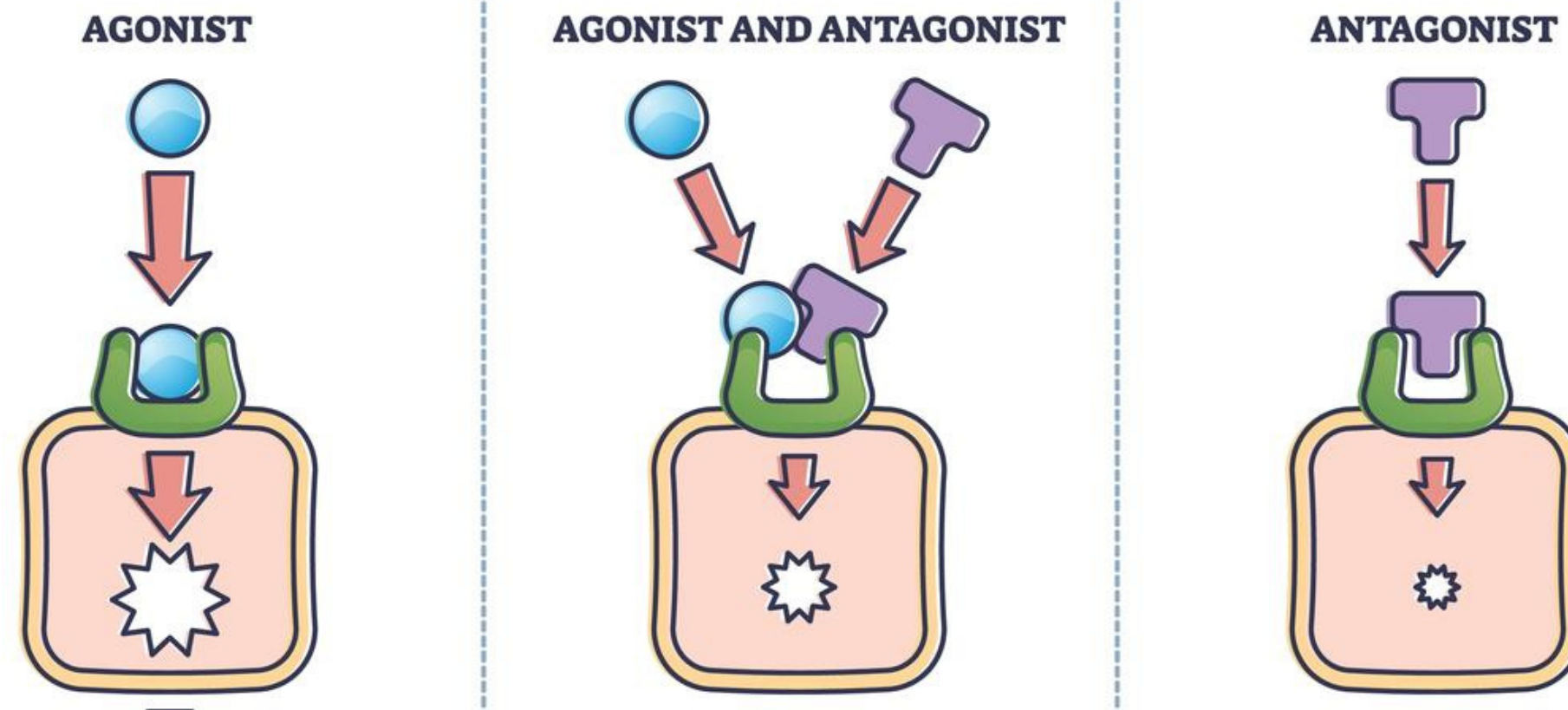




Princípios de Farmacologia



Farmacodinâmica e Farmacocinética

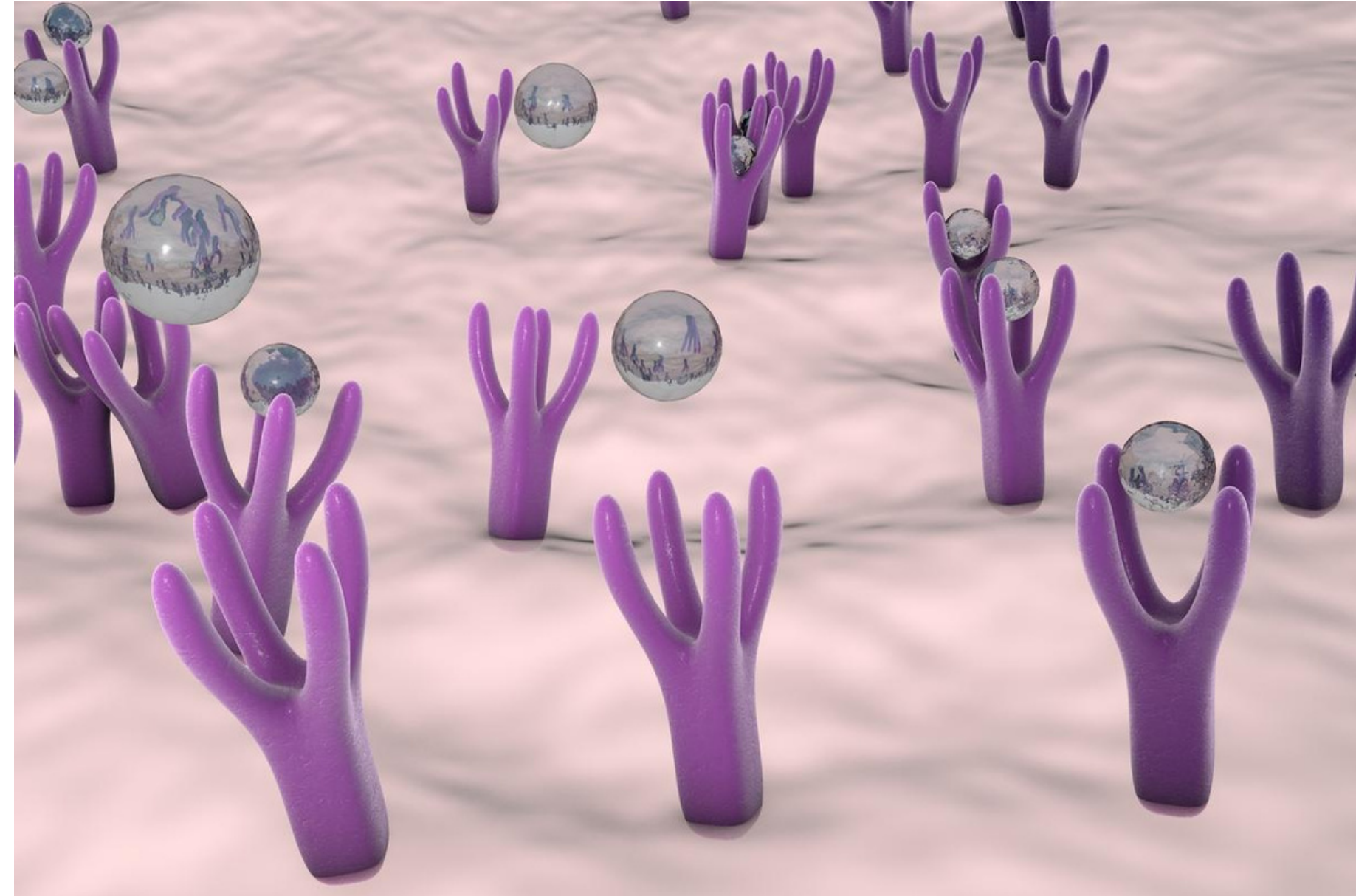
Dr. Fernando L. Zanoni

@zanoni.anesthesia

Farmacodinâmica



- ✓ Interação fármaco-receptor
- ✓ Mecanismo de ação
- ✓ Dose-resposta
- ✓ Domínio do efeito clínico



Receptores



- ✓ Proteínas transmembrana
- ✓ Interação com substâncias endógenas (hormônios, NT) ou exógenas (fármacos)
 - Sítio ativo
 - Alta especificidade pelo “ligante”
- ✓ Quando ativados, mudam a função celular

Tipos de receptores



- **Canal iônico**
- **Acoplado à proteína G**
- **Intracelular**
- Com atividade enzimática (catalítico)
- Enzima extracelular

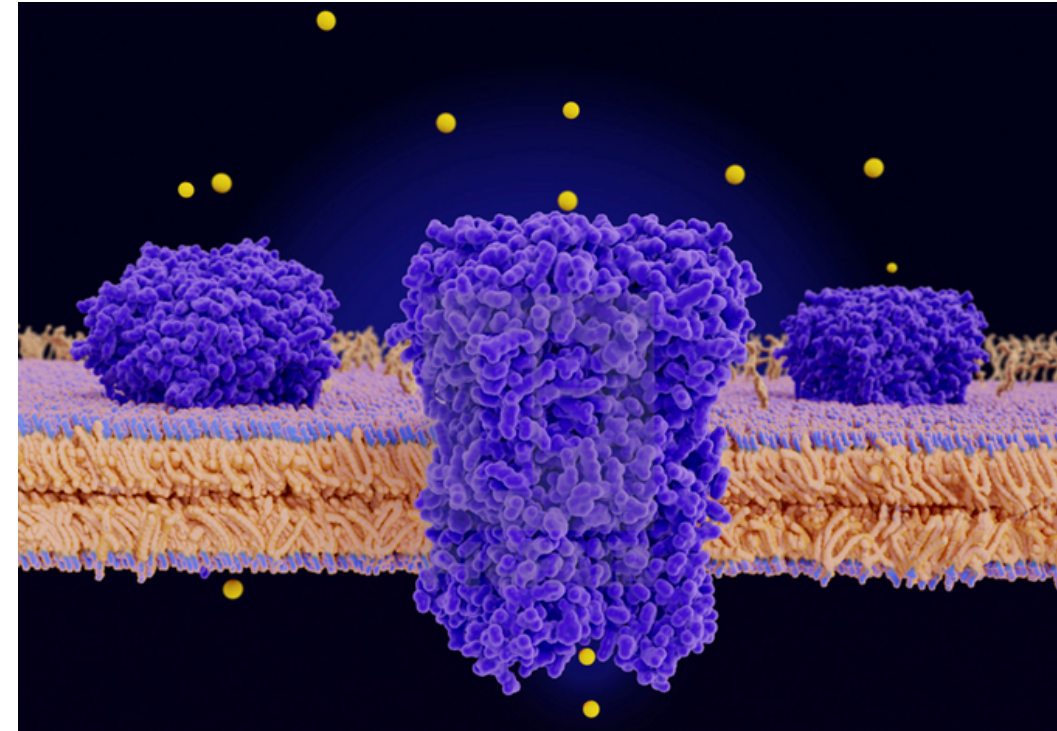
IMPORTANT

Canais iônicos



Transporte de íons (Na^+ K^+ , Cl^- Ca^{2+})

- Neurotransmissão
- Condução cardíaca
- Contração muscular
- Secreção celular

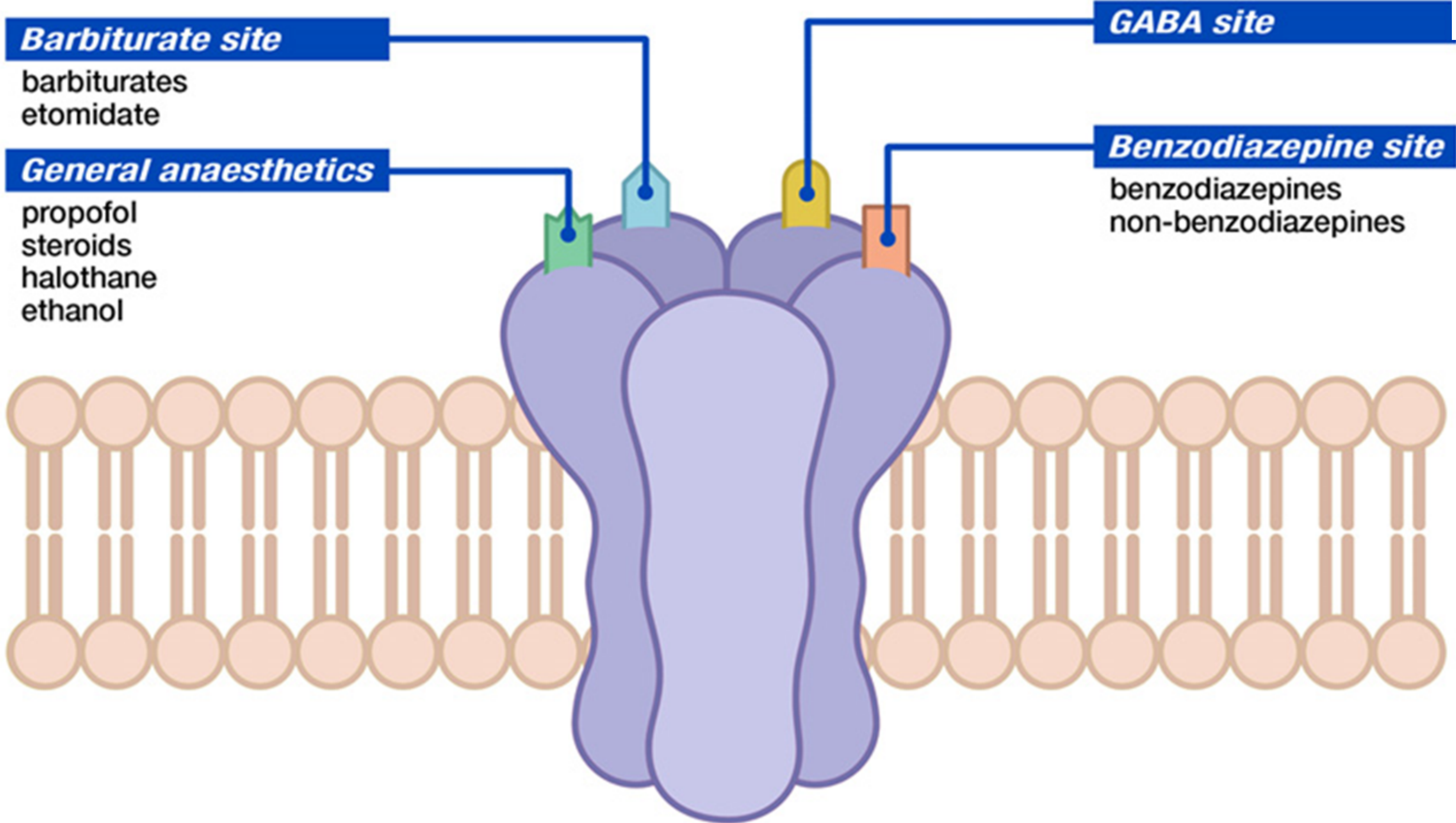


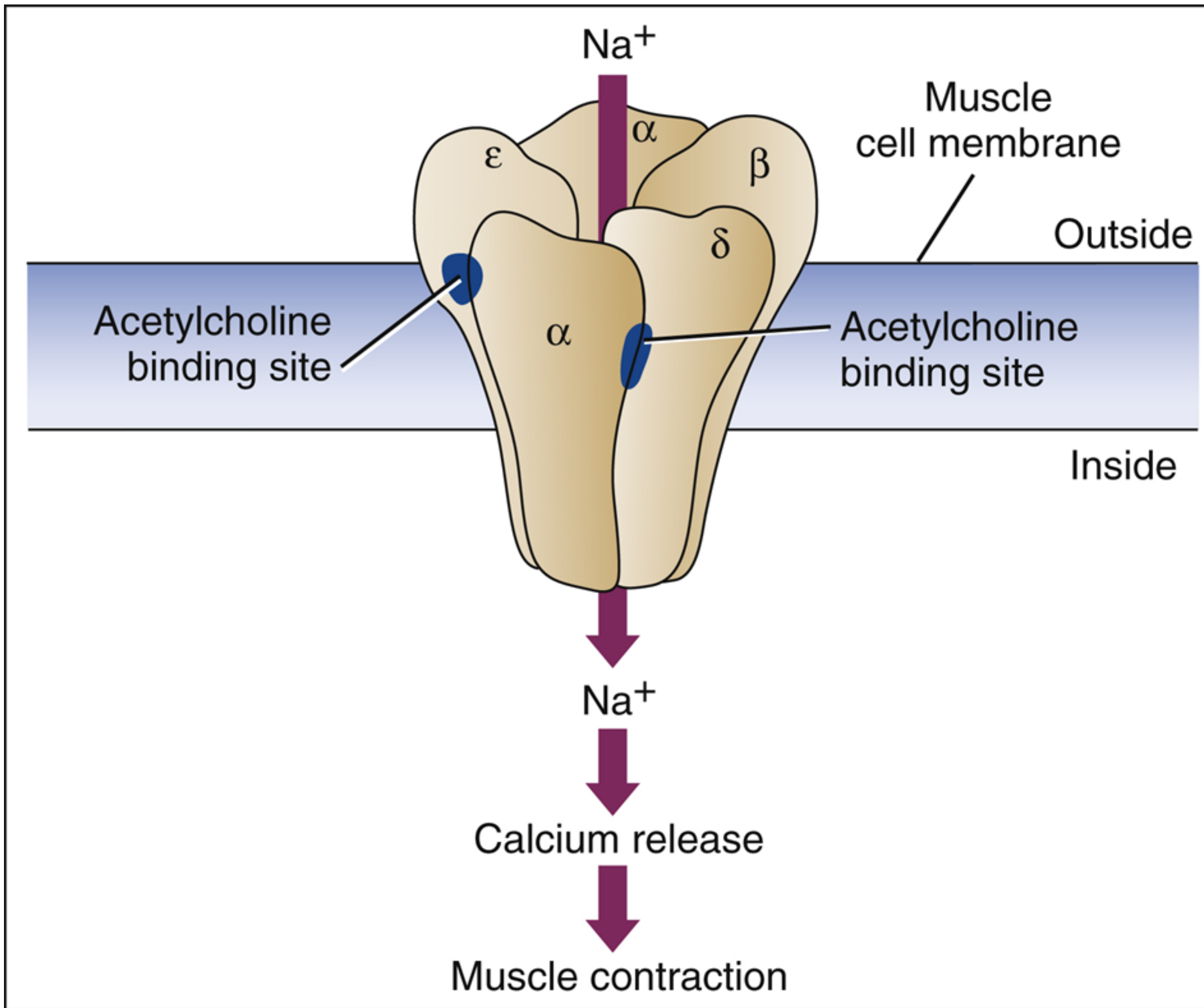
Dependente de ligante

Dependente de voltagem

Regulado por 2º mensageiro

➔ ***É um receptor***





Proteína G e o sistema de segundos mensageiros intracelulares

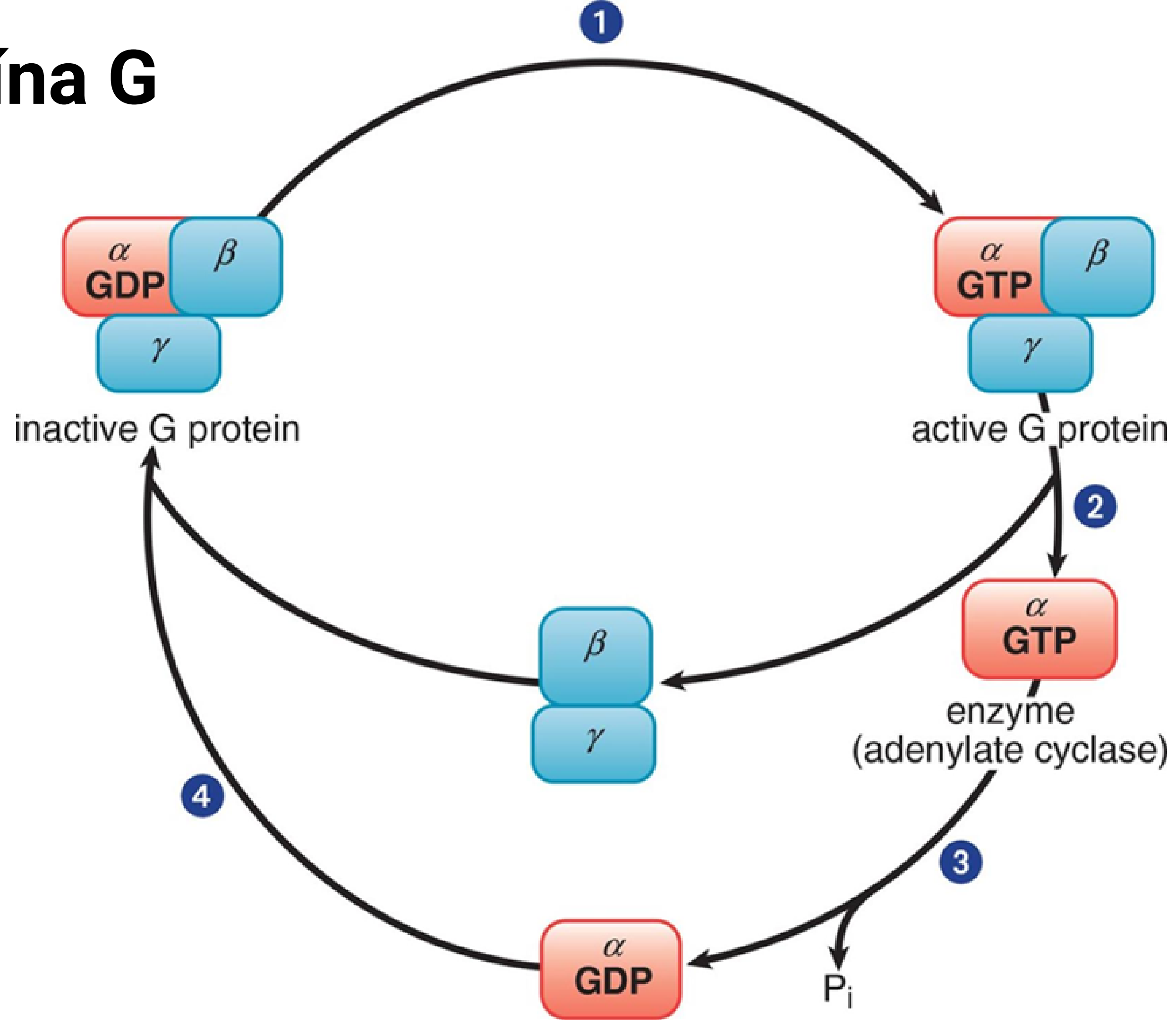


Proteína intracelular, acoplada à alguns receptores **(metabotrópicos)** de membrana

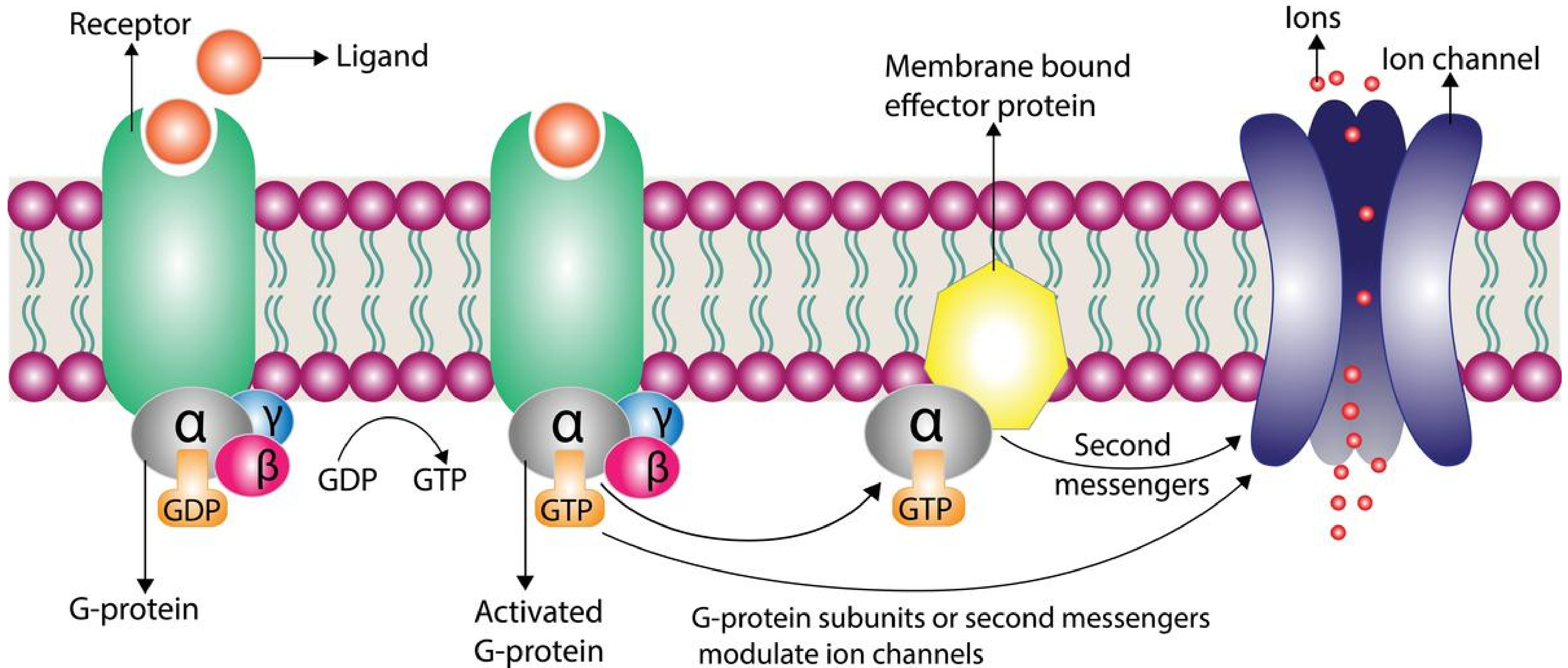
Quando ativada pode:

- **Mudar a atividade de enzimas citoplasmáticas**
- **Modificar o estado de ativação de canais iônicos**
- Ativar transcrição gênica

Proteína G



Proteína G



Tipos de proteína G



G_s

(estimulante)

➔ **Ativa** a *adenilato ciclase* e
↑ AMPc

G_i/G_o

(inibitória)

➔ **Inibe** a *adenilato ciclase* e
↓ AMPc

G_q

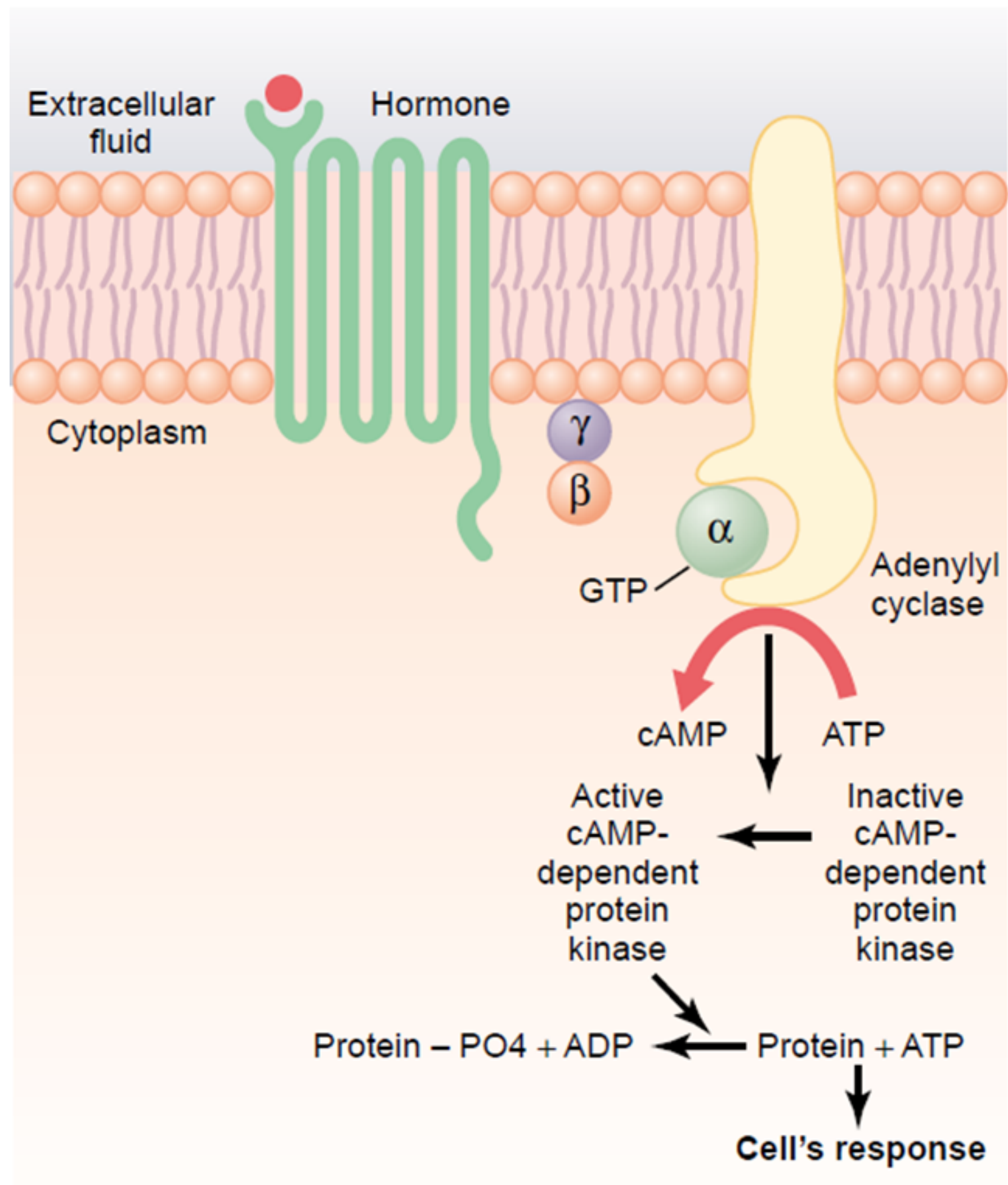
(ativadora da fosfolipase C)

➔ **Ativa** a *PLC* e
↑ PIP₂-DAG-IP₃

**Muda o metabolismo
celular (resposta)**

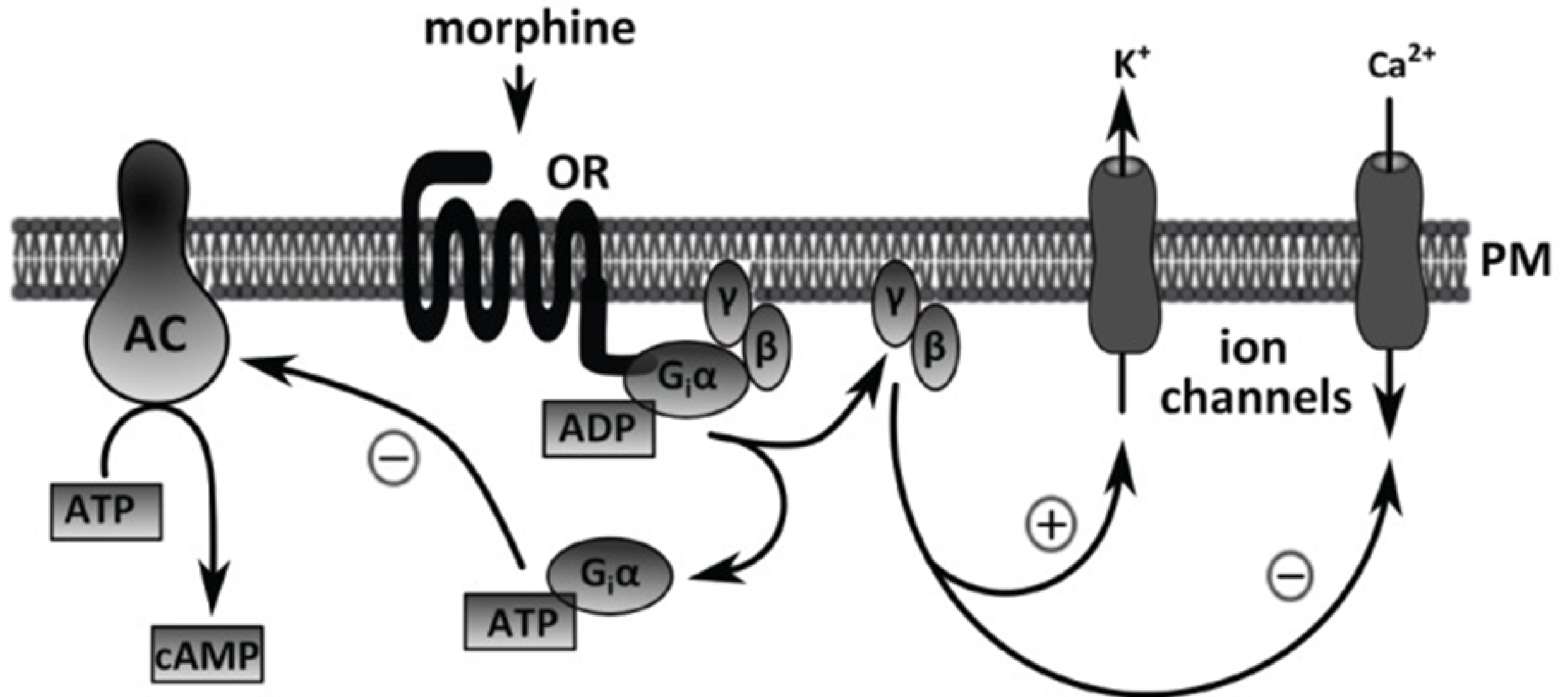
G_s

(estimulante)



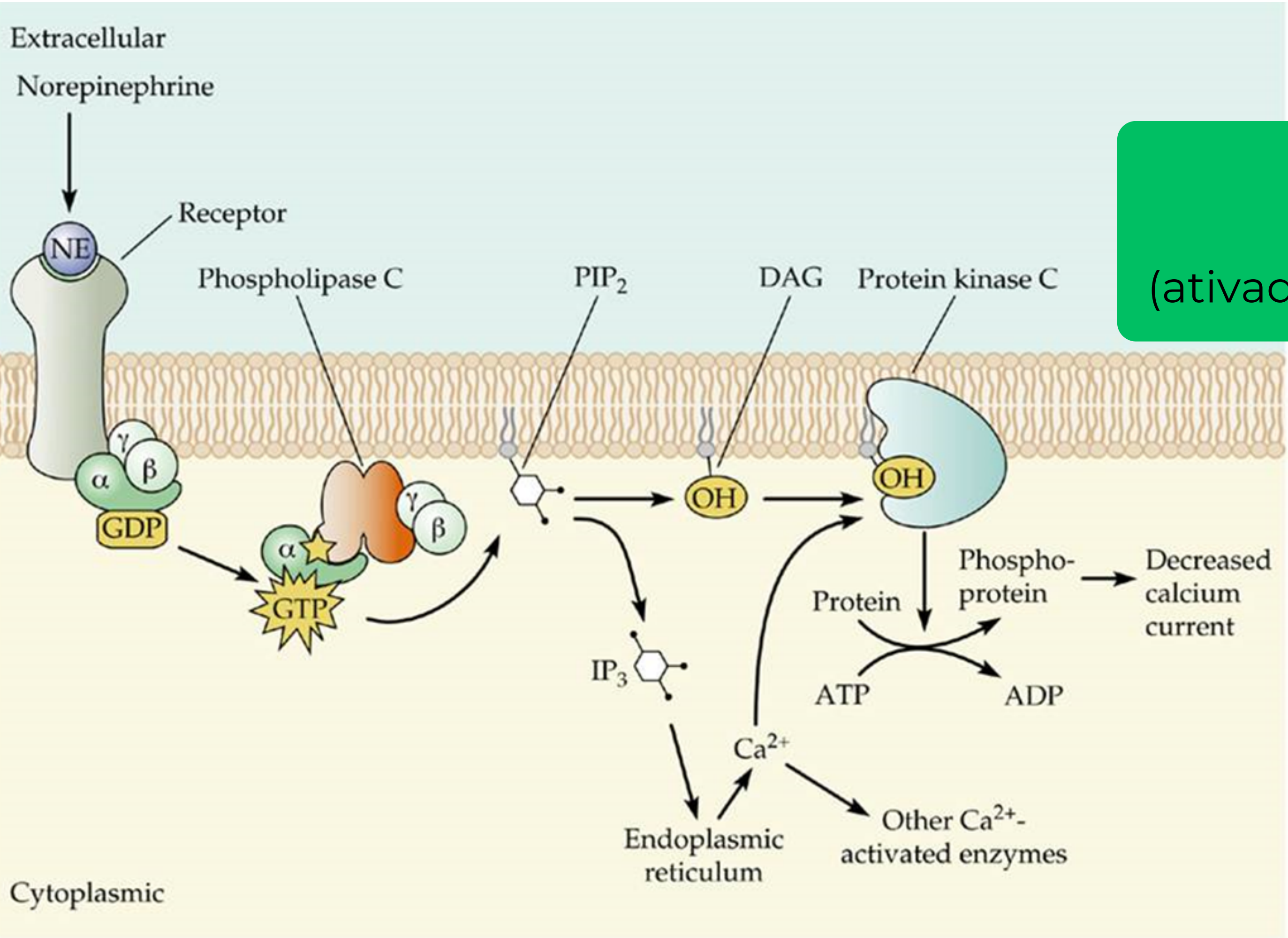
G_i/G_o

(inibitória)





G_q
(ativadora da fosfolipase C)



Extracellular
Norepinephrine

Receptor
NE

Phospholipase C

PIP₂

DAG

Protein kinase C

GDP

GTP

IP₃

Ca²⁺

Endoplasmic reticulum

Other Ca²⁺-activated enzymes

Protein

Phospho-protein

Decreased calcium current

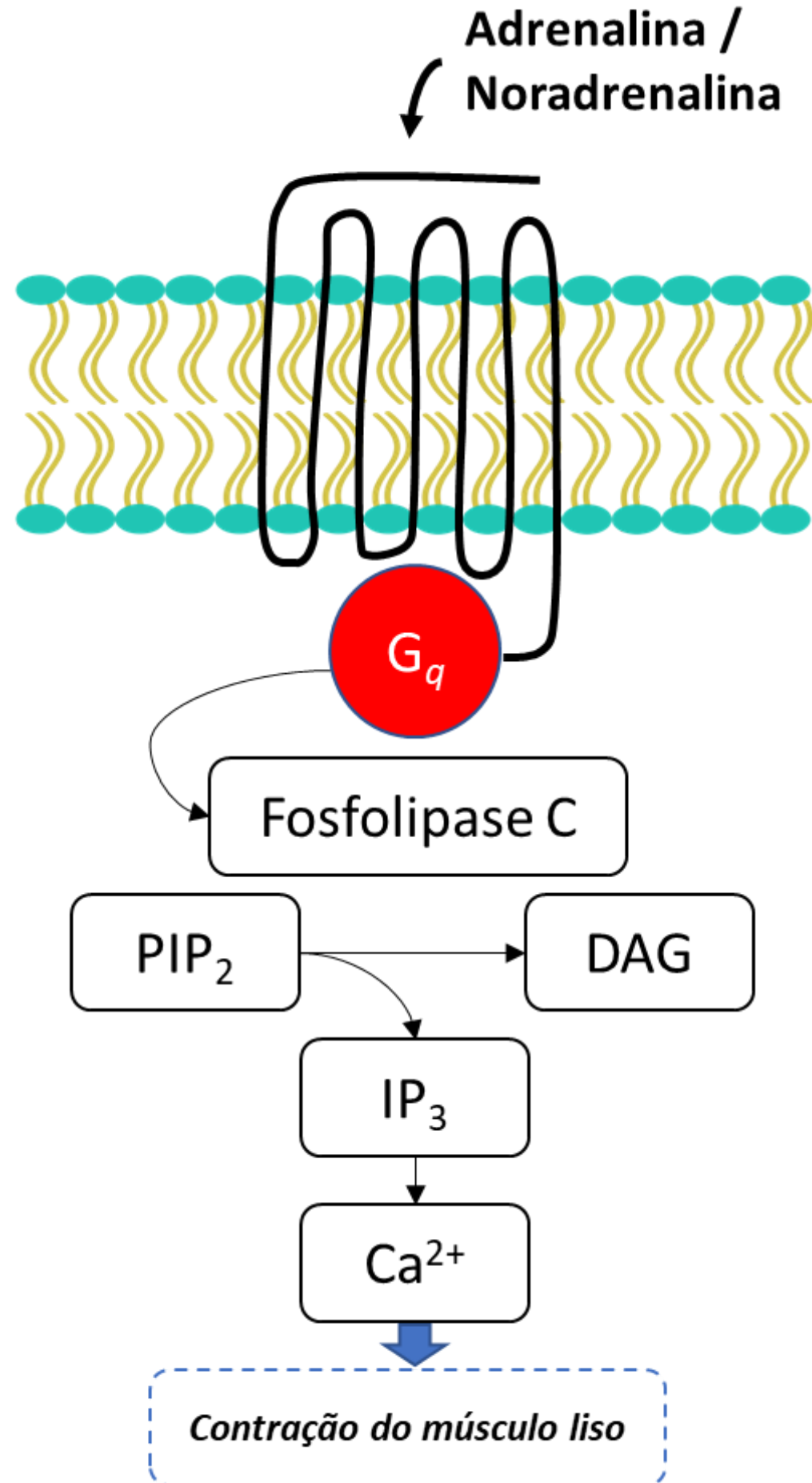
ATP

ADP

Cytoplasmic

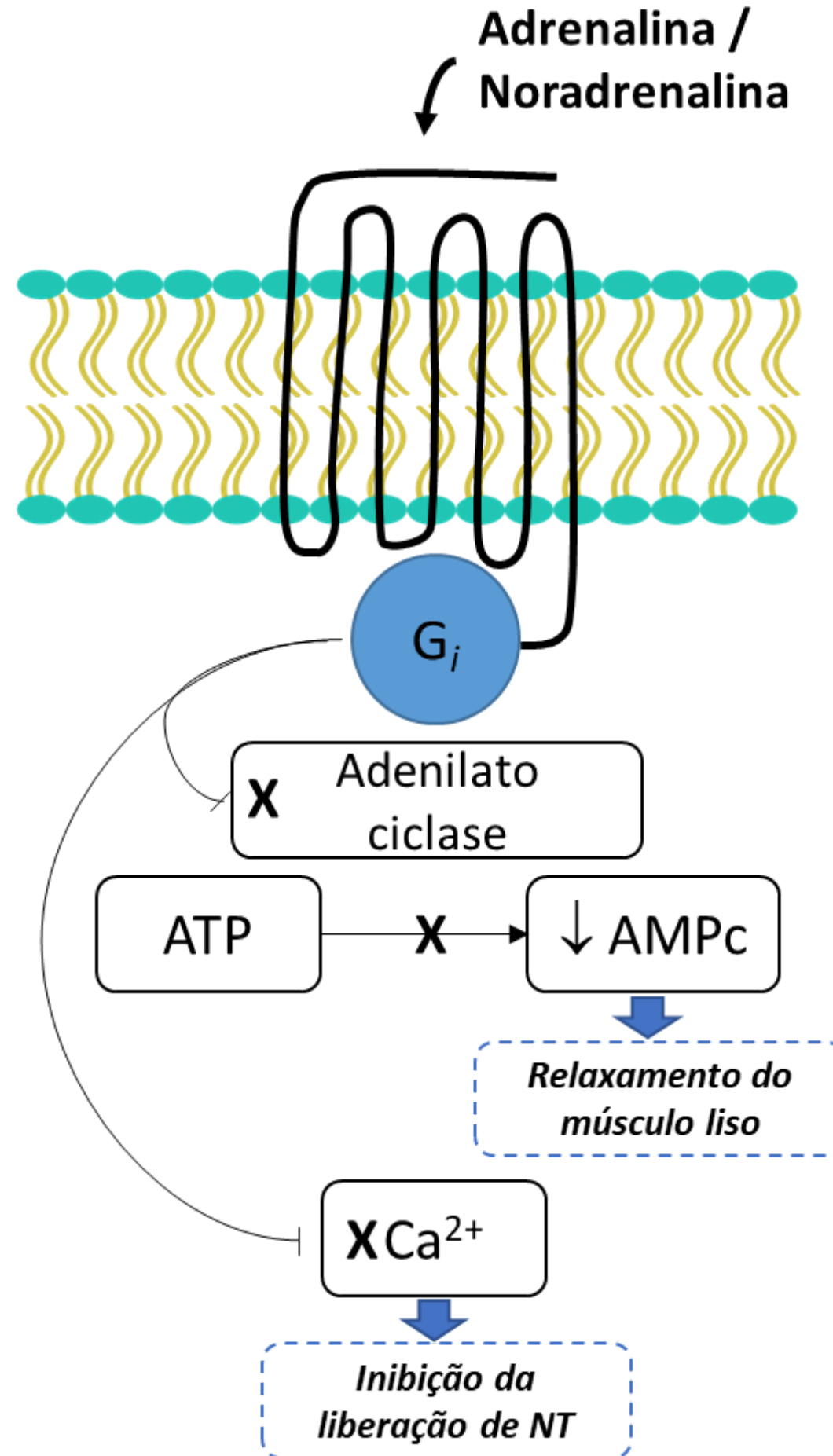
Receptor α_1

- Musculo liso vascular



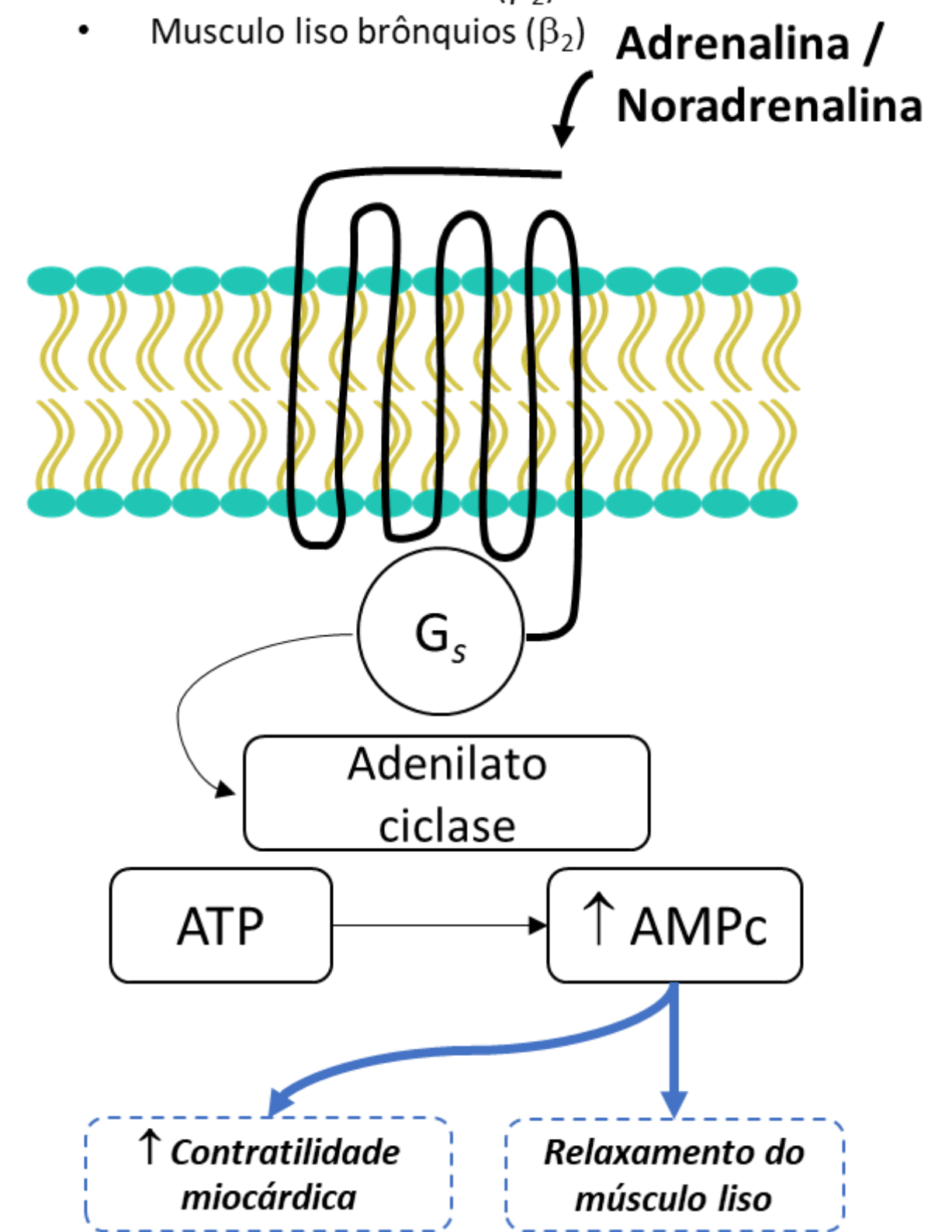
Receptor α_2

- Terminal pré-sináptico
- Musculo liso GI



Receptor β_1, β_2

- Coração (β_1)
- Musculo liso vascular (β_2)
- Musculo liso brônquios (β_2)



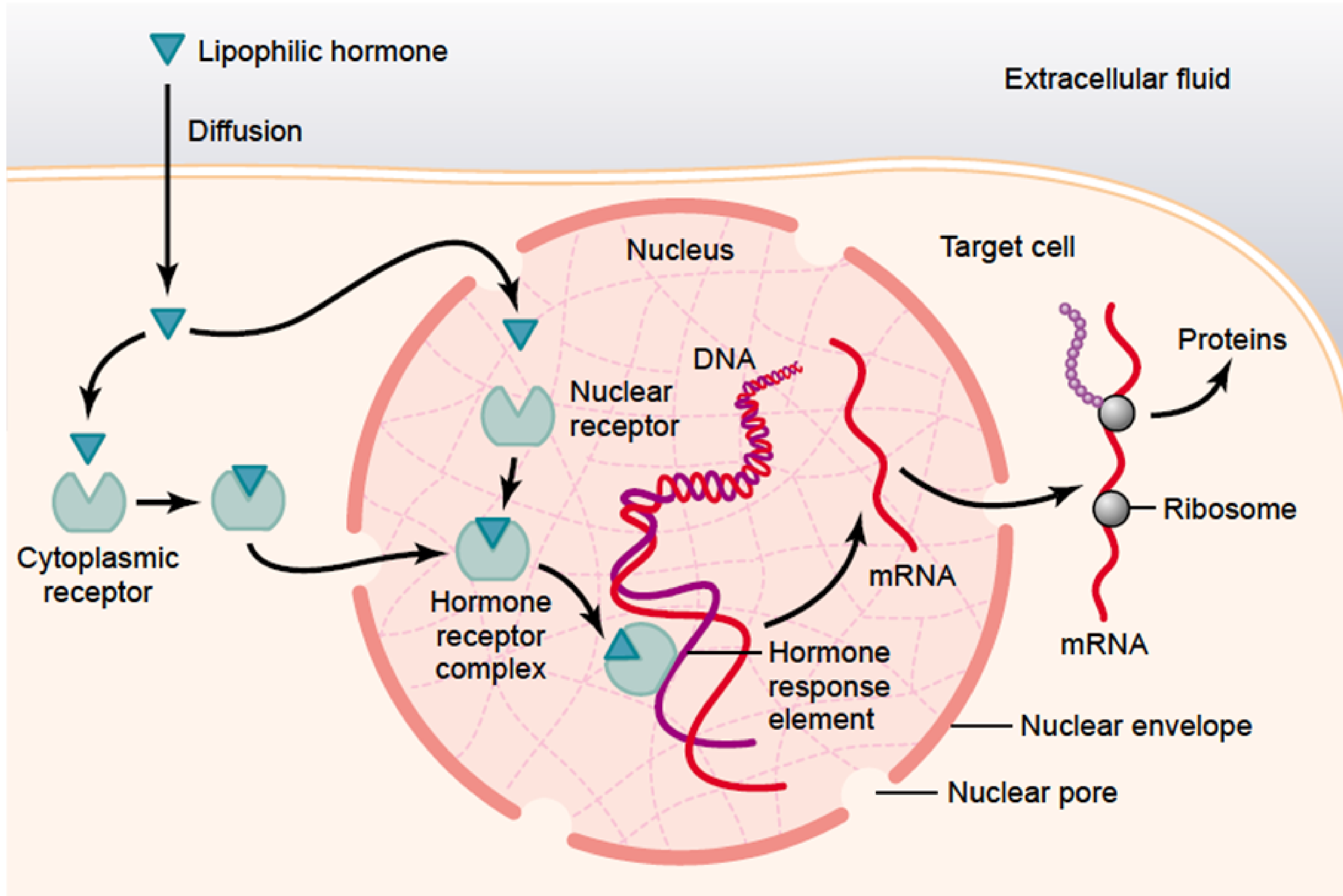
Receptores intracelulares



- Ativação de genes na célula alvo

**Alguns genes podem ser reprimidos*

- A resposta final depende do hormônio, da presença do receptor e dos gene ao qual o receptor se associará



Interação fármaco-receptor

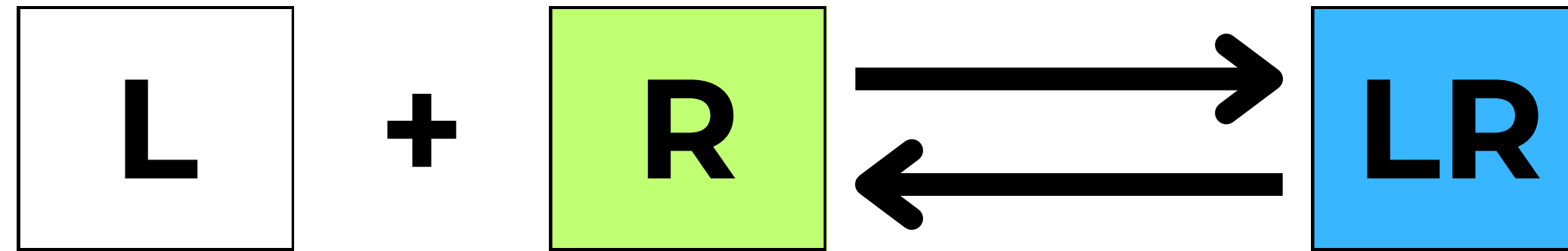


“O efeito farmacológico depende TANTO do fármaco **QUANTO do receptor** (e suas respectivas atividades)”

Ligação fármaco-receptor



L = ligante
R = receptor
LR = ligante
acoplado ao
receptor



K_d = constante de dissociação fármaco-receptor (livre / ligado)

$$K_d = \frac{[L][R]}{[LR]}$$
$$[LR] = \frac{[L][R]}{K_d}$$

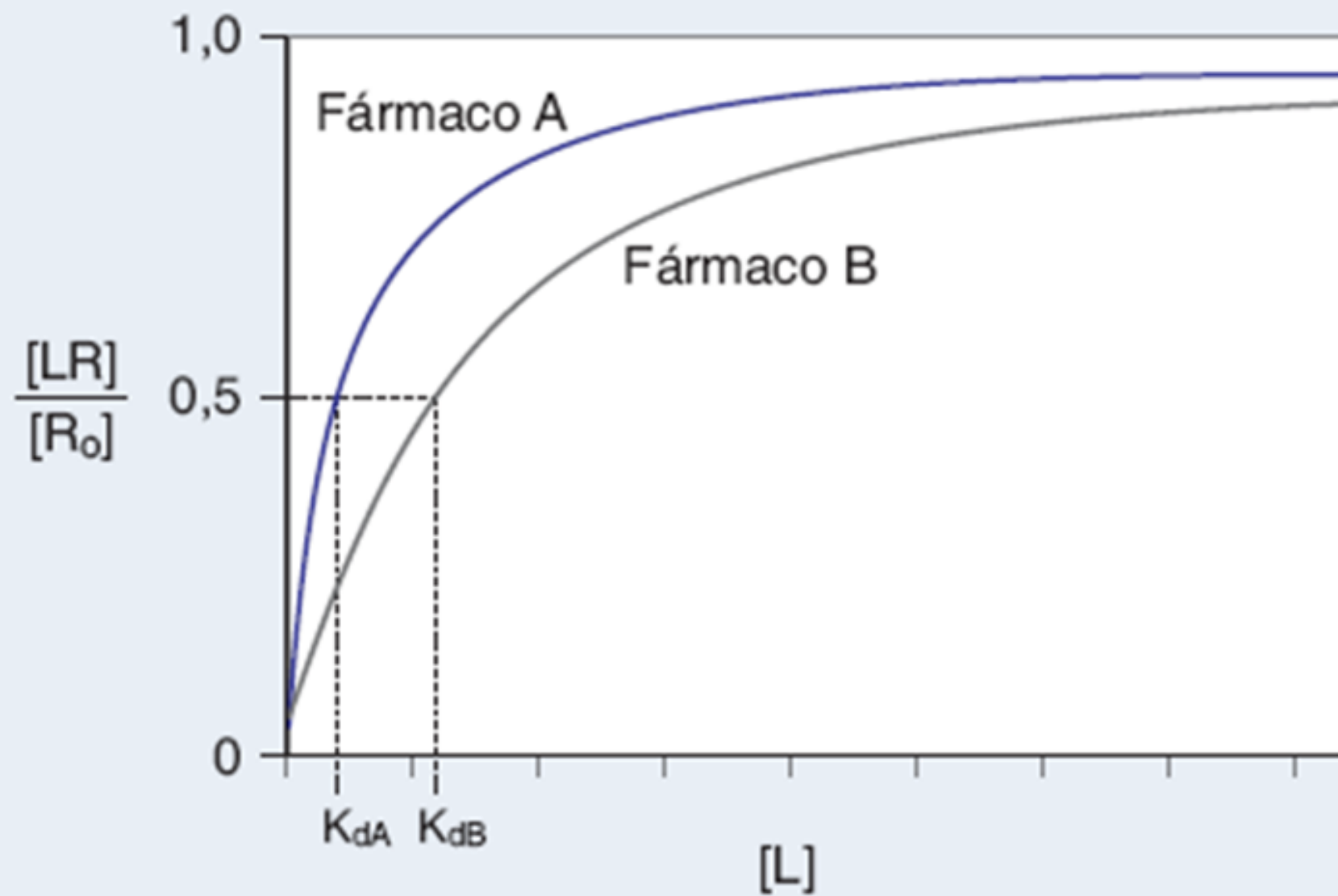
O efeito do fármaco será influenciado tanto pela concentração do ligante quanto do receptor

Afinidade ligante-receptor

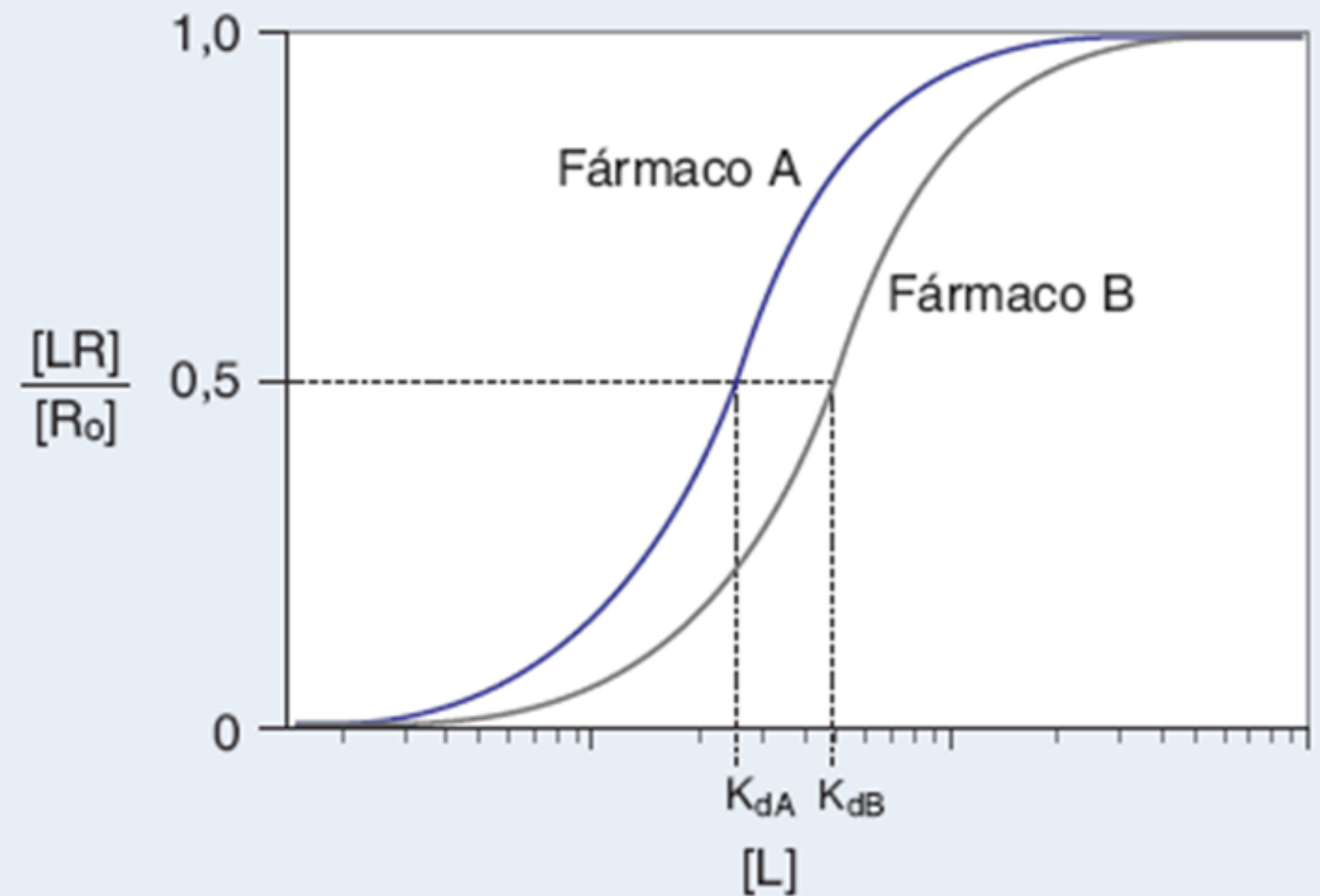


Curvas de ligação ligante-receptor

A Linear



B Semilogarítmico



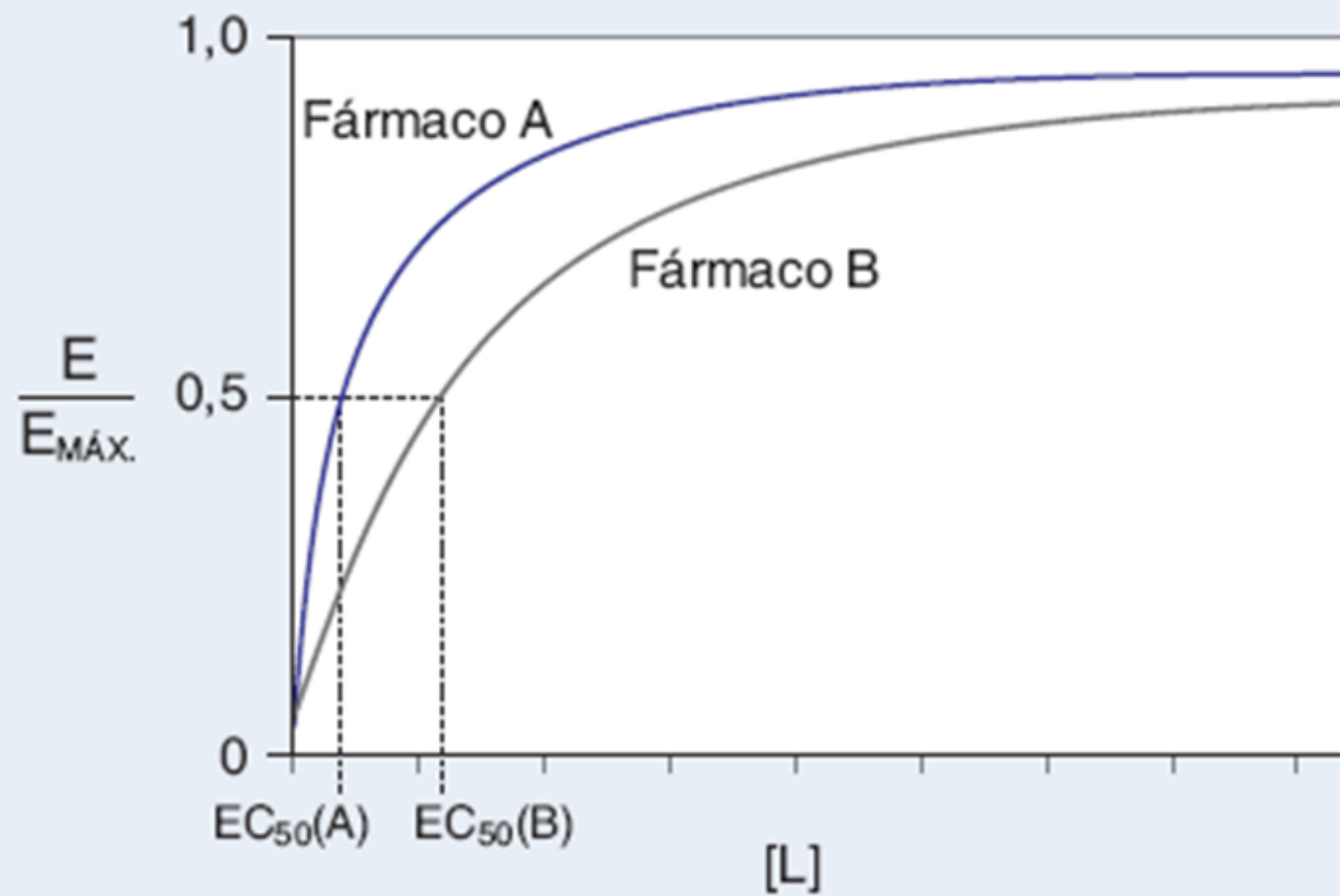
R_0 = concentração total de receptores

Relação dose-resposta

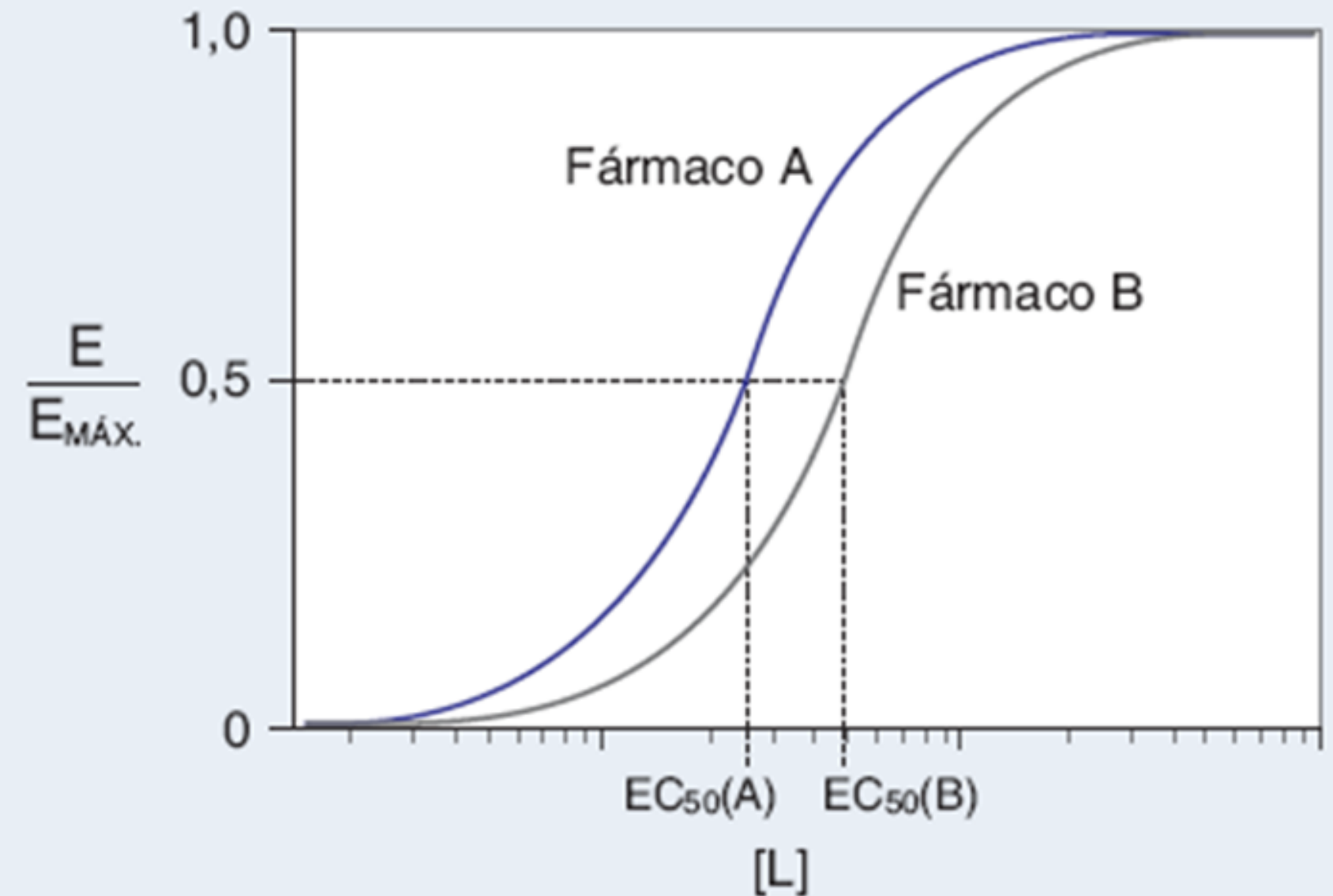


Curva dose-resposta gradual

A Linear



B Semilogarítmico



* Dose = concentração do fármaco [L]

** E(ficácia) = resposta

Alterações da interação fármaco-receptor



Taquifilaxia: redução do efeito do fármaco com o decorrer do tempo

Exemplo: doses seguidas de efedrina

Dessensibilização: diminuição da capacidade do receptor responder

Exemplo: redução da resposta celular com o uso contínuo de β -adrenérgicos

Infrarregulação (*down-regulation*): redução da densidade de receptores pós interação fármaco-receptor repetida ou persistente

Exemplo: tolerância à opióides



Potência e Eficácia

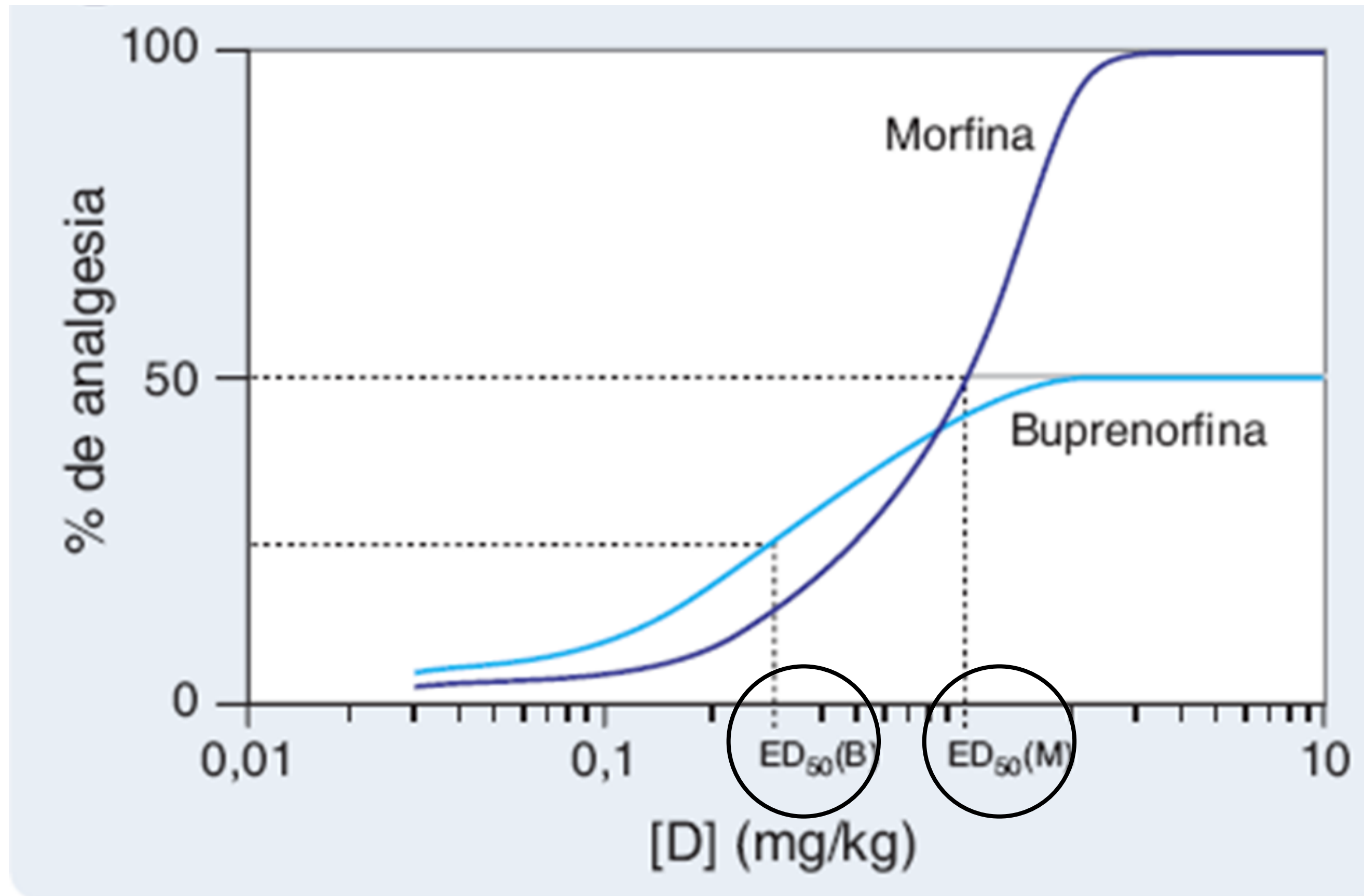
- **Potência** → reflete a concentração do fármaco (EC_{50}) para produzir 50% da resposta máxima.
- **Eficácia** ($E_{máx}$) → resposta máxima produzida pelo fármaco.

* Os receptores podem ou não estar 100% ocupados pelo fármaco

Potência e eficácia não estão intrinsecamente relacionadas

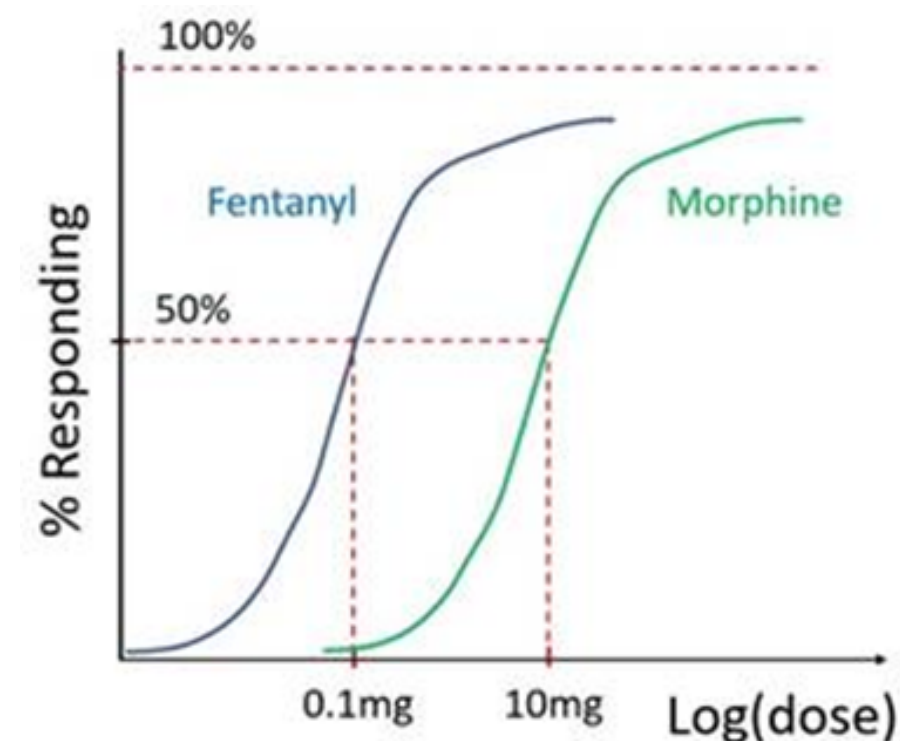
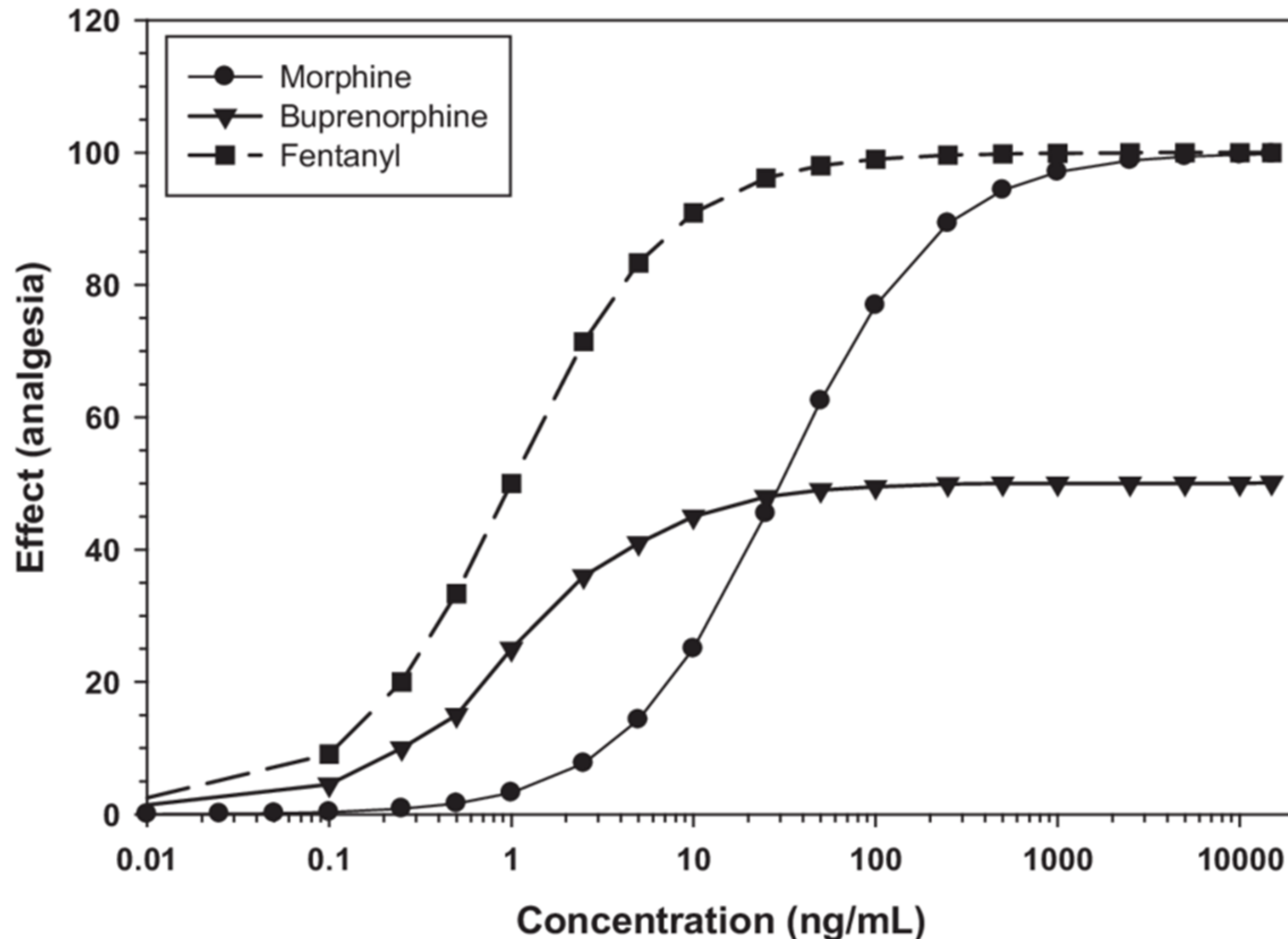
- 1.O fármaco pode ser muito potente e pouco eficaz
- 2.O fármaco pode ser muito eficaz e pouco potente

Potência X Eficácia



Morfina é mais eficaz, mas menos potente que a buprenorfina

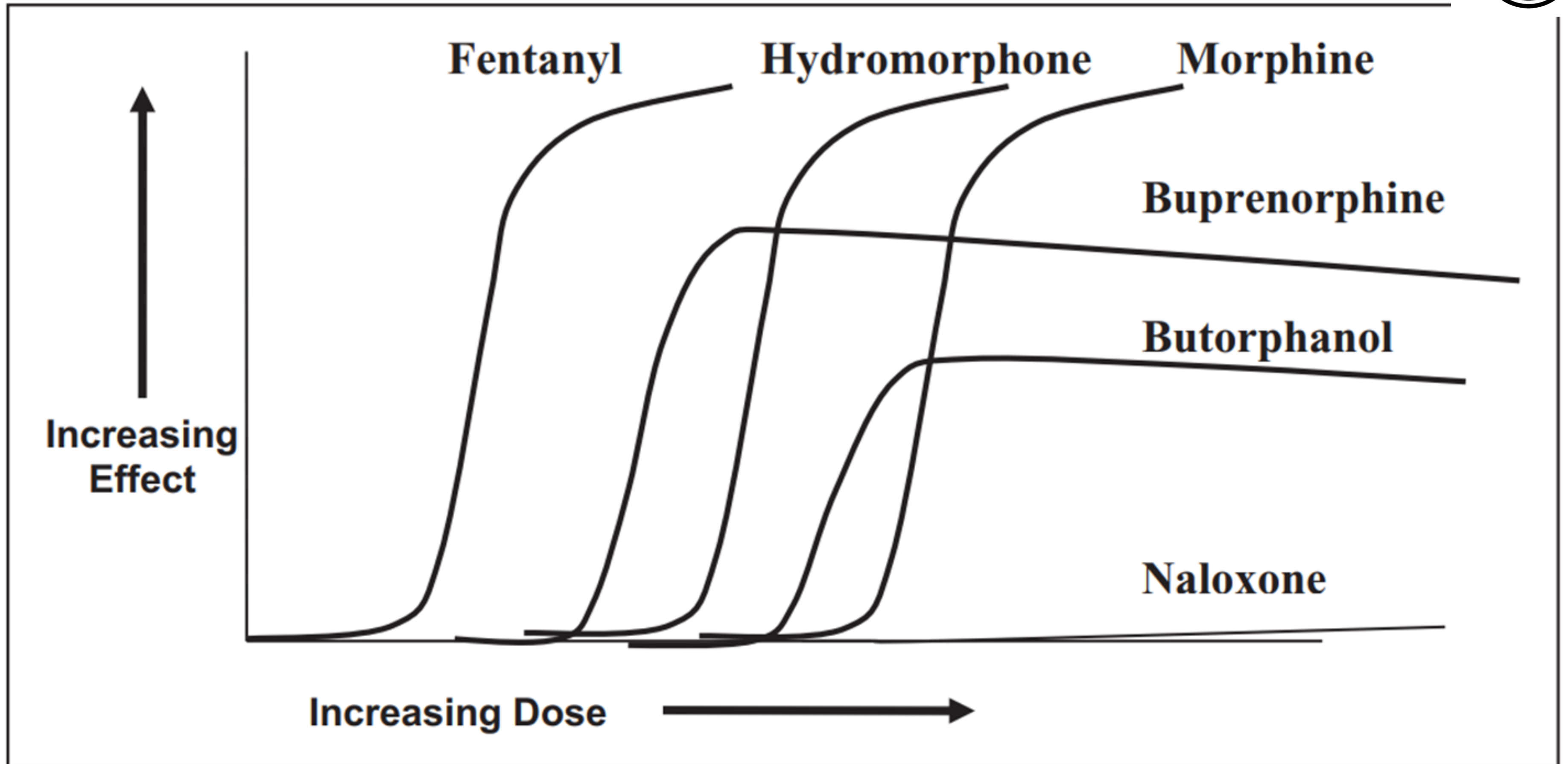
Potência X Eficácia



O fentanil é (muito) mais potente que a morfina

Fentanil e morfina tem a mesma eficácia

Potência X Eficácia



Interação fármaco-receptor



AGONISTA

ANTAGONISTA

**AGONISTA
PARCIAL**

**AGONISTA
INVERSO**

**AGONISTA
PLENO**

**AGONISTA -
ANTAGONISTA**

Interação fármaco-receptor



Agonista: liga-se ao receptor e o ativa

1. Agonista pleno: induz a resposta máxima sobre o receptor
2. Agonista parcial: resposta parcial (mesmo quando todos os receptores estiverem ocupados)

Antagonista: liga-se ao receptor impede a ligação do agonista

* Não exerce nenhum efeito direto sobre o receptor

1. Antagonista reversível (competitivo)
2. Antagonista não reversível (não-competitivo)
3. Antagonista fisiológico (** sem receptor)
4. Antagonista químico (** sem receptor)

Interação fármaco-receptor



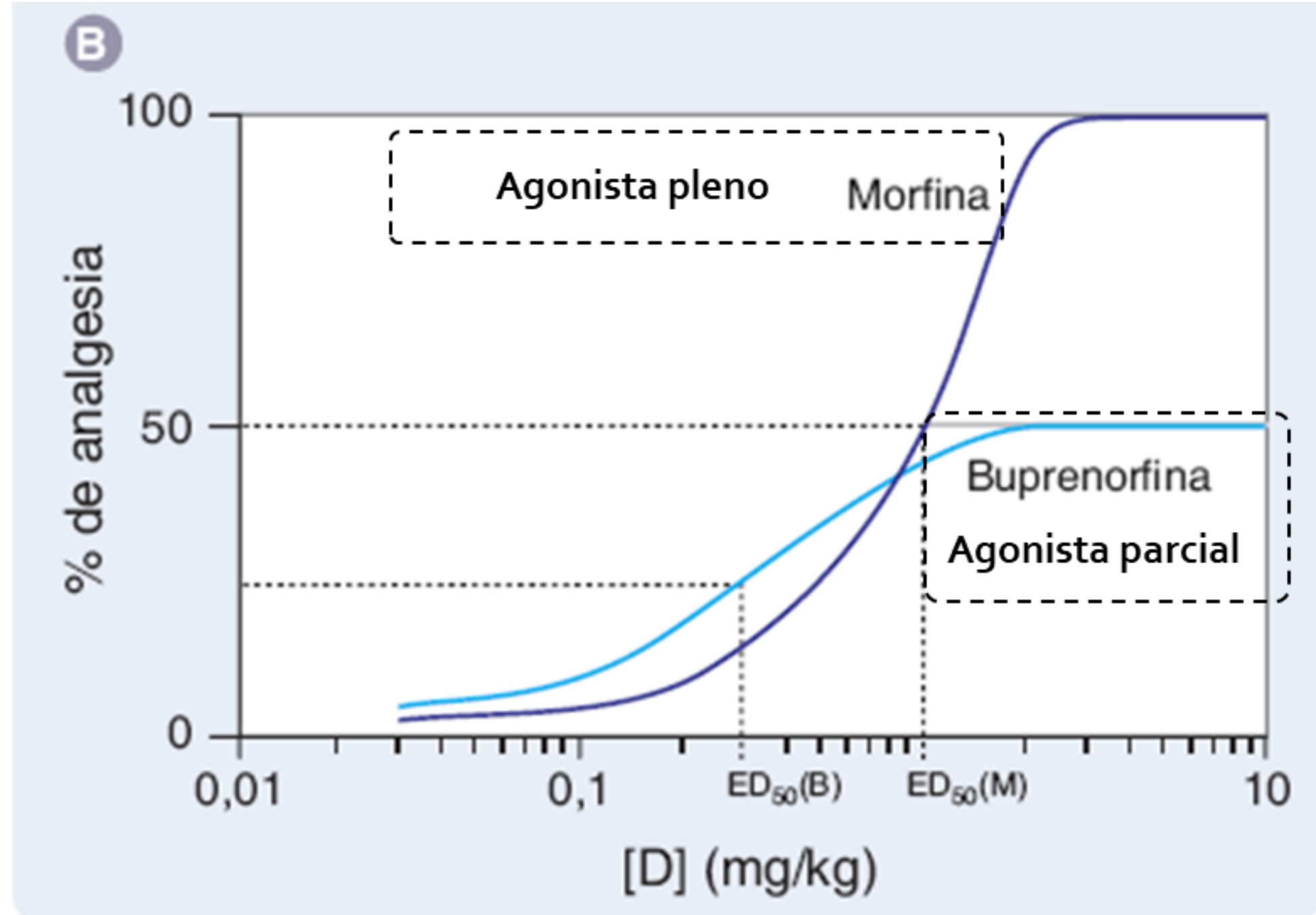
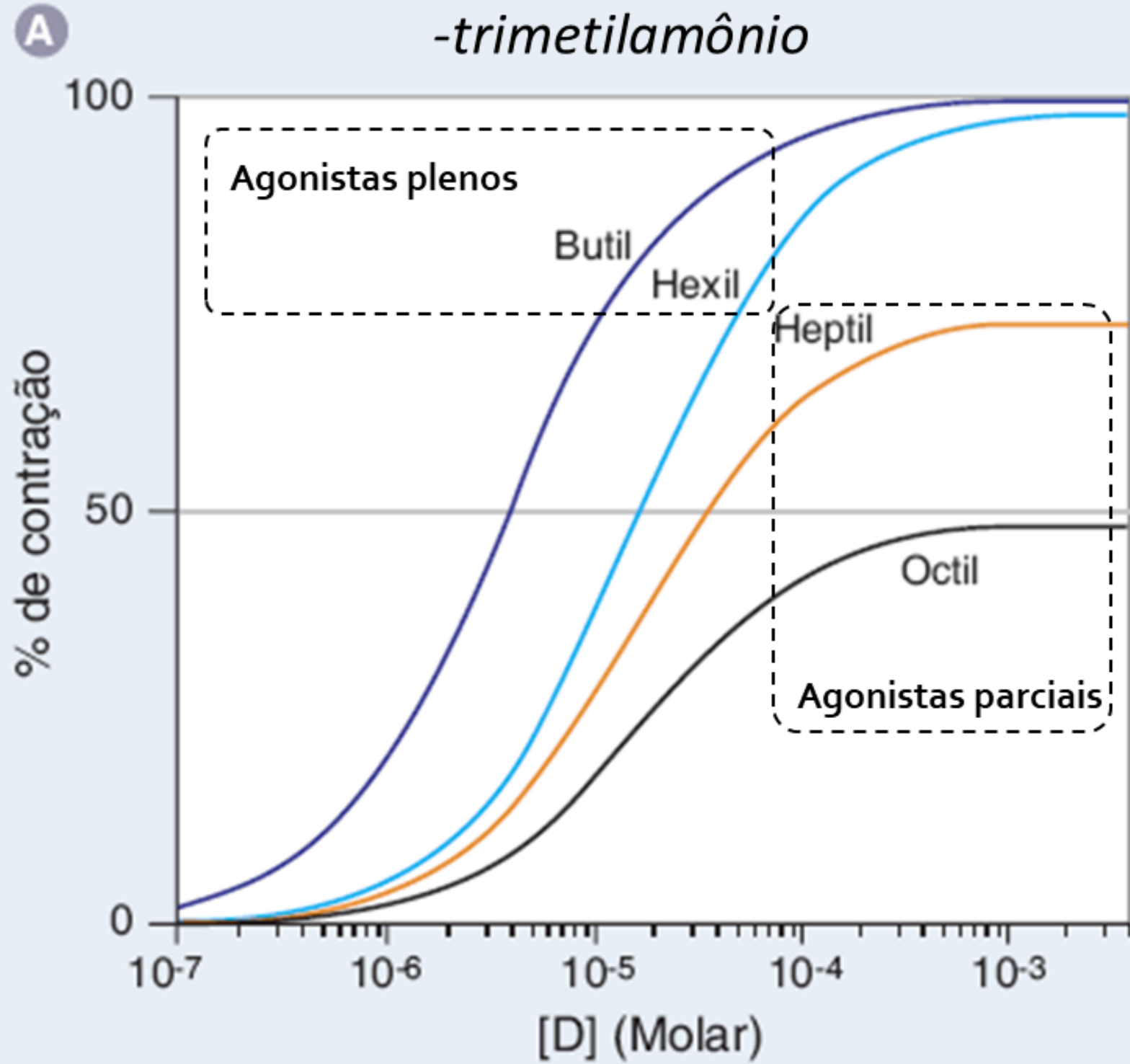
Agonista-antagonista: liga-se a um subtipo de receptor e o ativa, ao passo que tem efeito antagonista em outro subtipo de receptor

* p.e., butorfanol → agonista KOR; antagonista MOR

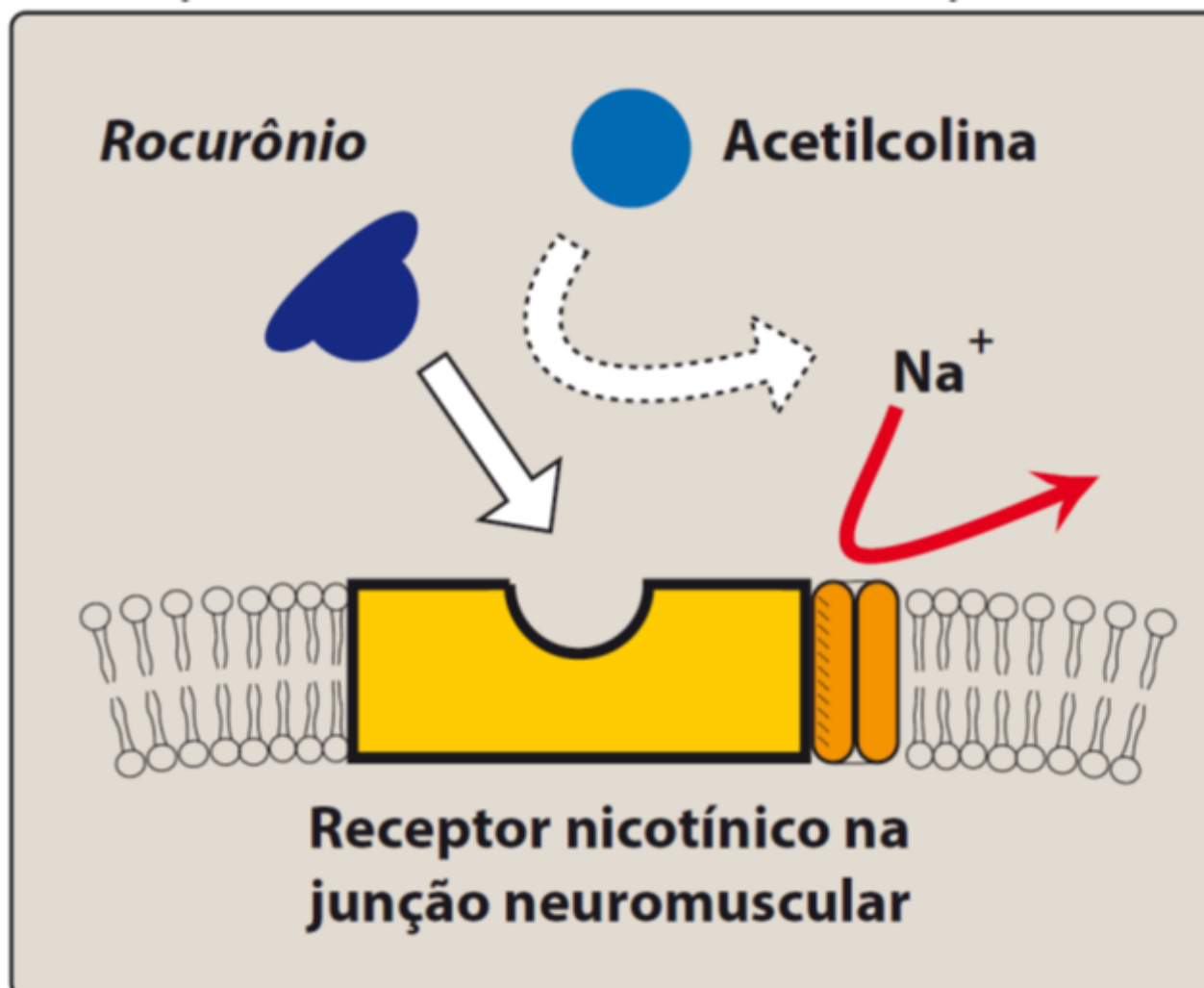
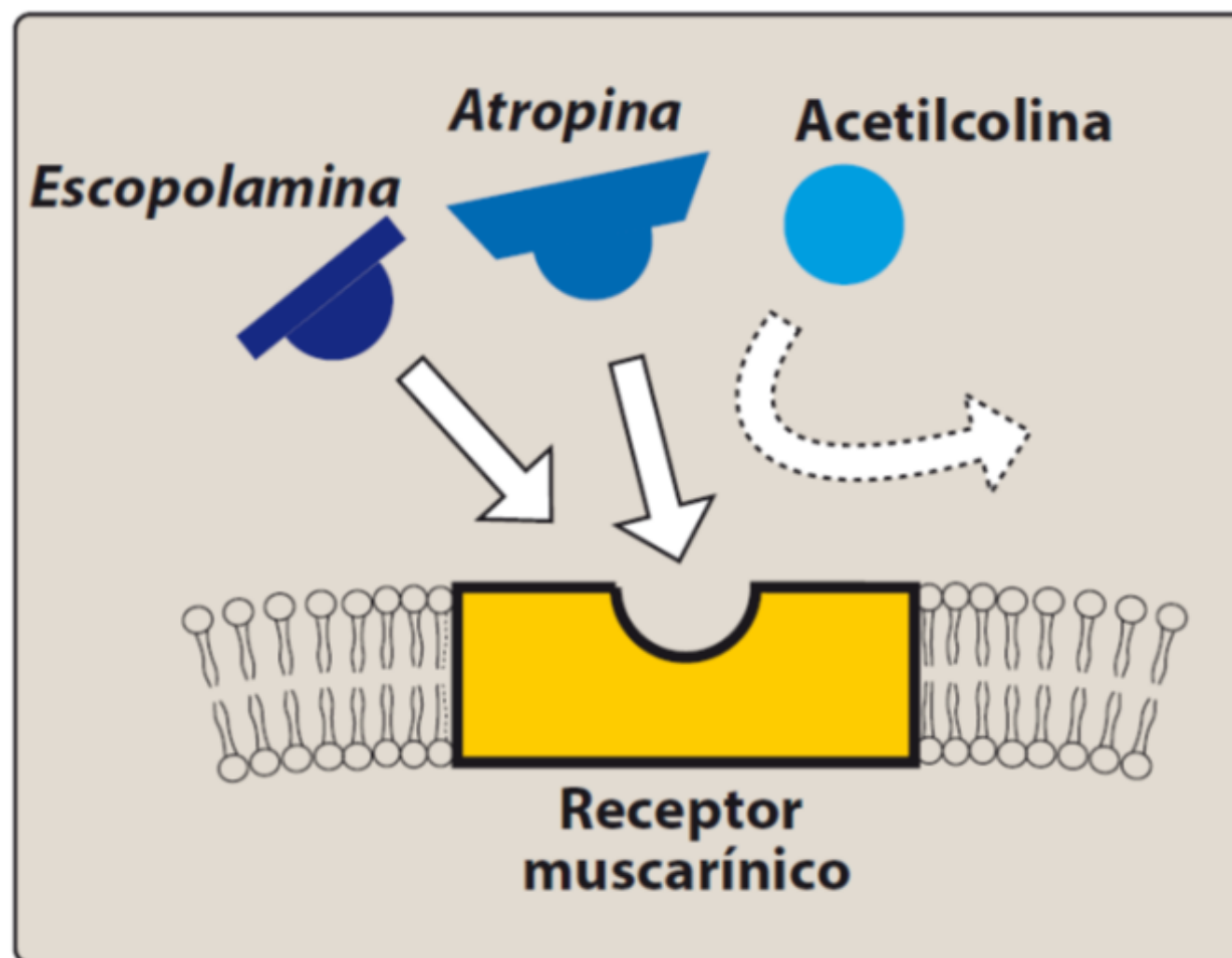
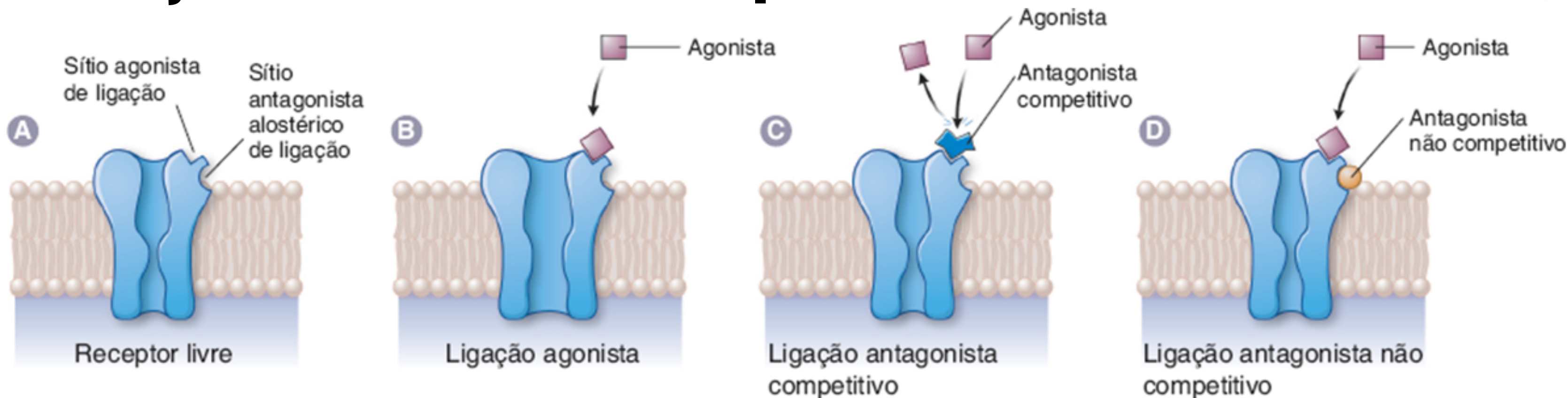
Agonista inverso: liga-se ao receptor e anula sua atividade intrínseca

* Inativa o receptor

Interação fármaco-receptor



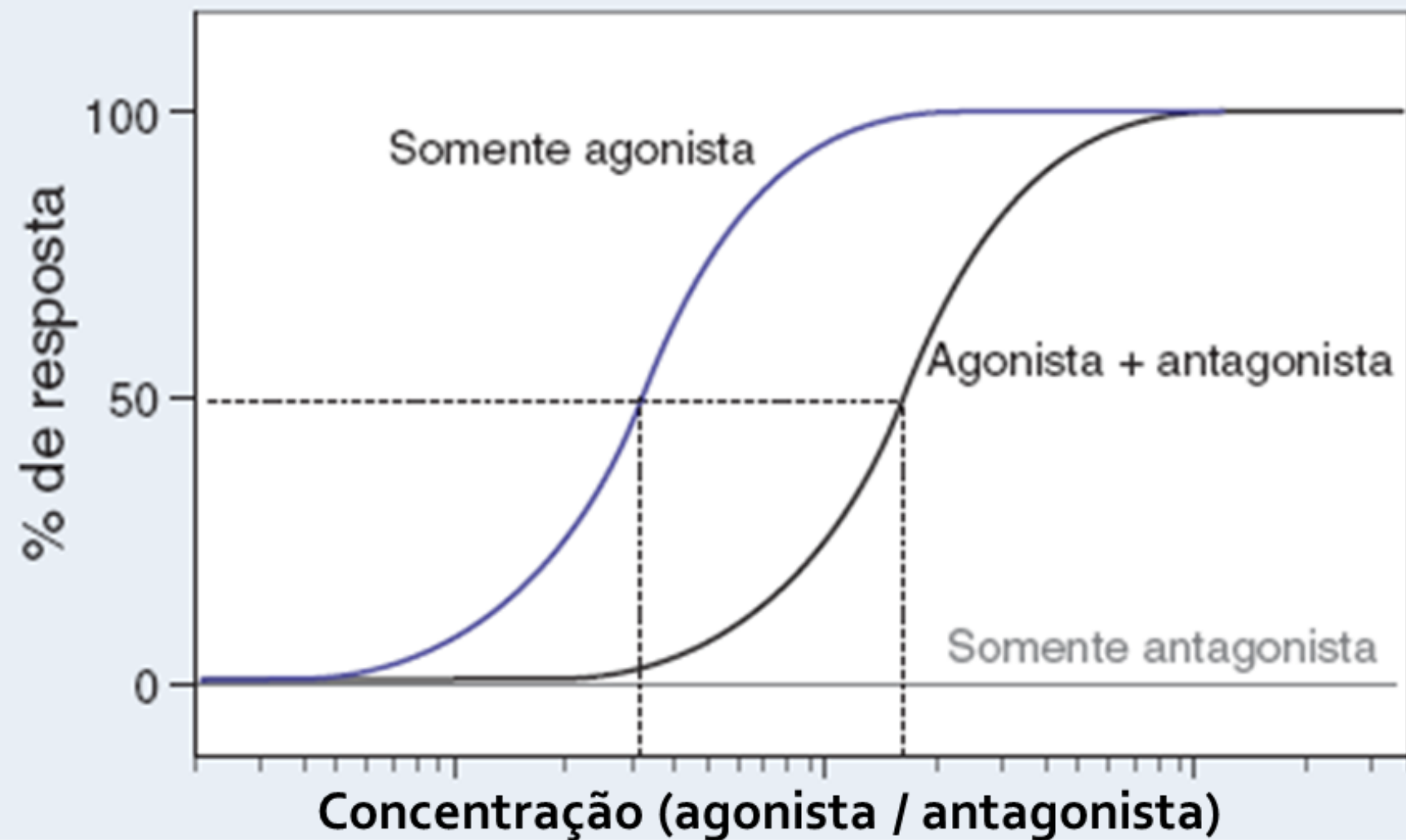
Interação fármaco-receptor



Antagonistas competitivos x não-competitivos

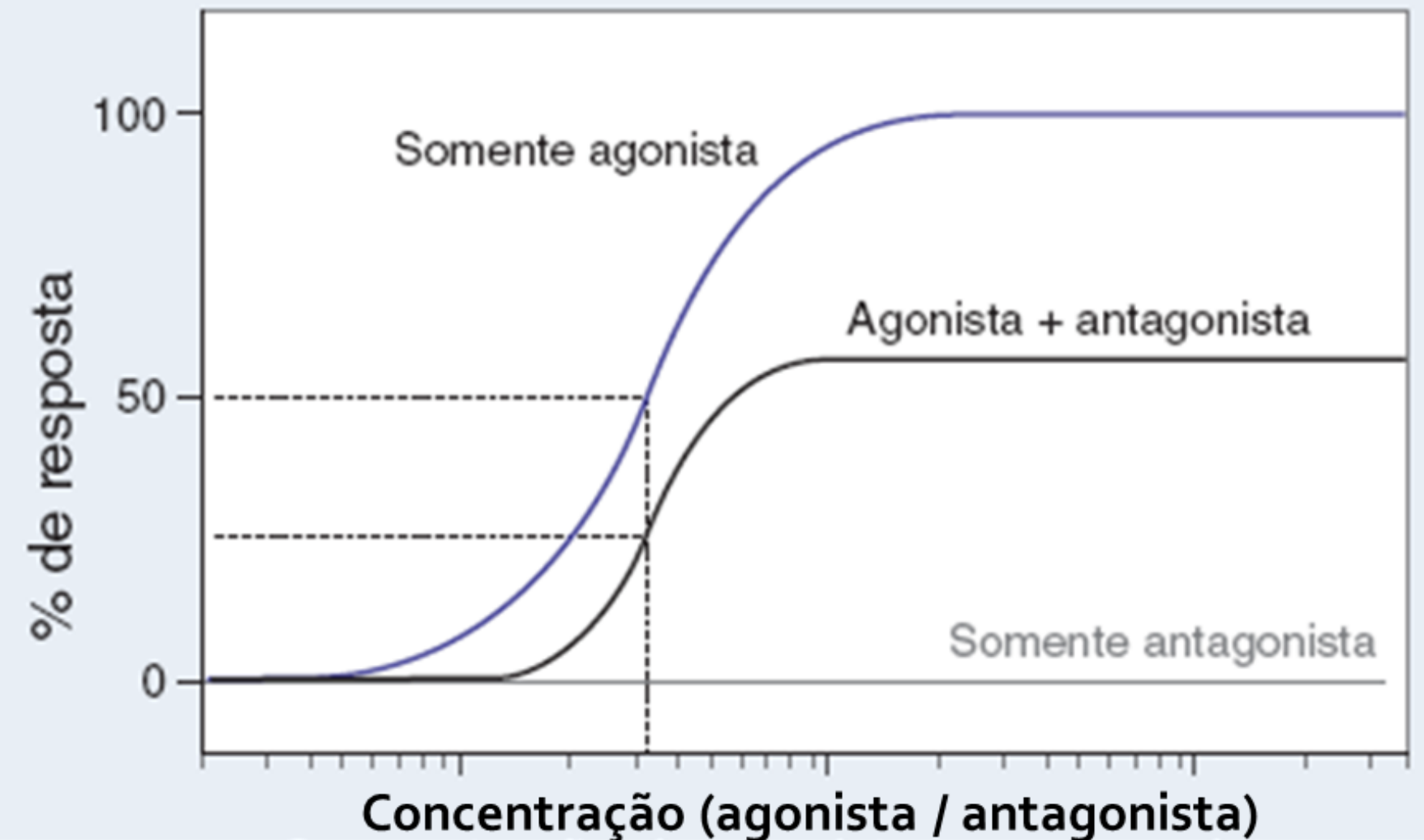


A Antagonista competitivo



↓ **POTÊNCIA**

B Antagonista não competitivo

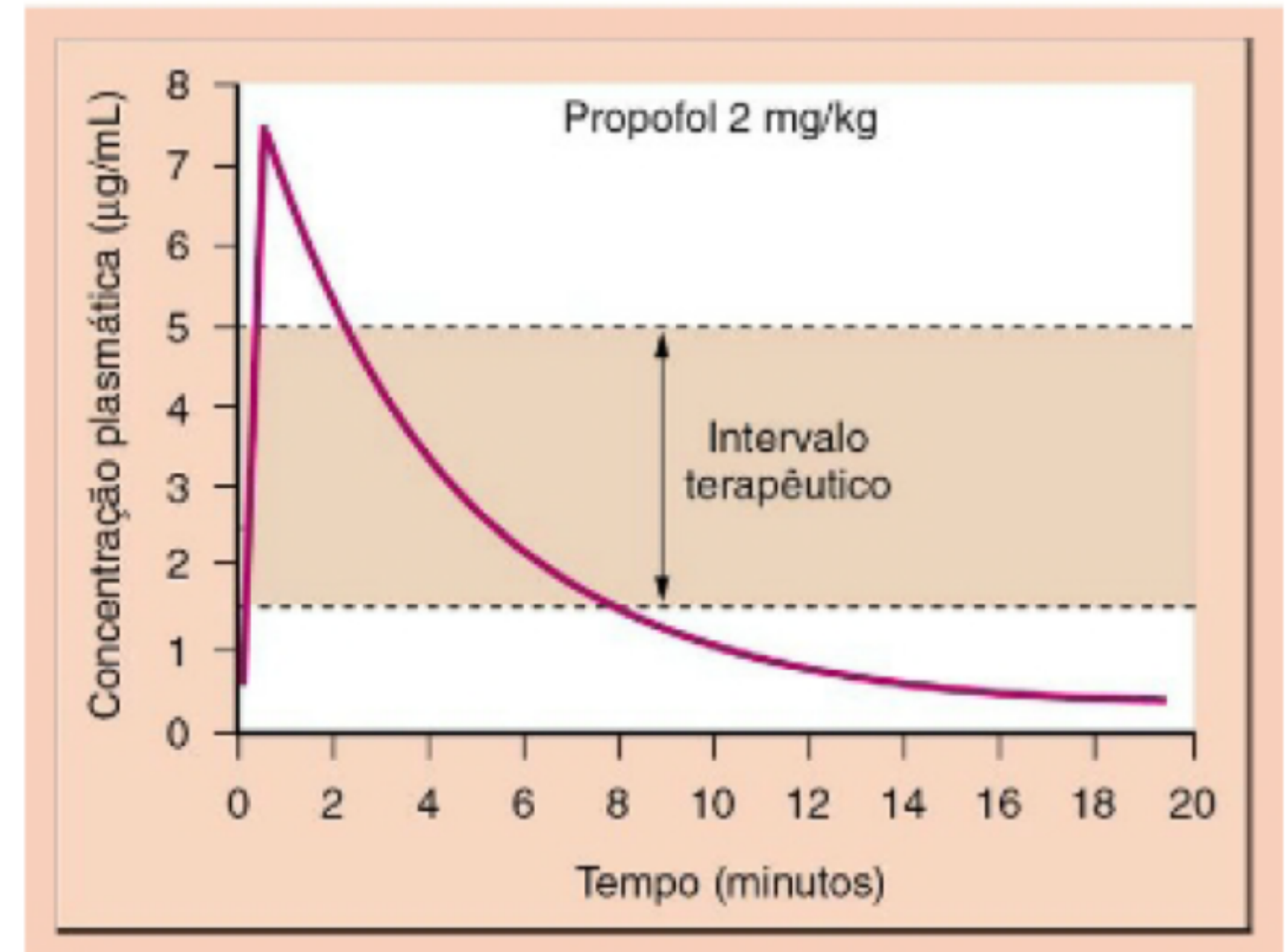
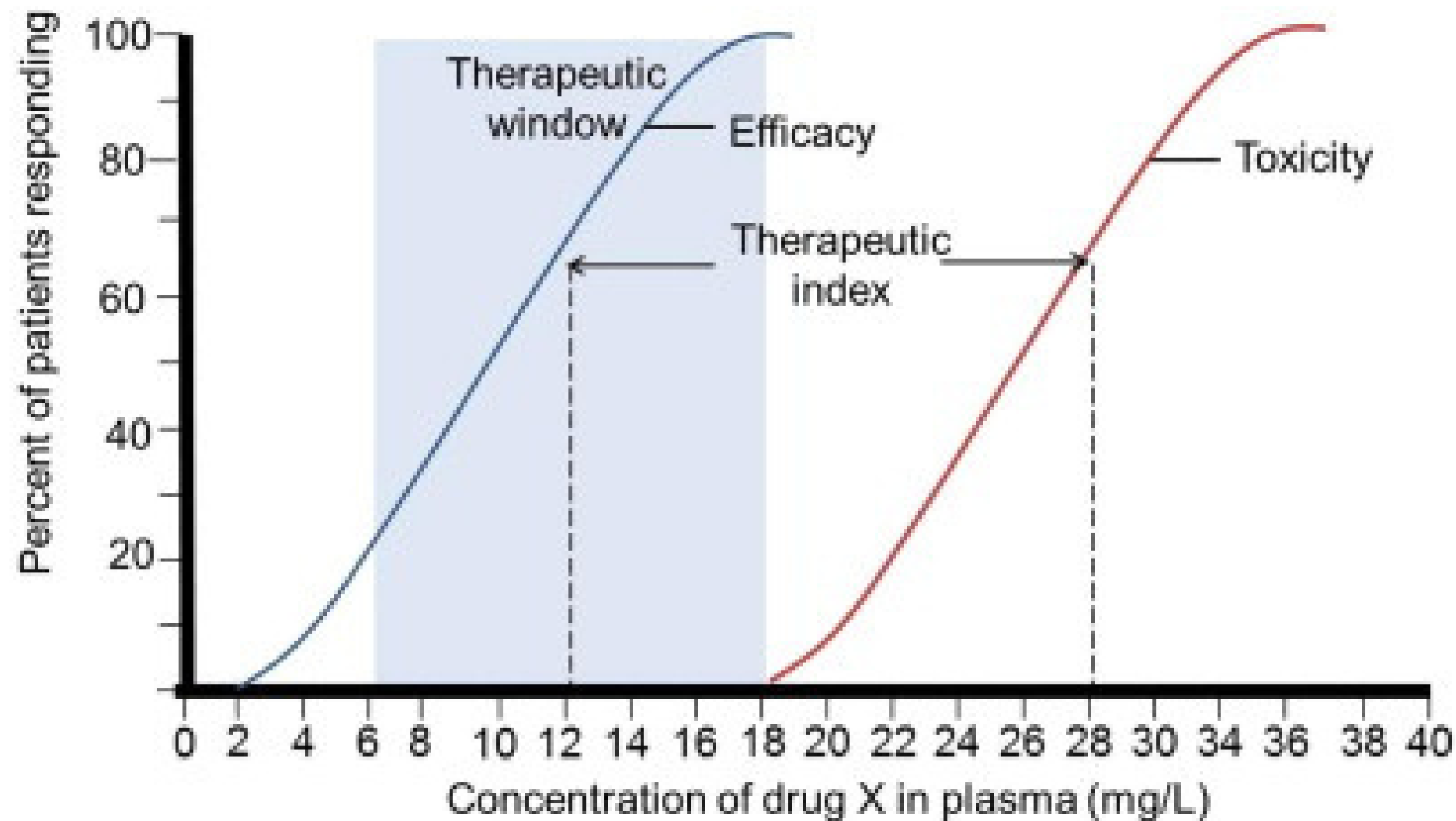


↓ **EFICÁCIA**

Janela terapêutica



Intervalo de concentração (plasmática) do fármaco que produz resposta terapêutica, sem efeitos adversos (tóxicos)

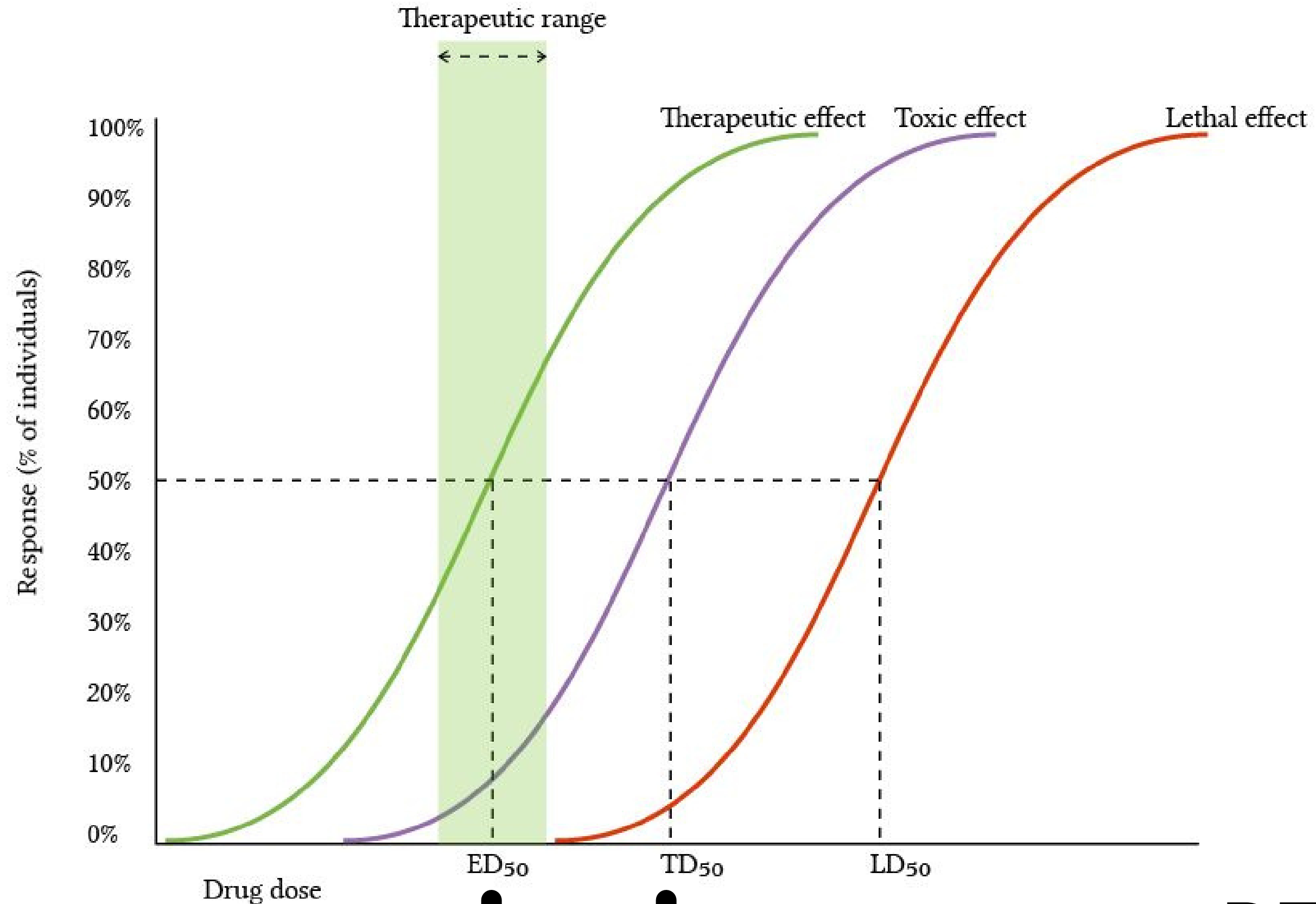


Índice terapêutico



- Relação entre a dose que produz toxicidade em metade da população (DT_{50}) e a dose que produz o efeito eficaz ou clinicamente desejado em metade da população (DE_{50})
- Medida de segurança do fármaco
- Elevados IT significam maior margem de segurança
 - * ***A dose tóxica é muitas vezes a dose terapêutica***
- Fármacos com baixos IT requerem atenção no uso e monitoração dos níveis plasmáticos

Índice terapêutico



Índice terapêutico

DT₅₀/DE₅₀

Índice terapêutico



Table 1. Acute Toxicity Ratios of Intravenous Anesthetic Induction Drugs

Anesthetic Induction Drug	Acute Toxicity Ratio, LD50/ED50*
<i>R</i> (+)-etomidate	26 ⁵
Althesin (alphaxalone/alphadolone)	17.3 ¹⁵⁸
Ketamine (racemic)†	6.3 ¹⁵⁹
Methohexital	4.8-9.5 ^{5,158}
Thiopental	3.6-4.6 ^{5,158,160}
Pentobarbital	3.4 ¹⁶⁰
Propofol	3.4 ¹⁵⁸

* Data are from therapeutic index studies in mice and rats using intravenous injection. † The therapeutic index of (+)-ketamine is 10, whereas that of the (–) enantiomer is 4.0.

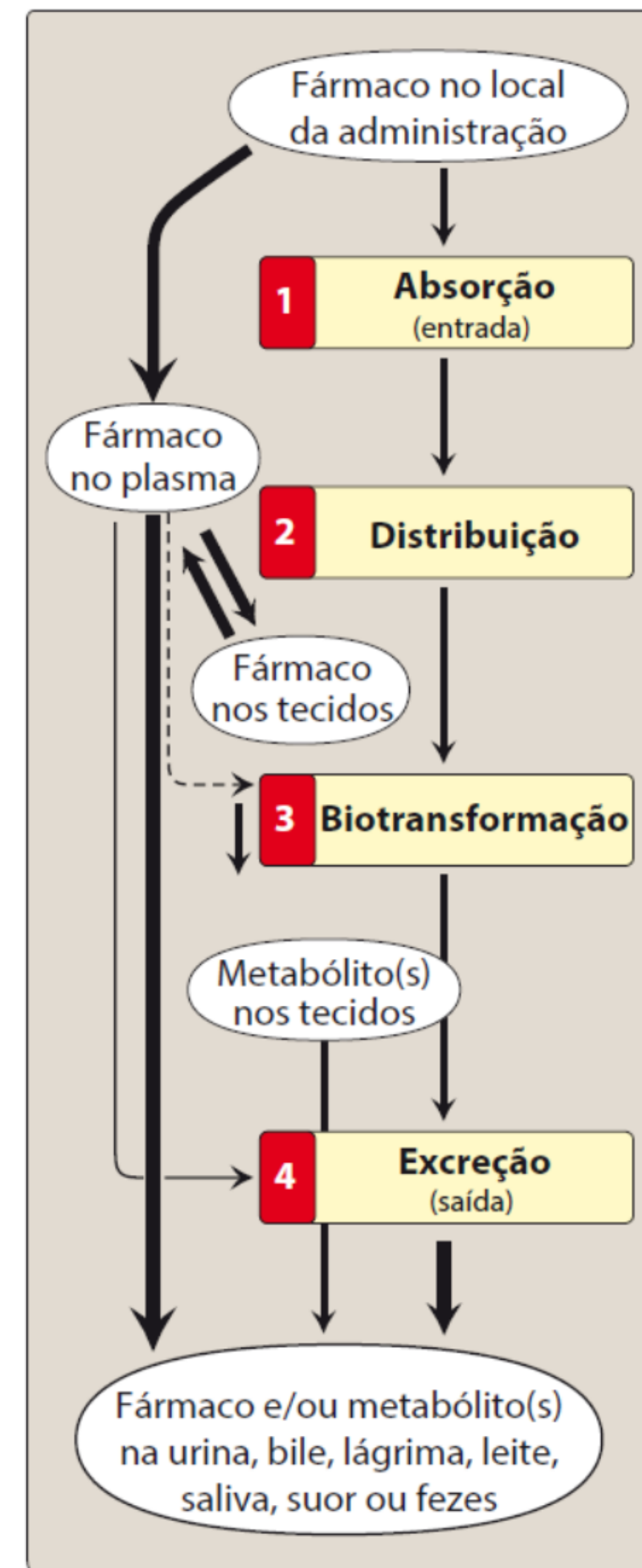
ED50 = dose that is pharmacologically effective to 50% of the experimental population; LD50 = the dose resulting in 50% mortality within 24 h.

Farmacocinética

✓ Curso do fármaco no organismo

- Absorção
- Distribuição
- Metabolização
- Excreção

✓ Domínio da dose



Vias de administração

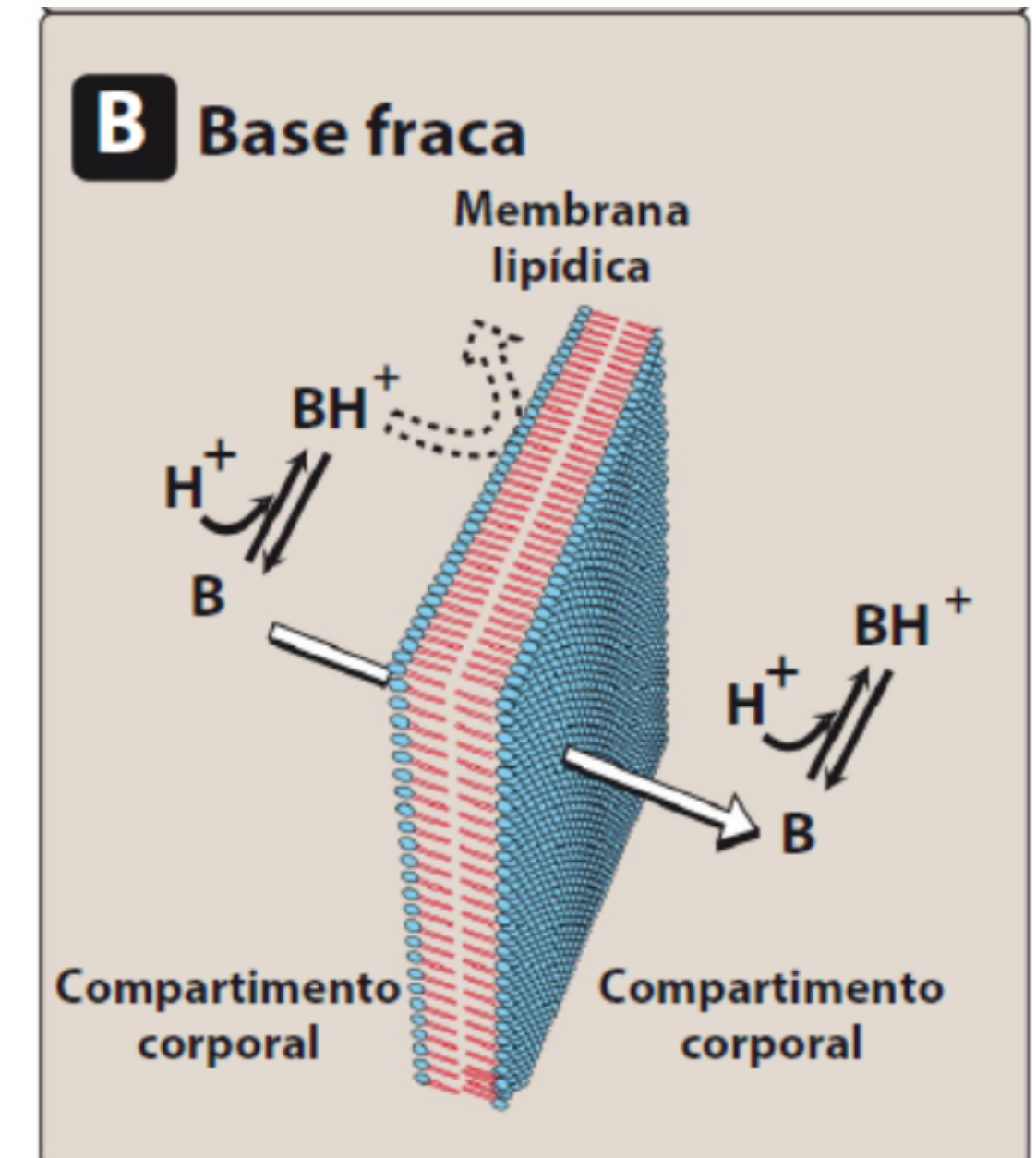
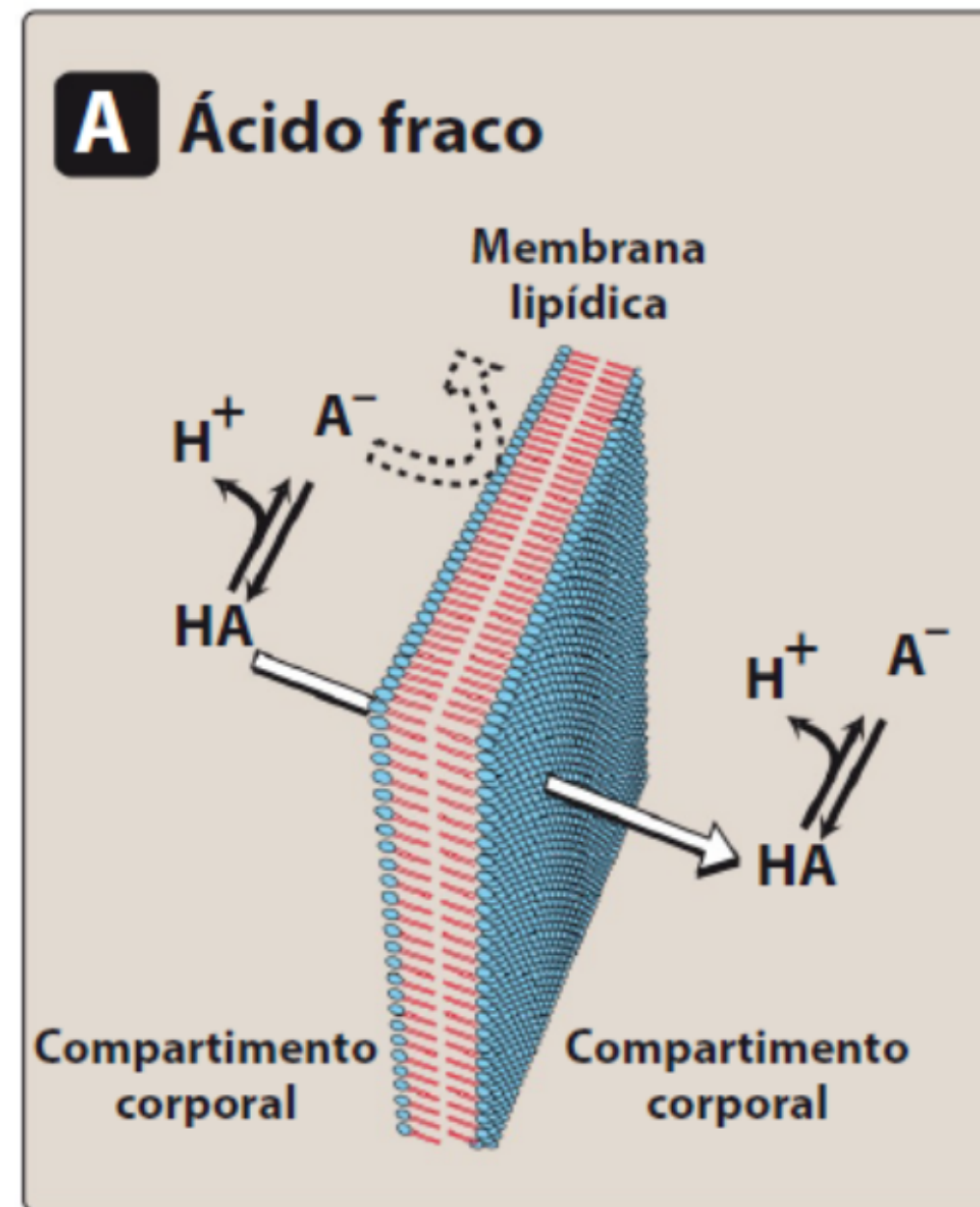


- Tópica (ocular, auricular)
- Transdérmica
- Oral
- Sublingual
- Retal
- **Parenteral (IV, IM, SC)**
- **Inalatória**
- **Epidural**

Fatores que afetam a absorção



- Fluxo sanguíneo
- Superfície absorptiva
- t Contato com a superfície
- pH \longrightarrow
- Glicoproteína P



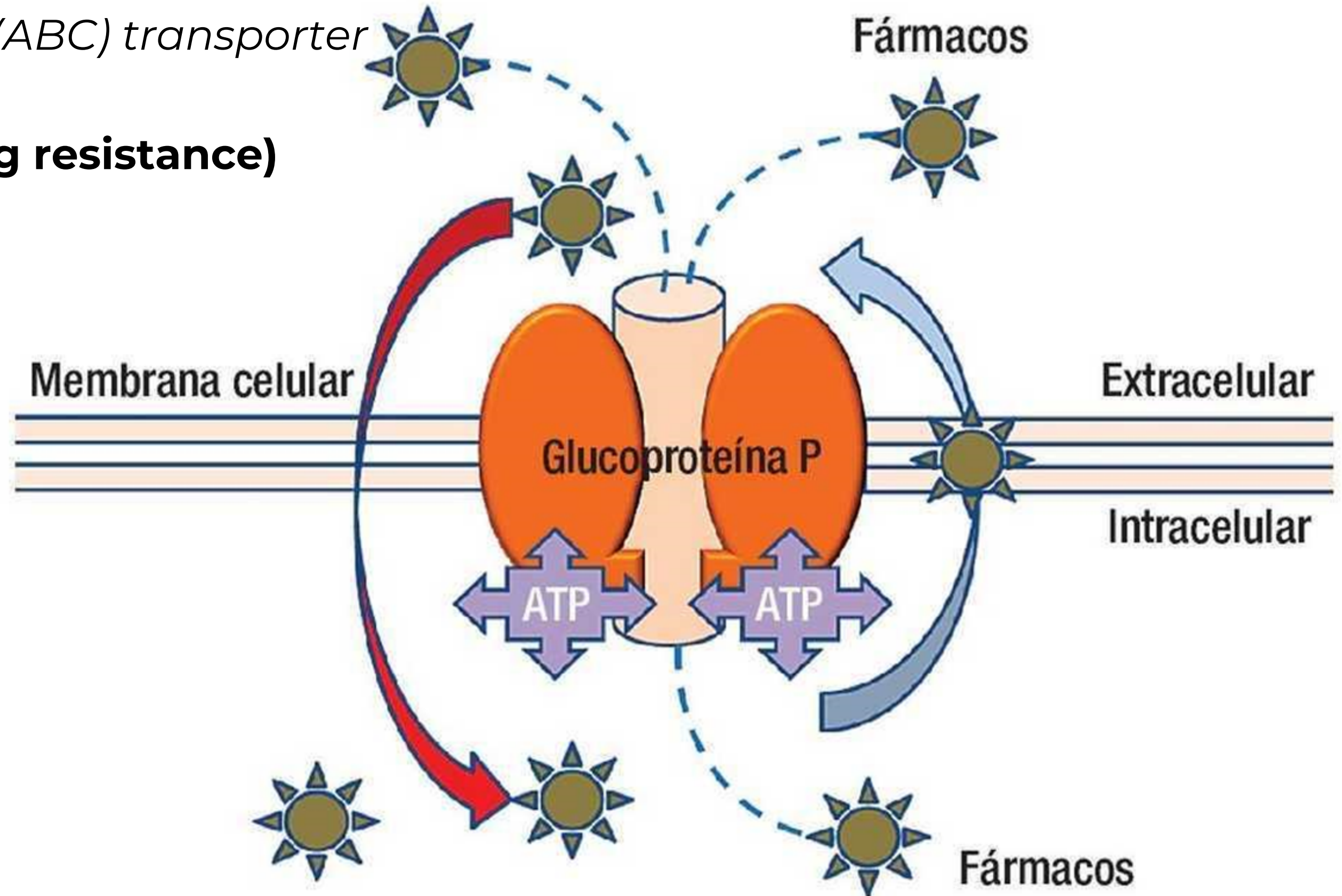
Glicoproteína P



ATP-binding cassette (ABC) transporter

~~Gene ABCB~~

Gene MDR (multi-drug resistance)

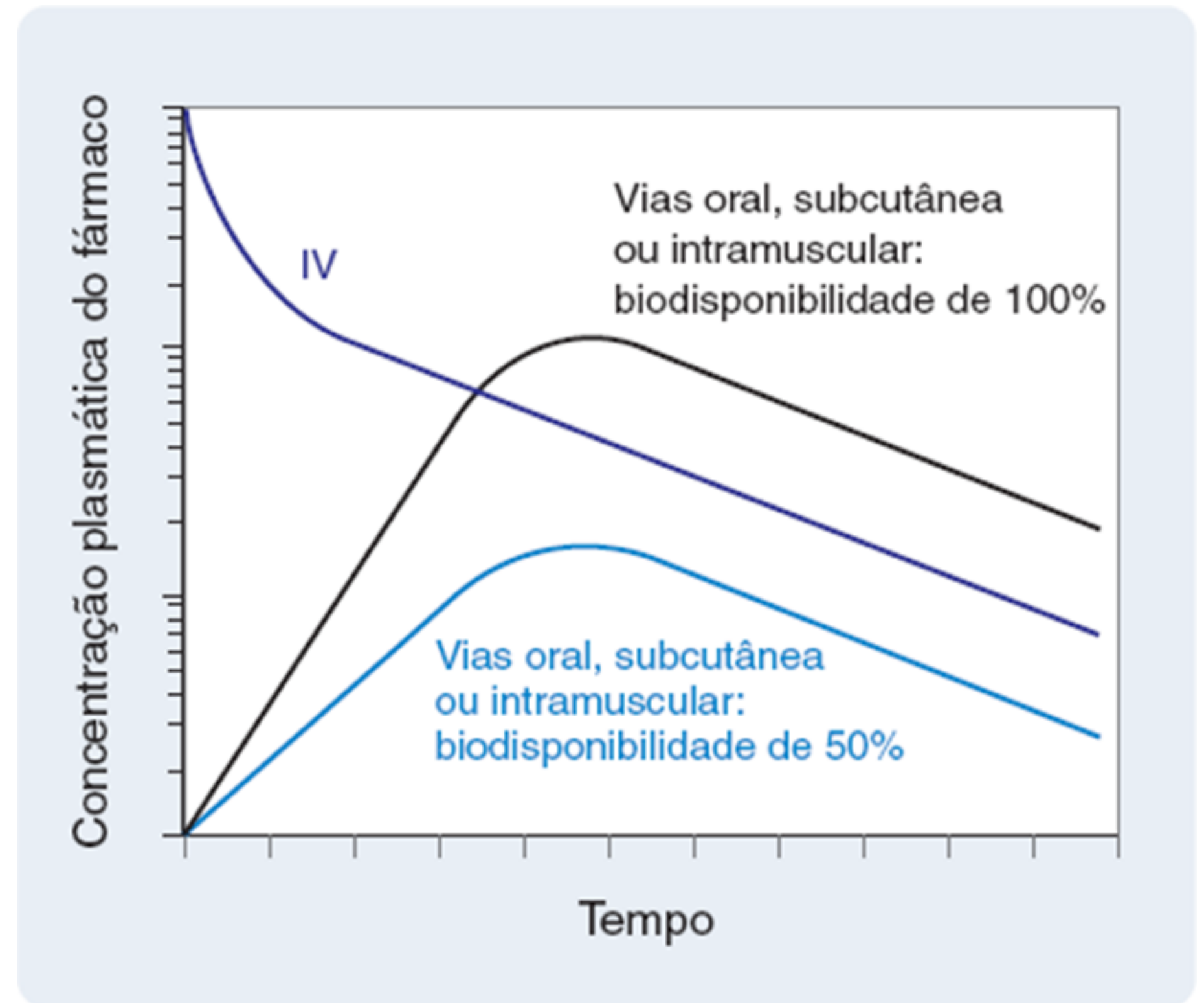




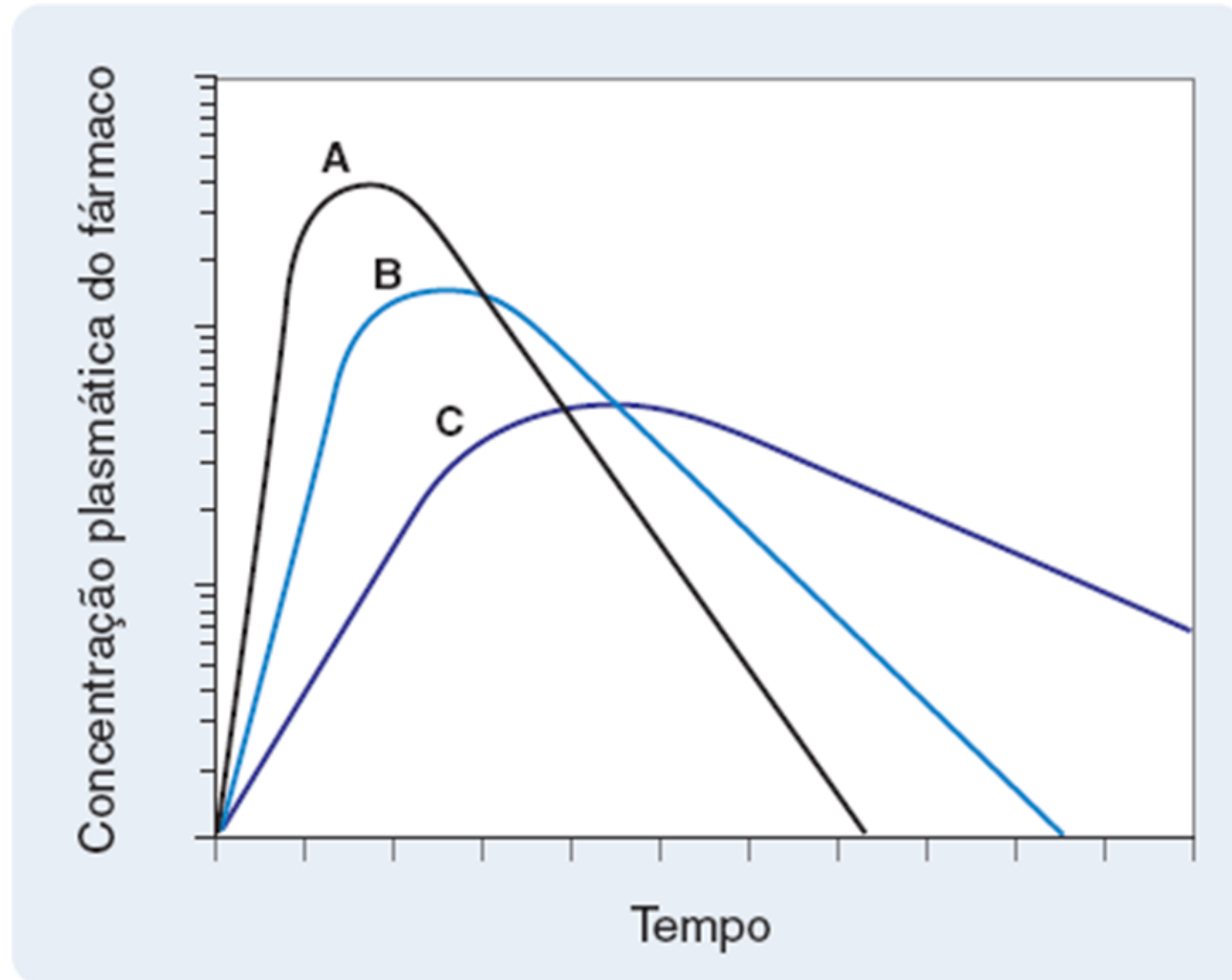
Biodisponibilidade

O quanto do fármaco alcança a circulação sistêmica

- IV = 100%
- Oral, IM, SC < 100% (ou =)
 - ↓ absorção
 - 1ª passagem
 - Neutralização GI



Velocidade de absorção X pico plasmático e ação do fármaco



Volume de distribuição (Vd)



Como o fármaco se distribui entre sangue e outros compartimentos

* **Volume de distribuição APARENTE**

Volume de sangue para conter a quantidade total do fármaco absorvido pelo organismo (baseado na concentração plasmática).

** **volume teórico, extrapolado**

$$Vd = \frac{\text{Dose (mg/}\mu\text{g)}}{[\text{Fármaco}]_{\text{plasma}}}$$

Vd alto = > distribuição nos compartimentos teciduais;
< **concentração plasmática**

Vd baixo = fármaco retido principalmente no plasma;
> **concentração plasmática**



Volume de distribuição (V_d)

Fármaco A

- Dose = 100 mg
- [plasma] = 5 mg/L

$$V_d = \frac{100 \text{ mg}}{5 \text{ mg/L}} = 20 \text{ L}$$

Fármaco B

- Dose = 100 mg
- [plasma] = 75 mg/L

$$V_d = \frac{100 \text{ mg}}{75 \text{ mg/L}} = 1,33 \text{ L}$$



Volume de distribuição (Vd)

Substrato para calcular a dose (de ataque) para se alcançar uma determinada concentração plasmática

EXEMPLO

- $Vd = 2,5 \text{ L/Kg}$
- CP desejada = 4 mg/L
- Dose necessária para obter a CP
- **$Vd \times CP = 2,5 \text{ L/Kg} \times 4 \text{ mg/L} = 10 \text{ mg/Kg}$**

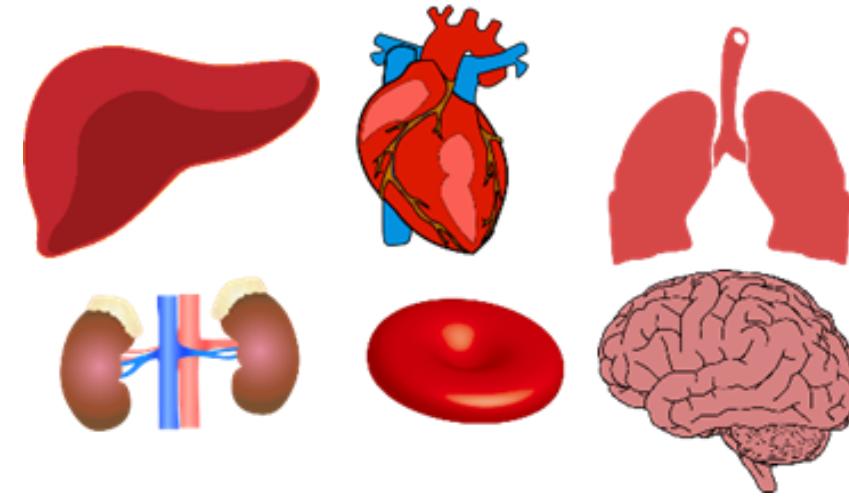
Luiz, Rafael Messias, Gehrcke, Martiello Ivan, Lima, Marcos Paulo Antunes de, Poli, Anicleto, Moraes, Aury Nunes de, Farias, Felipe Hertzing, & Oleskovicz, Nilson. (2013). Farmacocinética do propofol em nanoemulsão em cães. *Ciência Rural*, 43(8), 1415-1421



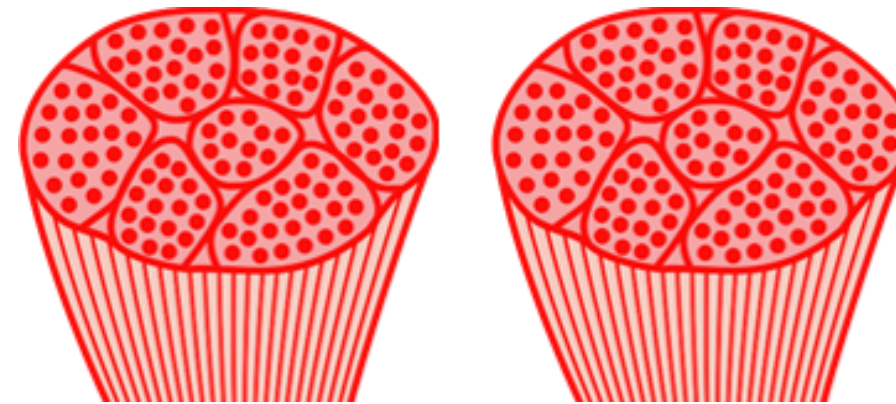
Distribuição de fármacos entre compartimentos



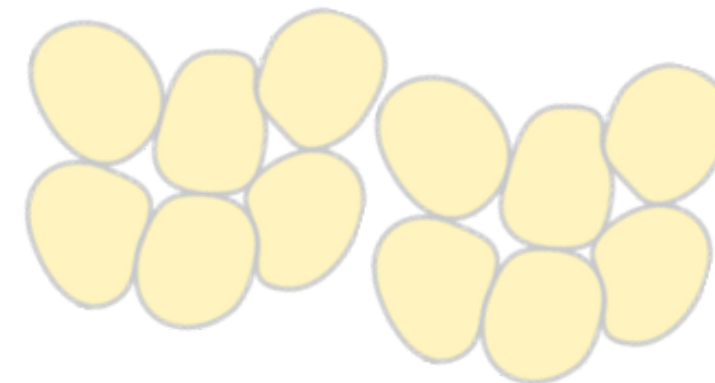
Compartimento central
(V1)



Compartimento periférico
rápido (V2)



Compartimento periférico
lento (V3)



Biofase
(V₀/V_e)





Ligação às proteínas e distribuição

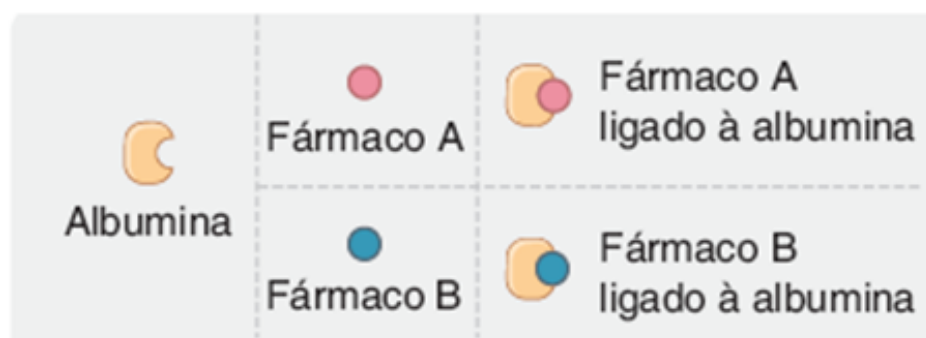
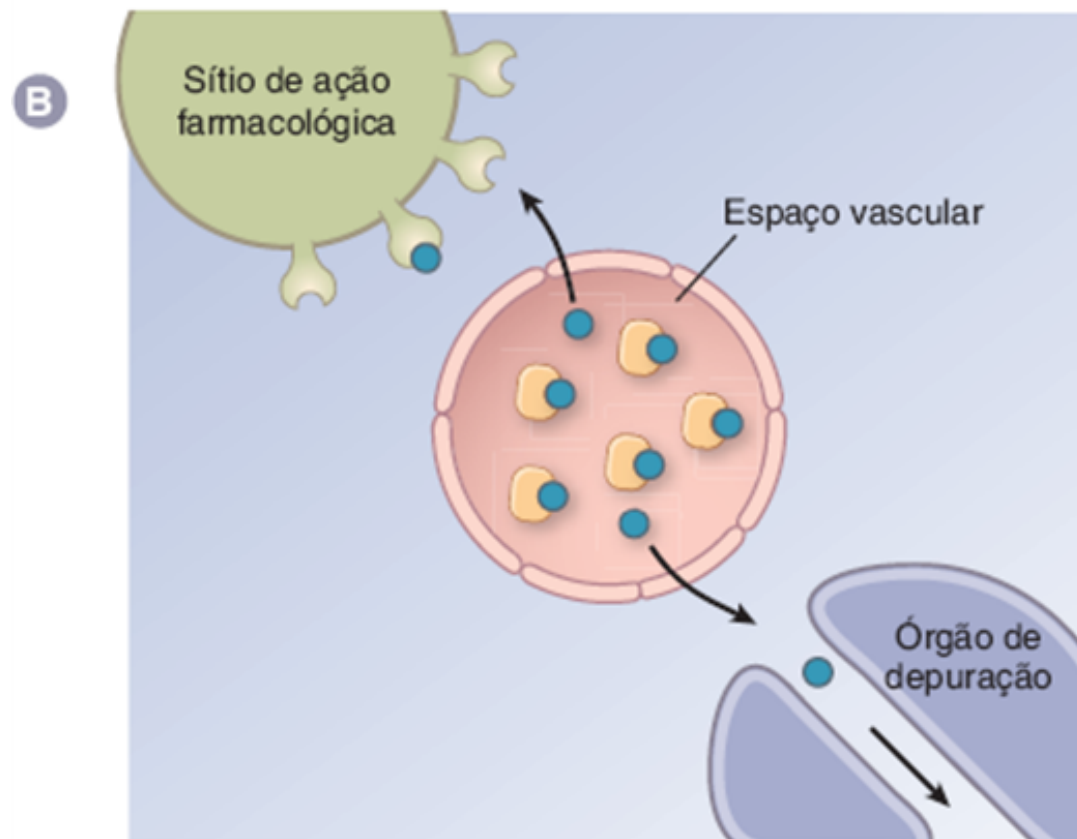
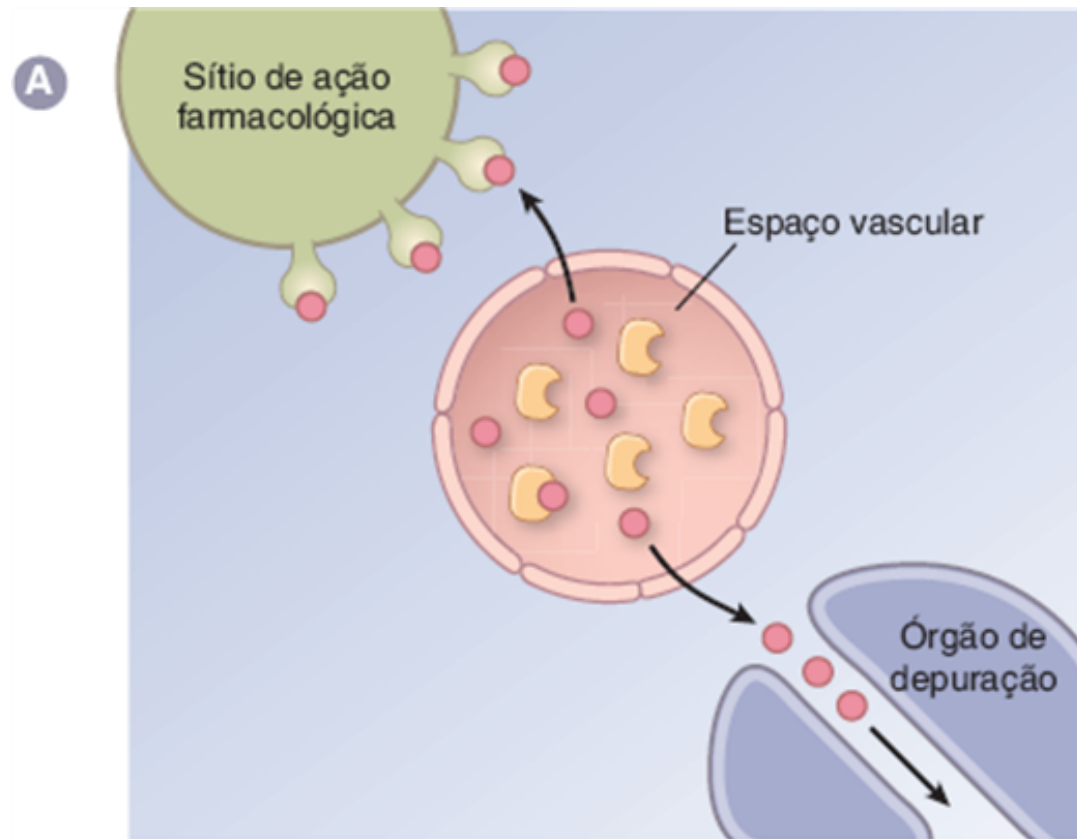
Albumina (principal); globulinas

Quanto $>$ a ligação às proteínas $<$ a distribuição fora do compartimento central

*** *Só a fração livre se difunde***

A redução da [albumina] \uparrow a [fármaco livre]

A coadministração de fármacos com \uparrow ligação à albumina \uparrow suas frações livres e os efeitos terapêuticos / tóxicos



Fármaco	Ligação às proteínas plasmáticas
Propofol	97 – 98% (eritrócitos e albumina)
Metadona	86% (glicoproteína ácida)
Acepromazina	99% (cavalos)
Morfina	35% (humanos)
Etomidato	76% (albumina)
Dexmedetomidina	94% (albumina e α -GPA)
Cetamina	~ 50%

<https://go.drugbank.com/>

Metabolismo (biotransformação)



- Inativação de fármacos
 - * Alguns metabólitos podem ser tão ativos quanto o fármaco original
O-demestiltramadol é mais potente (2-4x) que o tramadol
- Solubilização de substâncias lipossolúveis
 - * Favorece a eliminação renal
- Fígado: principal tecido de biotransformação
 - Rins
 - Pulmões
 - TGI
 - Enzimas (esterases) plasmáticas / teciduais

Metabolismo hepático



Reações de oxi-redução (FASE I)

Convertem fármacos lipofílicos em moléculas mais polares (Adição de $-OH$ ou $-NH_2$)

Pode aumentar ou diminuir a atividade do fármaco

Podem ou não envolver as enzimas do citocromo P450 (> das reações)

Reações de conjugação / hidrólise (FASE II)

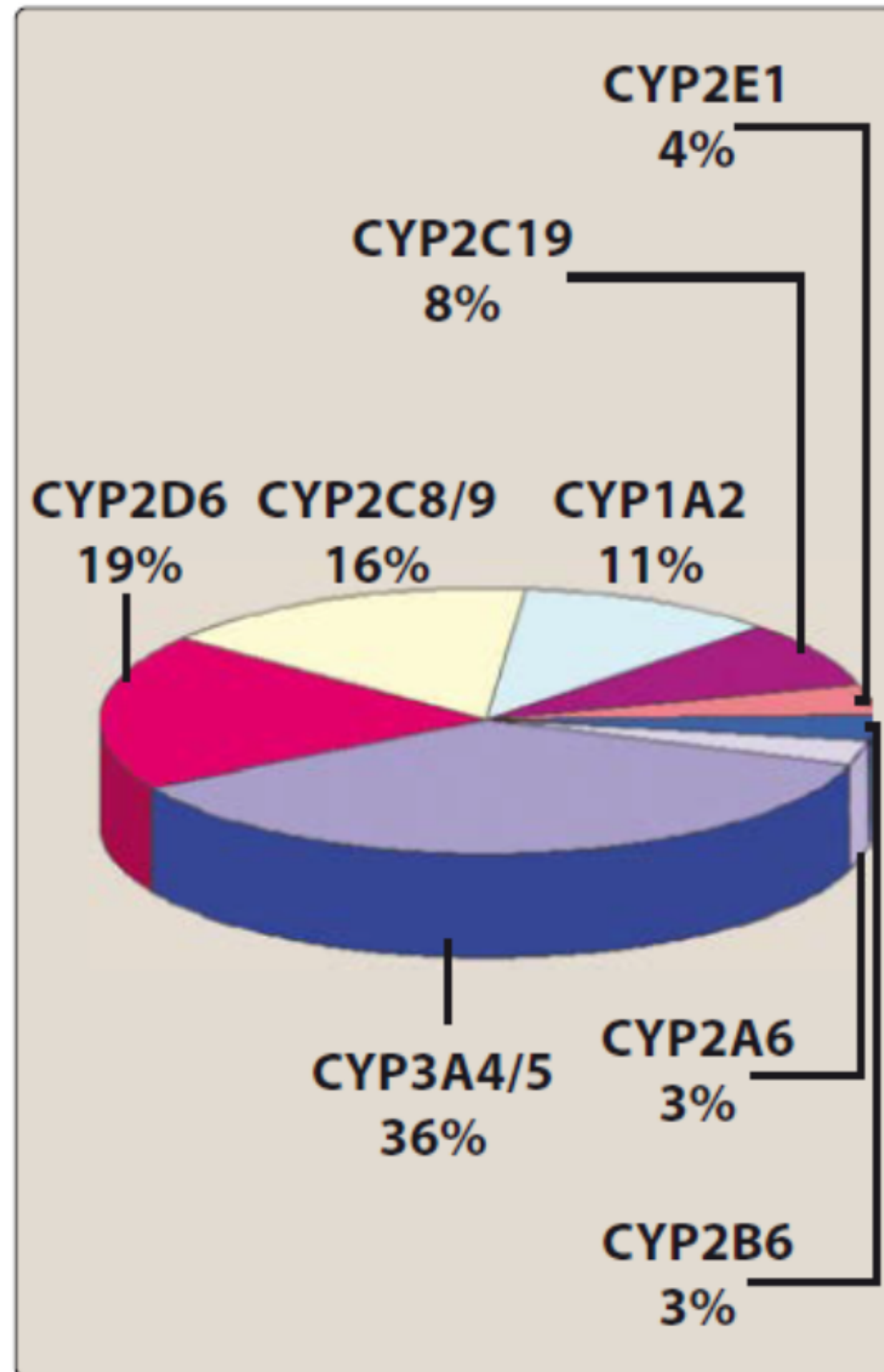
↑ solubilidade do metabólito

Conjugação com o ácido glicurônico (glicuronidação), H_2SO_4 , CH_3COOH , aminoácidos.

Inativação do fármaco / eliminação via renal ou biliar

** Glicuronídeo-6-morfina é mais potente que a morfina*

Metabolismo hepático

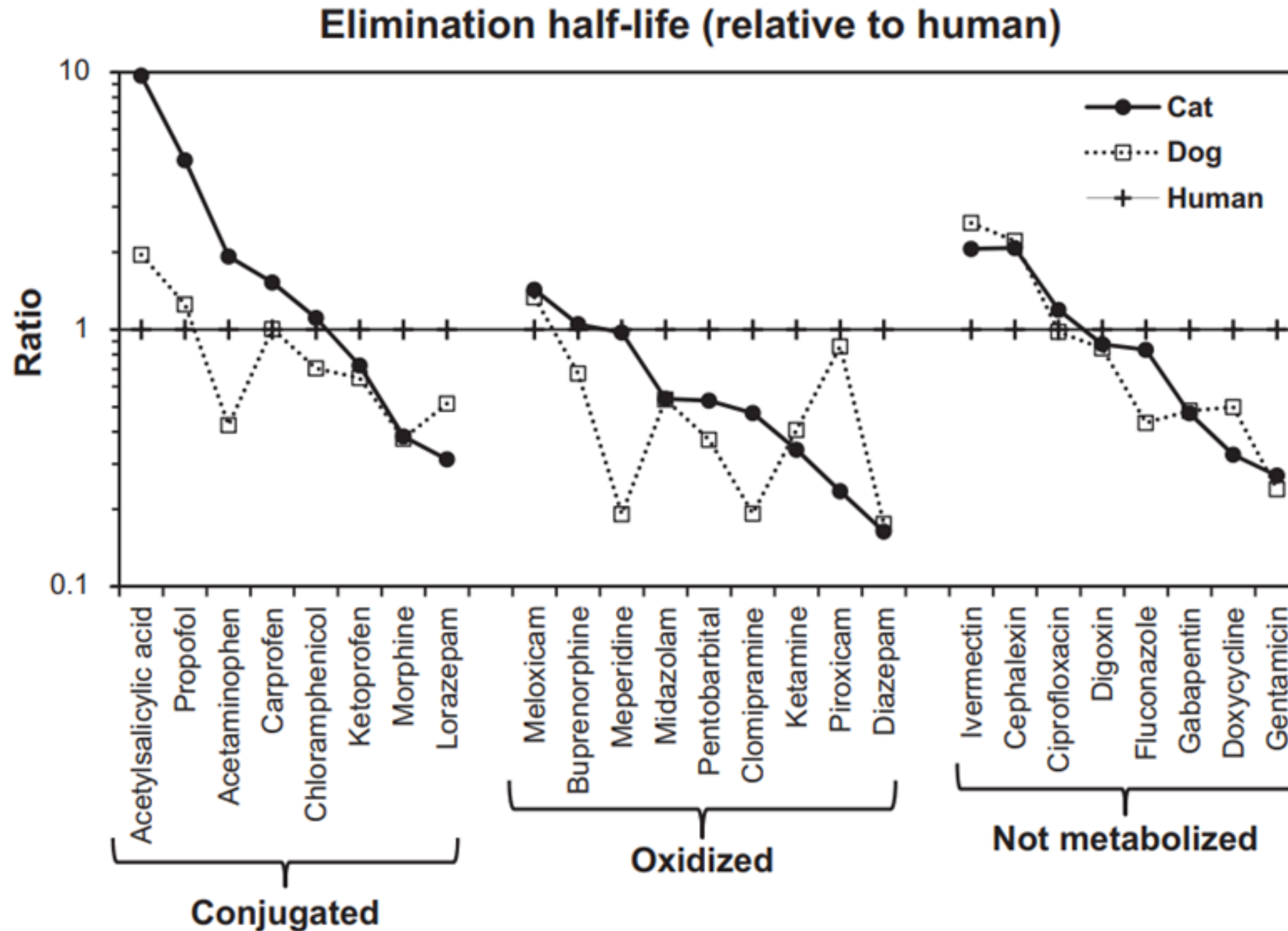


Cytochrome P450	Family	Subfamily	Isoenzyme
CYP	2	D	6

Cytochrome P450 nomenclature



Deficiência relativa de UDP-glicuronil transferase (UGT1A6 e UGT1A9)



Excreção renal



Mecanismo mais comum para a eliminação de fármacos

A natureza hidrofílica pós-metabolização favorece esse processo

Influenciam a excreção renal:

- Ligação às proteínas plasmáticas
- Fluxo sanguíneo renal (~25% DC)
- TFG

Fármacos livres (e hidrossolúveis) são filtrados no glomérulo

A secreção tubular e a reabsorção tubular também influenciam a excreção do fármaco



Depuração (*clearance*)

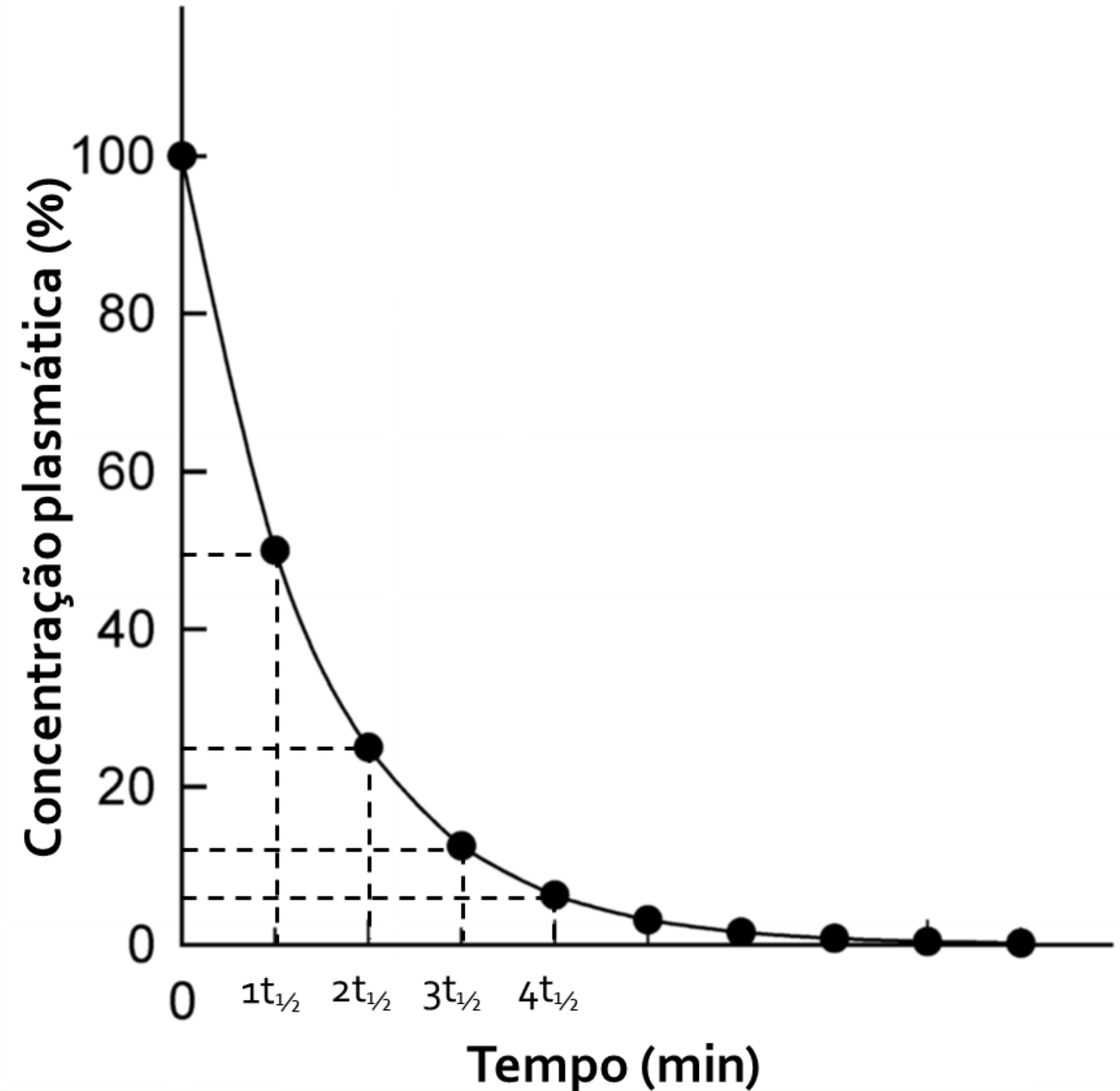
- Medida da capacidade do organismo eliminar o fármaco
- Influencia a duração dos efeitos do fármaco
- Depende da metabolização hepática e excreção renal
- Quanto $>$ o clearance, mais rápida a eliminação e menor a meia-vida

Unidade de medida: volume / tempo
ml/min L/h

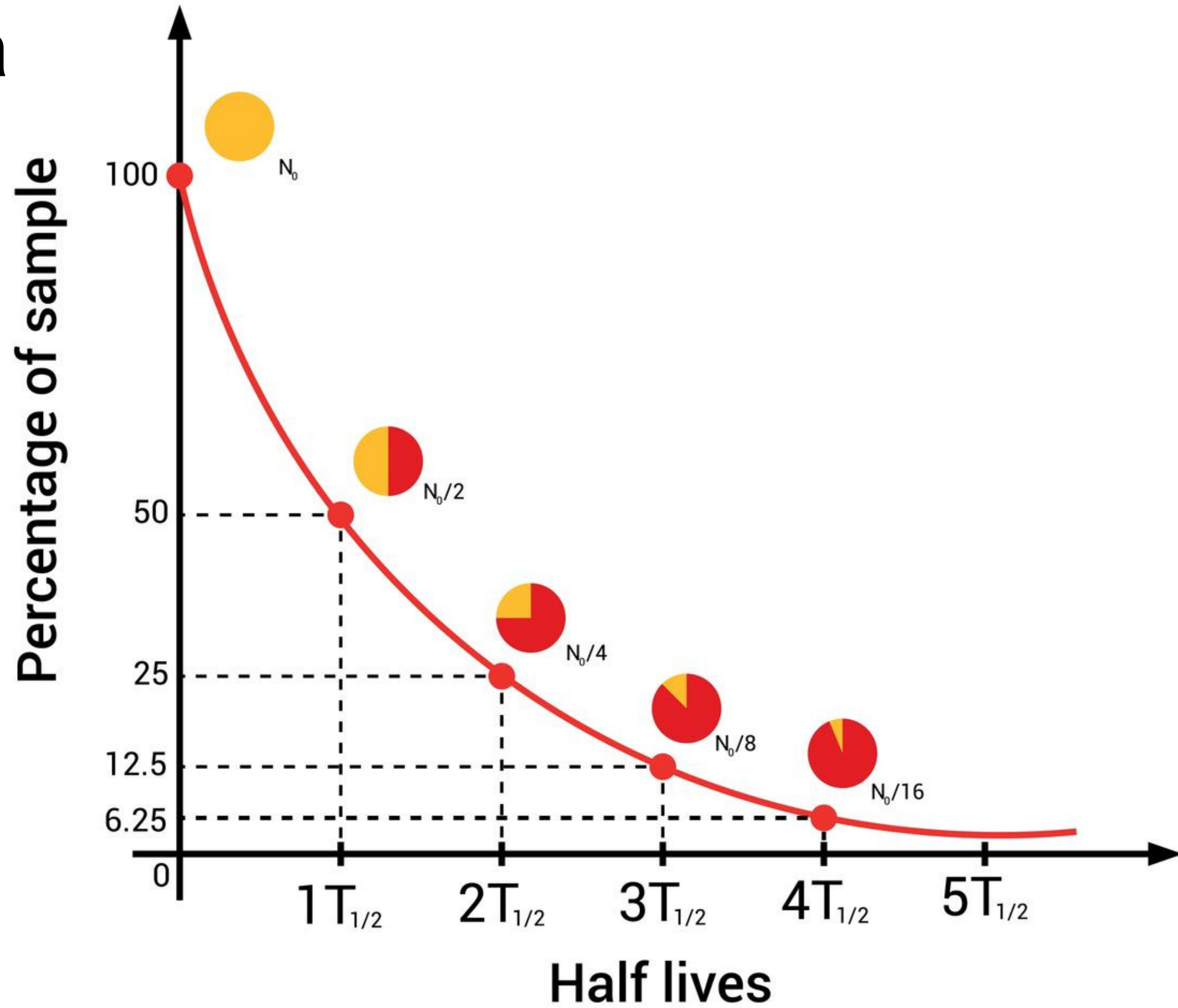


Meia-vida

- Tempo que a concentração plasmática do fármaco leva para ser reduzida à metade
- Afetam a meia-vida:
 - Envelhecimento
 - Obesidade
 - Lesão / insuf. hepática
 - Insuficiência renal
 - Insuficiência cardíaca



Meia-vida

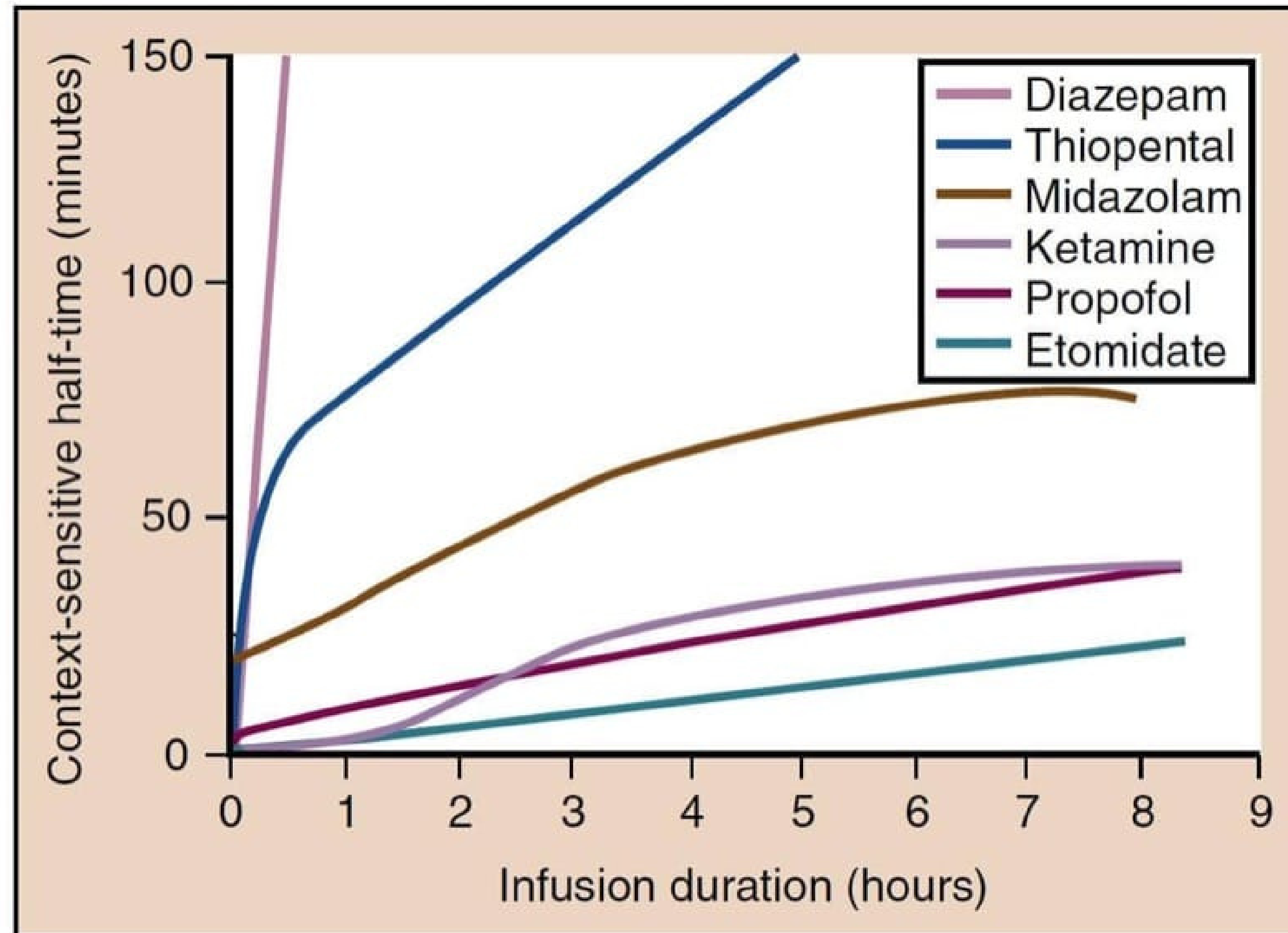


Meia-vida contexto dependente



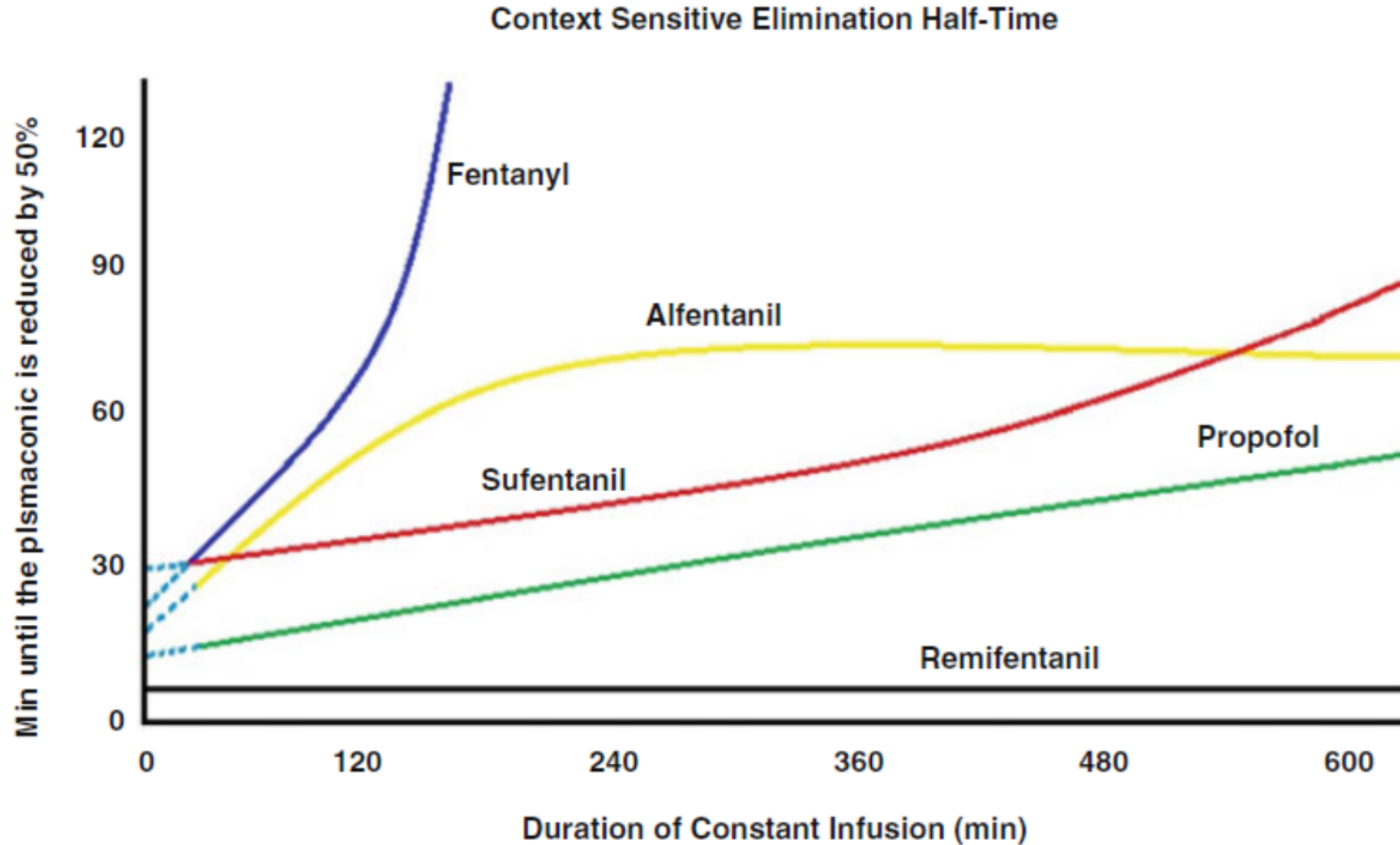
- Meia-vida após uma infusão (contexto) ao longo do tempo.
- É diferente de uma única aplicação (*bolus*)
- Muda com a duração da infusão
- É influenciada pela espécie animal

Meia-vida contexto dependente



<https://www.nysora.com/anesthesia/intravenous-anesthetics/>

Meia-vida contexto dependente



OBRIGADO

