

PRINCÍPIOS BÁSICOS EM FARMACOLOGIA

Data de aceite: 01/12/2023

Felício de Freitas Netto

<http://lattes.cnpq.br/1671468480841732>

Julia Kapp Lepinski

<https://orcid.org/0000-0003-0445-6163>

Fernanda Pitome Weigert

<https://orcid.org/my-orcid?orcid=0009-0005-0922-3731>

Julia Schuster Dalacorte

<http://lattes.cnpq.br/3860283373407408>

Verônica Queji de Paula

<https://orcid.org/0009-0005-4259-8025>

Emely Hemeterio Bueno

<https://orcid.org/0009-0008-4011-5175>

Camila Cury Caruso

<http://lattes.cnpq.br/7176023565923943>

**Ariane Gabrielli Massalaka
Rublesperger**

<https://orcid.org/0009-0004-6830-5553>

Pedro Vitor Mais Bettini Brito

<https://orcid.org/0009-0000-3499-3635>

Isabela Hess Justus

<https://orcid.org/0000-0003-4734-6036>

Polyana Yasmin Hanke

<https://lattes.cnpq.br/1822194309700547>

Carla Masukawa Lavalle

<http://lattes.cnpq.br/6991019845093271>

Gustavo Eduardo Fante

<http://lattes.cnpq.br/7735761401573934>

CONCEITOS BÁSICOS EM FARMACOLOGIA

A terapêutica médica trata da relação entre compostos químicos (molécula, extrato, substância) e o organismo vivo (organela, célula, sistema).

NOMENCLATURA DOS FÁRMACOS

De acordo com a ANVISA, cada fármaco pode receber três ou mais nomes, sendo eles referenciados por sigla ou número, código, nome químico (descrição química do produto), nome registrado (nome próprio), nome genérico (nome do fármaco).

- *DCB (Denominação Comum Brasileira)*: denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada

pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária;

- *DCI (Denominação Comum Internacional)*: denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela OMS (Organização Mundial da Saúde);
 - **Medicamento de referência** – produto inovador, registrado pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro, isto é, o medicamento foi patenteado “®”; p. ex.: Amoxil®, Atenol®;
 - **Medicamento genérico** – parecido com um medicamento de referência ou inovador, com a característica de ser *intercambiável* com esse. Geralmente, é produzido após expiração ou renúncia da proteção do fármaco de referência. Além disso, sua eficácia, segurança e qualidade são comprovadas em estudos científicos, bem como sua bioequivalência terapêutica quando comparado a um medicamento inovador, ou seja: 100% igual ao de referência; p. ex.: amoxicilina; atenolol;
 - **Medicamento similar** – quando comparado ao medicamento de referência, contém o (s) mesmo (s) princípio (s) ativo (s), apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica. Desse modo, os fármacos similares podem diferir apenas em características relativas ao tamanho, prazo de validade e embalagem. *É intercambiável somente com a permissão da ANVISA.* Deve ser sempre identificado pelo nome comercial ou marca (enquanto que medicamentos genéricos não possuem nomes comerciais, sendo identificados pelo princípio ativo). O medicamento cimegripe, por exemplo, é similar ao fármaco de referência Resfenol®.

A biodisponibilidade relativa compara a biodisponibilidade de um fármaco contido em dois medicamentos distintos, administrados por uma via extravascular (testes de biodisponibilidade relativa e equivalência terapêutica devem ser apresentados para a verificação do comportamento idêntico destes fármacos tanto em organismos in vivo quanto in vitro). Por questão de conhecimento, até 2014 todos os medicamentos similares passaram por esses testes: os mesmos pelos quais os genéricos também passam.

FDA – Food and drug administration (1931)

O dietilenoglicol matou mais de 100 (cem) pessoas quando funcionava como solvente para o antibiótico *sulfanilamida*: o conhecido elixir da sulfanilamida. No ano de 1961, o uso da talidomida acarretou em diversas malformações fetais, obrigando que a FDA aprimorasse sua fiscalização perante a liberação dos medicamentos. Assim sendo, os principais objetivos dessa organização se referem à garantia da *segurança, eficácia e qualidade* das drogas, cosméticos e alimentos comercializados.

Para se aprovar o uso de medicamentos, faz-se uso de testes de estudo compostos por 4 fases (lembrando que para se estudar clinicamente um medicamento

ele já deve ter sido aprovado em testes pré-clínicos, ou seja, em animais). **Fase I:** (20 a 100 indivíduos); refere-se ao uso do medicamento pela primeira vez em um ser humano, o qual normalmente não tem a patologia associada ao fármaco terapêutico em administração. Avalia-se via de administração, doses, interação com outras drogas; **fase II:** (100 a 300 indivíduos); normalmente pessoas com estados de saúde relacionados ao medicamento em uso, avaliando-se novamente a segurança e começando-se a estudar a eficácia do fármaco; **fase III:** após a conclusão do estudo piloto, inicia-se o multicêntrico com milhares de pacientes avaliados para que se obtenha maiores informações a respeito de segurança, eficácia e qualidade. Utiliza-se o tratamento habitual (placebo, o qual em tese é o melhor tratamento da atualidade) ou o novo tratamento (aquele que os especialistas consideram obter vantagens sobre o habitual). Assim sendo, o objetivo dessa fase é a comparação entre as duas modalidades de tratamento. A partir dessa fase, poderá haver a aprovação comercial do medicamento; **fase IV:** denominada de farmacovigilância. Após o medicamento ter sido aprovado para a comercialização, deve-se continuar o monitoramento para o surgimento de possíveis efeitos colaterais subestimados pela pesquisa ou por incompletude das informações.

VIAS E SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS

A escolha da via de administração de um medicamento depende do efeito local e sistêmico do mesmo, da idade do paciente, da conveniência da aplicação, duração do tratamento, propriedades farmacológicas, bem como da forma farmacêutica administrada. Além disso, o tempo necessário para o início do tratamento e a obediência do paciente ao regime terapêutico também são fatores interferentes nessa escolha.

- **Administração oral** – fármacos com administração oral são referenciados no receituário médico como de “uso interno”, sendo que os mesmos podem ter efeito local, na mucosa do trato gastrointestinal (TGI) ou sistêmico. Dessa maneira, sua absorção pode ocorrer na cavidade oral (boca), no estômago, no intestino delgado ou no reto;
- **Administração sublingual** – modalidade na qual o fármaco será dissolvido pela saliva devido à facilidade proporcionada pela alta vascularização local, reduzindo assim o metabolismo de primeira passagem (explicado adiante). É importante salientar que pequena porcentagem dos comprimidos administrados por essa via pode ser absorvida nas mucosas gástrica e/ou duodenal;
- **Administração retal** – os medicamentos podem ser de ação local ou sistêmica. A via retal é uma via alternativa em crianças, portadores de demência, pacientes com êmese e/ou náuseas, mesmo porque, ao se utilizar essa via, eles não necessitam dos movimentos de deglutição requeridos pela via oral. Os supositórios sólidos são os principais exemplos de fármacos aplicados por via retal;
- **Administração tópica e transdérmica** – os remédios aplicados sobre a pele

(tópicos) devem penetrar as camadas epidérmicas apropriadas para produzir os efeitos desejados, sendo que a barreira para essa penetração compreende, basicamente, o estrato córneo. Já as preparações transdérmicas utilizam a vascularização dérmica, ou seja, o estrato córneo é perpassado até que o medicamento chegue ao local de ação quisto. Dessa forma, diferentemente dos tópicos, os transdérmicos possuem a capacidade de exercerem efeito sistêmico, como por exemplo o fentanil transdérmico;

- **Administração parenteral** – os medicamentos atingem a corrente sanguínea por vias alternativas à oral, sublingual e/ou tópica. Os principais exemplos são: EV (endovenoso), IM (intramuscular), SC (subcutânea), epidural, intra-arterial, intra-tecal (subaracnóidea), intra-óssea, intra-sinovial. Dentre essas variadas opções de administração, suas características mudam conforme a escolha: na IM, a absorção é completa (liberação prolongada – em 30 dias aproximadamente), na EV, os fármacos têm tempo de meia vida curto, o que exigiria o soro diluente;
- **Administração respiratória** – leia-se: inalatória (fármaco inserido na árvore respiratória). A eficácia terapêutica respiratória depende do tamanho das partículas, que dispersas em meio gasoso, irão atingir o local desejado.

Para finalizar, cada medicamento possui uma característica diferenciada quanto à forma de liberação do metabólito ativo. Dessa maneira, existem variados modos de *liberação* dessas substâncias.

- **Liberação retardada** – não libera após administração. Há necessidade de um hiato para que isso aconteça;
- **Liberação repetida** – existem intervalos intermitentes de liberação após a administração;
- **Liberação sustentada** – fármaco liberado lentamente;
- **Liberação controlada** – fármaco liberado constantemente;
- **Liberação aumentada** – aumento da velocidade da liberação.

DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

A distribuição dos fármacos pelo organismo depende de alguns fatores fisiológicos, tais quais débito cardíaco, volume tecidual, fluxo sanguíneo, permeabilidade capilar, sendo que todos eles estão relacionados com a taxa de liberação e quantidade disponível do medicamento. Desse modo, esse será melhor distribuído em locais com melhor perfusão, como fígado, rins e cérebro, ou seja, essas regiões receberão maior fração do fármaco, ao contrário do que ocorre nos músculos, pele, gordura e vísceras, pois esses locais são menos profundos quando comparados àqueles.

Por essa linha de raciocínio, existem fármacos que não se distribuem na forma livre,

mas sim ligados às proteínas plasmáticas, sendo que essa ligação é dependente de alguns pontos específicos.

- Concentração da substância administrada;
- Quantidade de locais para ligação;
- Afinidade do fármaco aos locais de ligação.

Ademais, o grau de ligação das proteínas pode ser alterado por algumas condições patológicas que o paciente possa vir a possuir. No que tange à *hiperalbuminemia*, deve-se saber que ela pode ser causada por desidratação, lúpus eritematoso sistêmico (LES), pneumonia, hemoconcentração, neoplasias; desse modo, tendo-se maior quantidade de proteínas, maior será a fração do medicamento ligada a elas, implicando em menor efeito tecidual.

A situação inversa pode acontecer nos estados de *hipoalbuminemia*, frequentes em pacientes que sofrem de doenças hepáticas e renais (síndrome nefrótica e insuficiência renal). Nessa ocasião, muitas vezes, as doses dos medicamentos devem ser ajustadas, pois haverá maior ação farmacológica do que a prevista, em decorrência da maior porção de medicamento livre na circulação.

A albumina é um exemplo de proteína plasmática carreadora de fármacos ácidos; já a glicoproteína α_1 ácida carrega fármacos básicos.

METABOLISMO

Devido à sua propriedade lipofílica permitir sua passagem pelo plasmalema, os medicamentos lipossolúveis são de difícil eliminação. Assim sendo, ocorre com eles certo metabolismo que os transformam em substâncias mais polares, a fim de que haja a possibilidade de excreção, principalmente renal.

METABOLISMO DE FASE I

Esse tipo de metabolismo envolve grupos químicos pequenos e polarizados com afinidade pelos processos de oxidação, os quais podem ser representados por reações de N-desalquilação, O-desalquilação, hidroxilação, entre outras mediadas por algumas enzimas, como álcool desidrogenase, esterases, amidases, sistema monoxidase p450. Por isso, são chamados de filoxidativos.

Assim, a partir do momento em que essas modificações acontecem, as substâncias perdem a atividade farmacológica ou ficam ativas: o metilfenidato, por exemplo, passa pelo metabolismo de fase I ficando inativo; já o omeprazol fica ativo.

A variabilidade genética do corpo humano faz com que o mesmo possua uma vasta diversidade enzimática; e, além disso, o número de enzimas existentes varia inter pessoalmente. Essa variabilidade de catalisadores biológicos acarreta em variações

metabólicas: um tema contemplado pela farmacogenética.

Sabe-se que uma enzima hipotética “E” age no metabolismo de dois medicamentos diferentes e sua função é o compartilhamento da reação, para que ambas as drogas sejam metabolizadas. Se o fármaco “A” gerar um substrato, esse poderá impedir definitivamente a ação do fármaco “B” por meio da inibição da tal enzima. Um mecanismo denominado de interação por competição.

Esse potencial inibitório é inversamente proporcional à afinidade do medicamento com a referida enzima. Caso o medicamento seja inibidor, ele retarda a ação desse catalisador biológico, prolongando o tempo da droga na circulação, podendo ou não desencadear efeitos tóxicos. Já os xenobióticos podem induzir enzimas, aumentando a síntese de p450, assim a resposta farmacológica será mais rápida com o aumento da atividade metabólica, entretanto se o fármaco for transformado em um inativo, a eficácia terapêutica irá diminuir.

- **p450 – enzimas 3A4:** grupo enzimático do citocromo p450 sem polimorfismo digno de nota, com a maior ação oxidativa sobre os medicamentos, estando presente no fígado (30%) e no lúmen intestinal (70%), a fim de que se evite a absorção dessas drogas. Nesse sentido, as enzimas 3A4 agem sobre mais da metade dos fármacos, possuindo as seguintes características: elevada capacidade e baixa afinidade. Dentre seus inibidores, citam-se clorofenicol, tamoxifeno, cetoconazol, verapamil, amiodarona, ritonavir (principal inibidor); e, por fim, deve-se saber que a rifampicina é indutora de 3A4;
- **p450 – enzimas 2D6:** grupo enzimático também envolvido no metabolismo oxidativo dos fármacos. Todavia, diferentemente das enzimas do grupo 3A4, o grupo 2D6 possui baixa capacidade e elevada afinidade, ou seja, metaboliza medicamentos de baixa concentração; além de que apresenta relevante polimorfismo genético. Amitriptilina, metadona são indutores de 2D6; enquanto fluoxetina, bupropiona e ritonavir são inibidores. Como pode ser visto, o antirretroviral ritonavir é um pan-inibidor.

METABOLISMO DE FASE II

Ao contrário do metabolismo de fase I, o metabolismo de fase II é representado por reações de conjugação irreversíveis pelo organismo. Elas são caracterizadas por ligações covalentes com ácido glicurônico (metabolismo por glicorunidação), por exemplo. Vale enfatizar que principal enzima envolvida é a UGT (uridina difosfato glicoruniltransferase), a qual se localiza no trato gastrointestinal, podendo representar um metabolismo pré-hepático de primeira passagem.

Assim, a principal função desse tipo de metabolismo é a excreção, mesmo porque nenhum medicamento conjugado é ativo. É sabido que essas enzimas são mais eficientes nos homens e reduzidas nos neonatos, mulheres e idosos, lembrando que a glicuronação

pode ser afetada pelo uso de algumas substâncias, como fumo e agrião, e algumas condições patológicas, tais quais hipotireoidismo.

A bilirrubina é glicuronizada pela enzima UGT_{1A1}, de tal forma que as variantes genéticas desse catalisador biológico podem ser as responsáveis pela inibição desse processo, ocorrendo predisposição à hiperbilirrubinemia não conjugada congênita.

Por fim, pode ocorrer também reações de metilação, nas quais se destacam as enzimas chamadas de metiltransferases, como COMT (catecol-O-metiltransferase), sendo que em decorrência da variabilidade biológica, suas alterações genéticas podem precipitar patologias como TOC (transtorno obsessivo compulsivo), bipolaridade, esquizofrenia e, além disso, a COMT pode diminuir a concentração sináptica das catecolaminas.

METABOLISMO DE PRIMEIRA PASSAGEM OU PRÉ-SISTÊMICO

O metabolismo de primeira passagem de refere à quebra do medicamento, sem que o mesmo tenha atingido a corrente sanguínea (por isso, é chamado de pré-sistêmico). Sabendo-se disso, infere-se que o efeito de primeira passagem é um dos principais responsáveis pela redução da biodisponibilidade oral das substâncias que por ele passam. Dessa maneira, antes da circulação sistêmica ser alcançada, o fármaco pode ser biotransformado, principalmente no fígado, podendo ter sua composição e/ou concentração alteradas.

O enalapril, por exemplo, passa pelo fígado e é transformado no metabólito ativo enalaprilat, ou seja, o enalapril é um pró-fármaco. Em oposição, cita-se o AAS, o qual é biotransformado pelas esterases hepáticas em metabólitos inativos, concluindo-se que, a biodisponibilidade de alguns medicamentos pode ser reduzida por esse tipo de metabolismo. Portanto, pode-se fugir dessa modalidade metabólica através das vias de administração endovenosa, retal e sublingual.

Pró-droga ou pró-fármaco se refere aos medicamentos inativos, os quais só terão atividade após metabolismo enzimático e/ou não enzimático. Como exemplo disso, têm-se o omeprazol, levodopa, enalapril.

MEIA-VIDA DOS FÁRMACOS

Tempo necessário para que metade de uma substância tenha sofrido degradação.

Caracteriza-se o estado de platô de um medicamento, como o equilíbrio dinâmico de concentração, o que se denomina de steady state; assim sendo, toda dose eliminada deve ser substituída por uma nova dose, tornando a concentração sanguínea de determinada substância, constante (quando esse é o efeito almejado).

A eliminação de uma droga ocorre entre 4 a 6 meias-vidas (π) da mesma. O tempo de meia-vida, por sua vez, depende de diversos fatores, tais quais o próprio indivíduo, sua idade, funcionamento dos órgãos. Ao possuir esse conhecimento, o regime terapêutico

poderá ser orientado com melhor acurácia de informações, mesmo porque é importante saber o π , para que se saiba a quantidade correta do medicamento a ser administrada, bem como sua posologia.

A administração de doses em intervalos regulares e repetidos substitui o fármaco eliminado, isto é, mantém o platô. Nessa perspectiva, quanto mais curto o tempo de meia-vida, mais rápido se alcança o platô, assim como quanto mais curto o π , haverá mais flutuação da concentração plasmática entre as doses administradas. Por fim, se o tempo de meia-vida é prolongado, mais tempo levar-se-á para que se atinja a CPM (concentração plasmática máxima).

ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

A membrana plasmática é composta por lipídios e proteínas, os quais constituem camadas bimoleculares com uma porção hidrofóbica e outra hidrofílica. A parte lipídica repele água formando micelas: grupos carboxílicos polares expostos à fase aquosa e cadeias de carbono apolares que se escondem na estrutura micelar.

A bicamada lipídica da membrana é impermeável às moléculas polares e íons, enquanto que é permeável às apolares (nesse momento, é importante recordar da constituição dupla da membrana: polar e apolar; para não fazer dessa afirmação uma “verdade incontestável”). Desse modo, os fármacos apolares são facilmente absorvidos e, por outro lado, os medicamentos lipofóbicos atravessam o plasmalema por meio de processos especiais, como os canais hidrofílicos constituídos pelas proteínas e sistemas de transporte.

FÍSICO-QUÍMICA ABSORTIVA

Como já é de se imaginar, os medicamentos lipossolúveis passam pela membrana plasmática via difusão passiva; já os hidrossolúveis, por um sistema de transporte específico: os canais hidrofílicos já mencionados.

Vários fatores interferem na físico-química farmacológica. Instabilidade química, peso molecular, carga elétrica (polaridade, ionização), pH do meio, forma farmacêutica, velocidade de dissolução, concentração do fármaco; são os principais interferentes na físico-química medicamentosa.

Moléculas *hidrofílicas* possuem elevado peso molecular e carga elétrica, ou seja, não são absorvidas por difusão passiva, mas sim por um sistema transporte específico via proteínas G.

Conceitualmente falando, uma dissociação não ionizada refere-se à geração de uma solução menos polar, isto é, mais lipossolúvel. Já uma ionizada gera produtos polares (hidrossolúveis). É válido mencionar, também, que quanto mais ácida uma substância em

um meio básico, mais ionizada ela ficará; por outro lado, quanto mais ácido for o meio, menos ionizada tornar-se-á. Por sua vez, uma substância básica colocada em um meio ácido formará uma solução ionizada, enquanto que se for posta em um meio também básico, gerar-se-á um produto com pouca ionização.

FÁRMACO ÁCIDO	FÁRMACO BÁSICO
pH ácido	pH ácido
baixa ionização	elevada ionização
elevada absorção	baixa absorção
mais lipossolúvel	mais hidrossolúvel
pH básico	pH básico
elevada ionização	baixa ionização
baixa absorção	elevada absorção
menos lipossolúvel	menos hidrossolúvel

OBS: o raciocínio é feito a partir do conhecimento de que fármacos lipossolúveis são mais facilmente absorvidos, ou seja, se a ionização for baixa, maior a APOLARIDADE, tornando-o mais LIPOSSOLÚVEL, o que facilita a absorção.

Tabela 1. Comparação de fármacos básicos e ácidos quanto à absorção em diferentes meios.

Contudo, alguns fatores podem alterar a regra da “maior absorção lipossolúvel”, tais quais uma extensa superfície de absorção e a presença de transportadores específicos, mesmo porque nessas situações as substâncias hidrossolúveis não são tão desfavorecidas.

Para terminar esse estudo, deve-se saber que existem ocasiões em que os fármacos são *mal absorvidos* no intestino. As quatro principais são:

- Ionização total do fármaco (tornando-o muito hidrofílico);
- Instabilidade do fármaco no intestino;
- Fármaco insolúvel no pH intestinal;
- Forma não ionizada hidrofílica (pois a forma não ionizada deveria ser aquela que propuliona o transporte por difusão passiva, ou seja, deveria ser mais lipossolúvel).

LOCAIS DE ABSORÇÃO

Trato Gastrointestinal

- **Mucosa bucal:** absorção facilitada pela vascularização e epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado;
- **Mucosa gástrica:** a velocidade de esvaziamento gástrico (de 1 minuto a 4 ho-

ras) controla a velocidade de absorção no duodeno;

- **Intestino delgado:** a superfície de absorção é de aproximadamente 200 metros quadrados, fazendo com que o pH varie entre suas regiões. No duodeno, por exemplo, situa-se entre 4 e 5.

BIODISPONIBILIDADE

A *biodisponibilidade farmacológica* se refere à quantidade de fármaco disponível para ser utilizada pelo organismo. A avaliação da biodisponibilidade é feita a partir da determinação da concentração e taxa de excreção do medicamento a ser estudado. Dessa forma, a relação “concentração plasmática *versus* tempo de eliminação” demonstrará o momento em que ocorre o pico de concentração da droga. De acordo com Smolen, a biodisponibilidade pode ser classificada da seguinte maneira:

- **Absoluta:** definida como a velocidade e extensão com que a molécula penetra no corpo e é, então, liberada dos locais pré-absortivos para a circulação sistêmica. A biodisponibilidade absoluta pode ser dividida em biofásica (chegada do fármaco ao local de ação), absorptiva (medicamentos aplicados para provocar efeito local) e sistêmica (entrada da droga para a circulação sistêmica);
- **Comparativa:** refere-se à bioequivalência comparativa já citada anteriormente;
- **In vitro:** realiza a previsão da biodisponibilidade *in vitro* utilizando-se padrões comparativos.

EXCREÇÃO DOS FÁRMACOS

Eliminação não significa apenas excreção, mas também processos metabólicos que inativam as drogas, sendo que o processo de excreção pode acontecer via renal, biliar, pulmonar, salivar, sudoreica, lacrimal, nasal, fecal e, até, pelo leite materno.

Quando foi falado a respeito de metabolismo, foi dito que as substâncias lipofílicas não são eficientemente excretadas pelos rins e que, por esse motivo, são metabolizadas em substâncias mais polares, a fim de que esse processo seja facilitado. Dessa forma, os fármacos ácidos em meio ácido geram substâncias apolares, portanto mais lipossolúveis, dificultando sua excreção, portanto as mesmas são reabsorvidas. Esses mesmos medicamentos em meio básico sofrem ionização, formando íons polares: facilmente excretados.

COMPLEMENTARIEDADE FÁRMACO-RECEPTOR

Para começar, é de suma importância saber a definição de receptores. Eles são classificados como glicoproteínas localizadas nas membranas ou a nível intracelular

perinuclear, de forma que a informação carregada pelo fármaco é convertida pelos receptores por meio de um mecanismo bioquímico denominado de transdução de sinal. Na maioria das vezes, em decorrência de afinidade fisiológica, os medicamentos (substâncias estranhas ao organismo) não se ligam a eles com a mesma avidéz que a substância orgânica.

Os fármacos de ação inespecífica não se ligam a nenhum receptor, devido ao fato de que suas estruturas químicas não são funcionais para nenhuma glipoproteína conformacional do organismo. Entretanto, em decorrência da ação desses medicamentos eles acabam desorganizando a “fisiologia normal” do corpo, por meio de processos de solubilização e ionização.

Os anestésicos gerais, por exemplo, distorcem a bicamada lipídica da membrana plasmática das células gerando alterações provisórias e reversíveis de ação bioelétrica do SNC (sistema nervoso central). Logo, a exteriorização desse mecanismo acarreta nas sensações de hipnose, analgesia e amnésia. Outro exemplo é o manitol, o qual provoca aumento da osmolaridade da membrana, por isso é utilizado como diurético osmótico com potencial efeito laxativo.

Por outro lado, os medicamentos estruturalmente mais específicos possuem maior grau de complementaridade ao seu receptor, como se fosse um substrato com seu centro ativo. Aliás, o modelo “chave-fechadura” (*lock- key*) proposto por Emil Fisher é capaz de ilustrar essa situação. Desse modo, se a chave for correta, é fácil entrar na fechadura; se for modificada, pode ser até que a abra, porém com dificuldade; agora, se for falsa, não será aberta.

Fazendo-se uma analogia com drogas agonistas e antagonistas, tem-se que se o agonista for natural (próprio do organismo: angiotensina II é agonista natural do receptor AT1, por exemplo), a atividade será intrínseca com resposta biológica: há maior afinidade com os receptores; se o agonista for modificado, ainda pode haver a resposta biológica, mas não será idêntica à gerada pelo natural; e, por fim, na presença de um antagonista, o receptor será bloqueado e seu efeito não será mais gerado.

AÇÃO NOS RECEPTORES

- **AGONISTA:** o ligante ou o fármaco se une ao receptor gerando uma resposta biológica. Nesse sentido, o agonista *total* provoca uma resposta máxima, o *parcial* possui uma menor eficácia terapêutica por nunca atingir o agonismo máximo (por exemplo, a nalbufina é um fármaco opioide com ação agonista nos receptores “*kappa*” promovendo analgesia; mas, por outro lado, tem ação antagonista nos receptores “*mu*” bloqueando a analgesia); tem-se ainda o agonista *inverso* ou *contra agonista*, o qual mesmo se ligando ao receptor, acarreta efeito inverso ao agonista; e, por fim, o agonista *cativo* é caracterizado pelos fármacos que se ligam ao farmacóforo (a porção da célula próxima ao receptor);
- **ANTAGONISTA:** para que se tenha uma ação antagonista, necessita-se de

uma ação agonista inicial, a fim de que ocorra redução do efeito de uma substância endógena ou de um fármaco. Nessa perspectiva, o antagonista pode ser *competitivo simples* (reversível), podendo gerar uma resposta máxima a um agonista (por exemplo, o bloqueio reversível da atropina sobre a acetilcolina, retira a acetilcolina e se liga ao receptor – o antagonista ocupa o mesmo sítio de ligação que o agonista), de forma que é superável baseando-se na reversibilidade dessa ligação; o antagonismo *não competitivo* pode ou não ser superável (antagonismo competitivo irreversível – o antagonista ocupa o mesmo sítio de ligação do agonista no receptor e, além disso, o antagonista se dissocia lentamente tornando sua ação irreversível); ou ainda, o antagonista *alostérico negativo* que ocupa um sítio distinto do agonista.

TIPOS DE REGULAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR

Os mecanismos a seguir impedem que haja estimulação excessiva de um receptor por algum fármaco, a fim de que se evitem danos celulares.

- **TAQUIFILAXIA:** administração repetida da dose. Desse modo, com o passar do tempo, esse processo reduz o efeito farmacológico;
- **DESSENSIBILIZAÇÃO:** diminuição da capacidade do receptor em responder a estímulos. Assim, a dessensibilização pode ser homóloga: há redução da resposta em um tipo de receptor; ou heteróloga, quando dois ou mais tipos de receptores são dessensibilizados;
- **INATIVAÇÃO:** perda da capacidade de um receptor em responder ao estímulo;
- **REFRATARIEDADE:** existência de um intervalo de tempo para que a próxima interação fármaco-receptor tenha efeito;
- **INFRA-REGULAÇÃO:** o número de receptores pode ser alterado por sequestro fisiológico dos mesmos pelo processo de endocitose, assim o contato fármaco-receptor se torna impedido.

REFERÊNCIAS

[1] KOROLKOVAS, A. Dicionário Terapêutico Guanabara. Edição 2014/2015.

[2] HILAL-DANDAN, R. BRUNTON, L. Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman. 2ª ed. 2015.

[3] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <portal.anvisa.gov.br>.