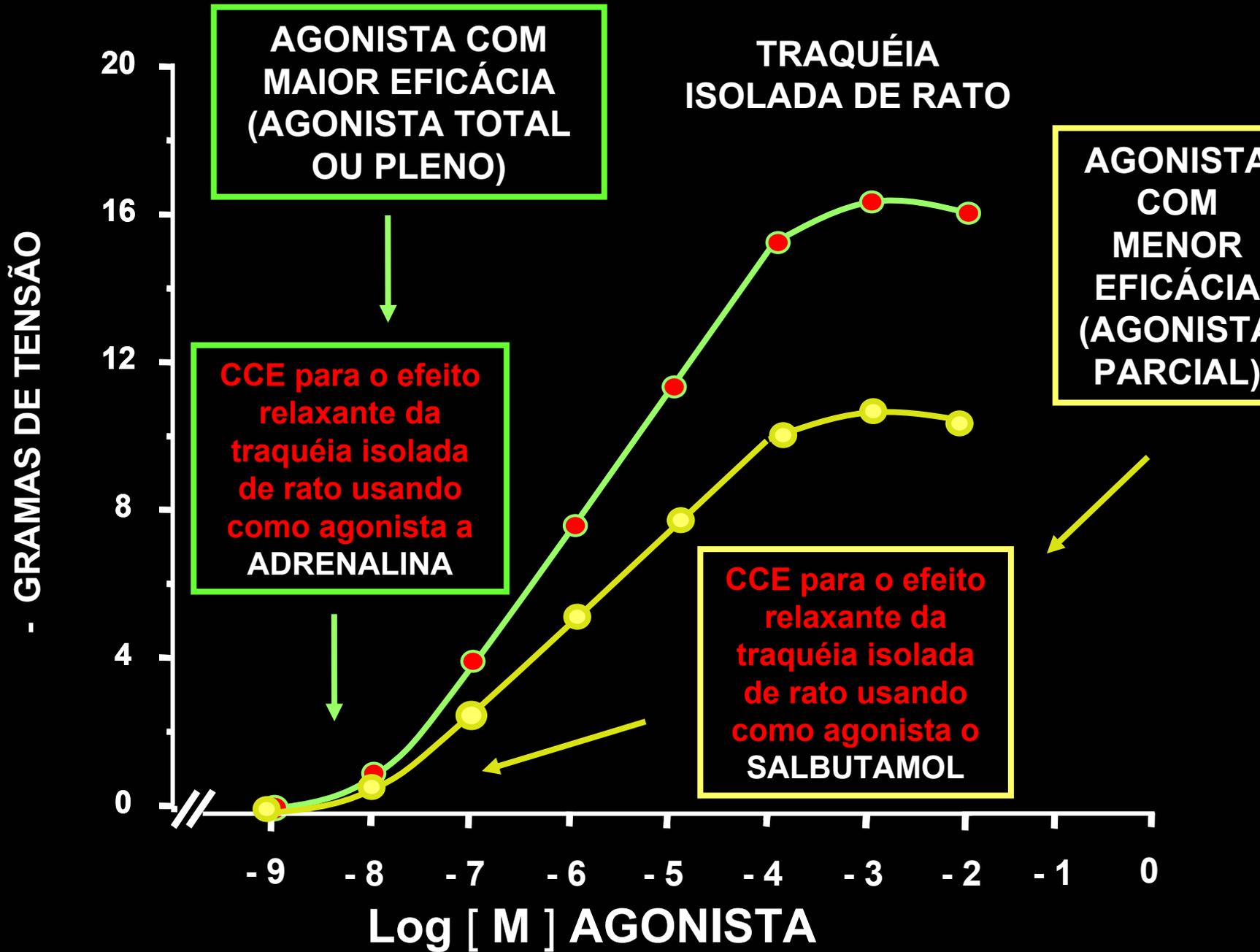




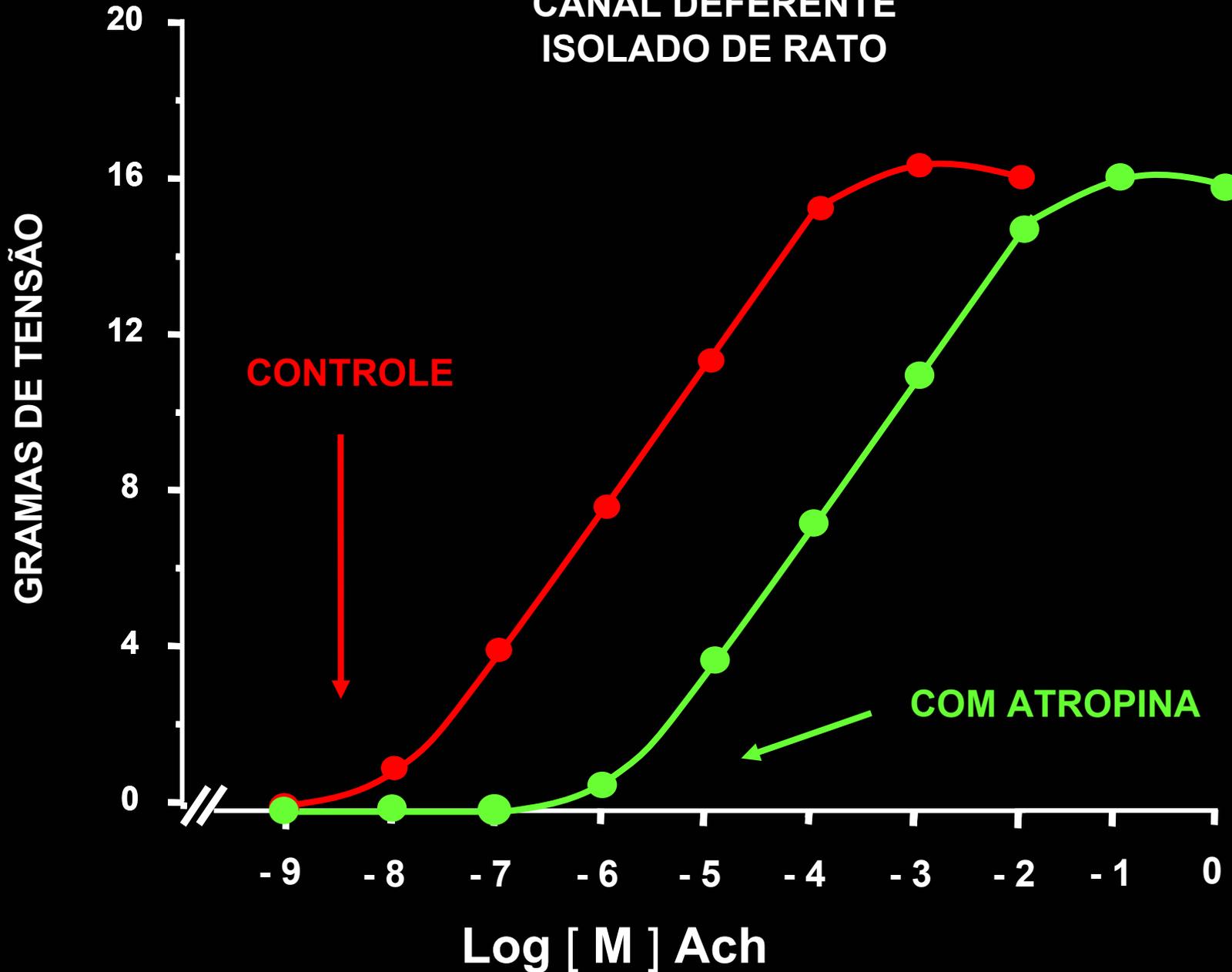
Curva Concentração-Efeito logaritmada



Agonista pleno
Agonista Parcial



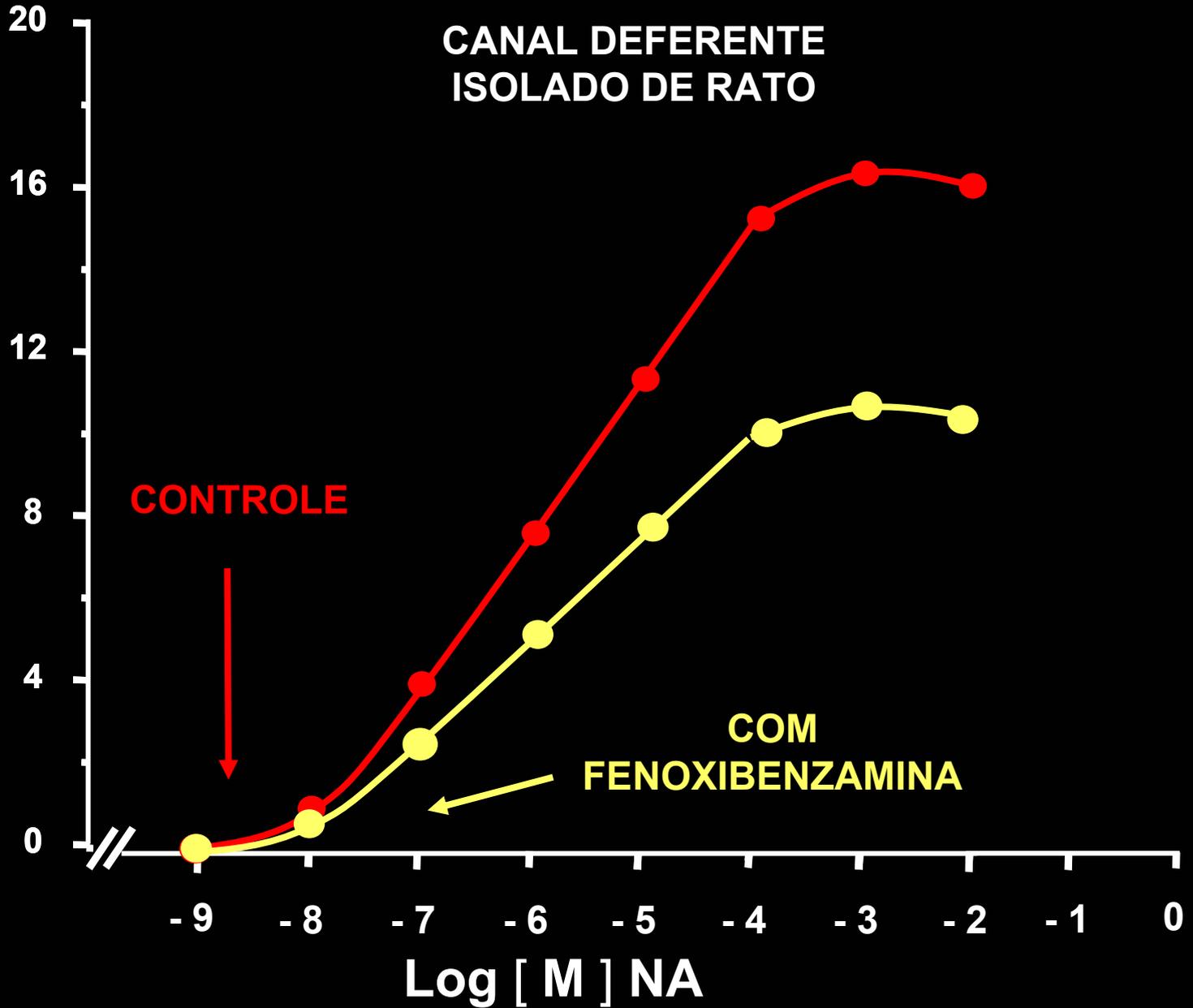
**CANAL DEFERENTE
ISOLADO DE RATO**



**ANTAGONISTA COMPETITIVO
POR EQUILÍBRIO
("REVERSÍVEL")**

**CANAL DEFERENTE
ISOLADO DE RATO**

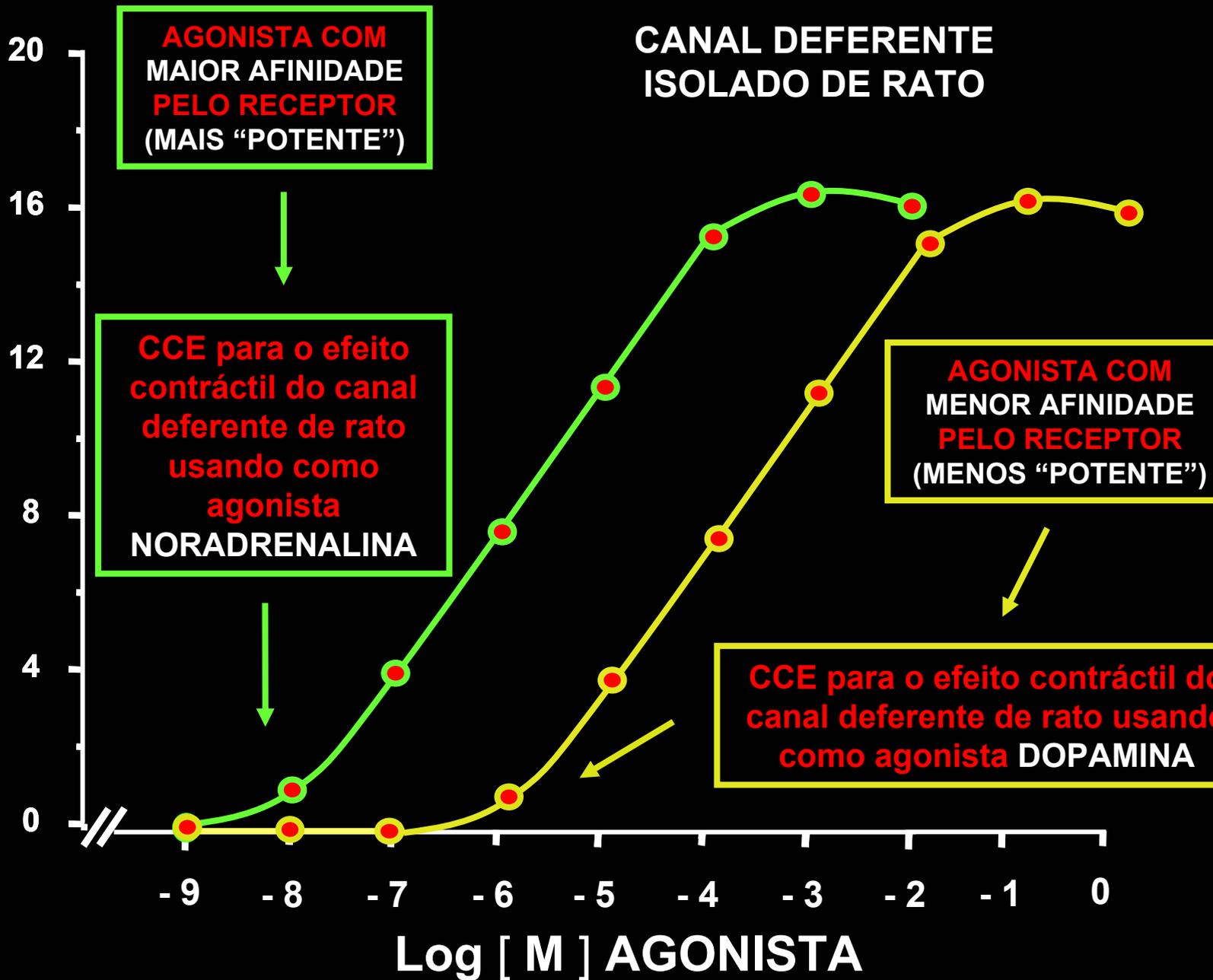
GRAMAS DE TENSÃO



**ANTAGONISTA COMPETITIVO POR NÃO
EQUILÍBRIO
("IRREVERSÍVEL")**

CANAL DEFERENTE ISOLADO DE RATO

GRAMAS DE TENSÃO



Agonista Inverso

Antagonistas que não somente bloqueiam o efeito dos agonistas mas também reduzem a atividade basal do receptor mesmo na ausência do agonista (Milligan et al. 1995)

Ao invés de aumentar a afinidade pelo receptor o agonista inverso a reduz (Braestrup, 1982)

