



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA - UEPB
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA

MAX WANDER XAVIER DE OLIVEIRA

RECEPTORES FARMACOLÓGICOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

CAMPINA GRANDE – PB

2011

MAX WANDER XAVIER DE OLIVEIRA

RECEPTORES FARMACOLÓGICOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Departamento de Farmácia, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS, da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, em cumprimento aos requisitos para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dr^a: Ivana Maria Fechine Sette

CAMPINA GRANDE – PB

2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL - UEPB

O48r Oliveira , Max Wander Xavier de.

Receptores farmacológicos [manuscrito]: revisão bibliográfica / Max Wander Xavier de Oliveira. – 2011.

33 p.: il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2011.

“Orientação: Profa. Dra. Ivana Maria Fachine Sette, Departamento de Farmácia”.

1. Receptores farmacológicos. 2. Droga-receptor.
3. Fármacos. I. Título.

21. ed. CDD 615.19

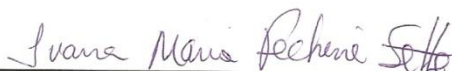
MAX WANDER XAVIER DE OLIVEIRA

RECEPTORES FARMACOLÓGICOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de conclusão de curso – TCC

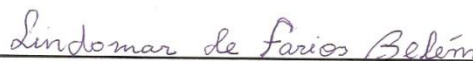
Aprovado em 06 / 06 / 2011

BANCA EXAMINADORA



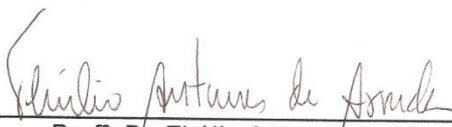
Prof^ª. Dr^ª. Ivana Maria Fachine Sette

(Orientadora – CCBS/DF/UEPB)



Prof^ª. Dr^ª. Lindomar de Farias Belém

(Examinadora – CCBS/DF/UEPB)



Prof^º. Dr. Thúlio Antunes de Arruda

(Examinador – CCBS/DF/UEPB)

RESUMO

Receptores farmacológicos são proteínas que funcionam como elementos de percepção do sistema de comunicação química que coordenam a função de todas as diferentes células do corpo. Os receptores têm sido determinantes para que os farmacologistas busquem explicar a natureza da interação dos fármacos com os organismos vivos. Dessa forma, chegou-se a várias conclusões sobre os efeitos biológicos das drogas. A hipótese da existência de receptores foi aventada em decorrência de três características notáveis da ação dos fármacos: alta potência, especificidade química e especificidade biológica. Para que a formação do complexo droga-receptor ocorra, faz-se necessário a interação da droga com o receptor ou uma ligação química mais ou menos prolongada entre eles. Tal ligação pode ser reversível ou irreversível, sendo a primeira mais comum. Diversos autores já propuseram que os receptores de fármacos podem ser categorizados dentro de dois estados de conformação de equilíbrio entre si, que são o estado ativo ou o inativo. Nesse sentido, quando um fármaco, através de sua ligação com a proteína receptora favorece a conformação ativa desse, ele é chamado de agonista. Já quando o fármaco impede a ativação do receptor pelo agonista, ele é denominado antagonista. Com base na estrutura molecular e no tempo de ação dos receptores, podemos distinguir quatro tipos ou superfamílias que compreendem os canais iônicos; receptores acoplados à proteína G; receptores ligados à quinase e os receptores nucleares. Embora a ligação fármaco-receptor ou substância endógena-receptor seja para gerar a restauração da homeostase do indivíduo, essa interação droga-receptor também pode causar doenças devido a distúrbios dos receptores como a miastenia gravis, o diabetes insulino-dependente, entre outros. Podemos considerar então, de acordo com levantamento de obras e autores por nós utilizados, que os pensamentos sobre os receptores farmacológicos vão se complementando ao longo dos anos e caminham para um cenário de evoluções cada vez mais constantes. Isso nos permite crer, que num futuro não muito distante, será possível sistematizar a dosagem de componentes químicos das drogas, de maneira cada vez mais subjetiva, o que certamente se refletirá numa maior eficácia do resultado esperado.

Palavras-chave: Receptores farmacológicos. Interação droga-receptor. Superfamílias.

ABSTRACT

Pharmacological receptors are proteins that function as the perception of chemical communication system that coordinate the function of all the different cells of the body. The receptors have been key to that pharmacologists seek to explain the nature of the interaction of drugs with living organisms. Thus, we reached several conclusions about the biological effects of drugs. The hypothesis of the existence of receptors was suggested as a result of three notable features of the action of drugs: high power, chemical specificity and biological specificity. For the formation of drug-receptor complex occurs, it is necessary to interact with the receptor of the drug or a chemical bond more or less prolonged among them. This link may be reversible or irreversible, the former being more common. Several authors have proposed that the receptors of drugs can be categorized into two state conformational equilibrium among themselves, which are active or inactive state. Accordingly, when a drug, through its connection with the receptor protein that promotes the active conformation, it is called agonist. But when the drug prevents the receptor activation by agonists, it is called an antagonist. Based on the molecular structure and the time of action of the receptors, we can distinguish four types or superfamilies that include ion channels, G protein-coupled receptors, receptors linked to the kinase and nuclear receptors. Although the drug-receptor binding or endogenous substance-receptor is to generate the restoration of homeostasis of the individual, this drug-receptor can also cause diseases due to disorders of the receptors as myasthenia gravis, insulin-dependent diabetes, among others. We can then consider, according to a survey of works and authors used by us, thoughts on pharmacologic receptors will complement over the years and move to a scenario of developments happening more frequently. This allows us to believe that in a not too distant future, it will be possible to systematize the dosage of chemical components of drugs, so more and more subjective, which would certainly be reflected in a more effective outcome.

Keywords: Pharmacological receptors. Drug-receptor interaction. Superfamilies.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Tipo de conexão receptor-efetor.....	16
FIGURA 2: Estrutura do receptor nicotínico da acetilcolina.....	17
FIGURA 3: Função da proteína G.....	19
FIGURA 4: Mecanismos de transdução dos receptores ligados à quinase.....	22
FIGURA 5: Regulação da transcrição gênica.....	23

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS.....	11
2.1 OBJETIVO GERAL.....	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
3.1 NATUREZA DO RECEPTOR	13
3.2 TIPOS DE LIGAÇÃO ENTRE DROGA-RECEPTOR.....	13
3.3 INTERAÇÃO DROGA-RECEPTOR.....	14
3.4 MECANISMOS DE TRANSDUÇÃO DE SINAL.....	15
3.4.1 CANAIS IÔNICOS (IONOTRÓPICOS).....	16
3.4.2 RECEPTORES ACOPLADOS À PROTEÍNA G (METABOTRÓPICOS).....	18
3.4.2.1 Adenilato-ciclase (AMPc).....	19
3.4.2.2 Fosfolipase c/ fosfato de inositol.....	20
3.4.2.3 Monofosfato Cíclico de Guanosina (GMPc).....	21
3.4.3 RECEPTORES LIGADOS À QUINASE OU CATALÍTICOS.....	21
3.4.4 RECEPTORES NUCLEARES.....	23
3.5 DESSENSIBILIZAÇÃO OU TAQUIFILAXIA.....	23
3.5.1 ALTERAÇÃO DOS RECEPTORES.....	24
3.5.2 PERDA DE RECEPTORES.....	24
3.5.3 EXAUSTÃO DE MEDIADORES.....	25
3.5.4 AUMENTO DA DEGRADAÇÃO METABÓLICA.....	25

3.5.5 ADAPTAÇÃO FISIOLÓGICA.....	25
3.6 RECEPTORES E DOENÇAS.....	25
4 ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	27
5 DISCUSSÃO.....	28
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
7 REFERÊNCIAS.....	31

1 INTRODUÇÃO

O conceito de receptor tem mais de um século de idade, podemos defini-lo, conforme Katzung (2007), como um componente de uma célula ou organismo que interage com um fármaco e dá início a uma cadeia de eventos que leva aos efeitos observados desse fármaco.

A natureza da interação fármaco-receptor tem sido, desde muitos anos, um tema muito estudado na farmacologia básica. Quando droga e receptor interagem, surge um complexo droga-receptor ou fármaco-receptor. A formação deste complexo geralmente leva a alteração do funcionamento celular (CORBETT, 1982).

Para compreendermos o mecanismo de ação dos receptores, precisamos primeiramente entender como se deu a descoberta dos mesmos. O conceito de receptores vem desde Langley (1852-1926), que em 1907, propôs o conceito de “substâncias receptivas”. Para ele, que estava interessado no sistema nervoso autônomo, “havia uma combinação química entre a droga e um constituinte da célula - a substância receptora”. Paul Ehrlich (1854-1915), no início do século passado, sugeriu que para uma substância apresentar efeito farmacológico, ela deveria ser capaz de encontrar um local de ligação, um componente celular, que interagiria com a droga e daria início à cadeia de eventos que levam aos efeitos observados; afirmando ainda que a droga não funcionaria, caso não estivesse ligada. Sua ação decorreria de interações químicas, derrubando, assim, a idéia que atuavam “forças vitais” mágicas. No entanto, o conceito mais aceito é o proposto por Ariens aonde ele afirma que, o receptor corresponde ao local de interação da droga com o componente celular que pode resultar em um estímulo que poderá ser traduzido a um efeito (SPILLER, 2011).

Os receptores funcionam como elementos de percepção do sistema de comunicação química que coordenam a função de todas as diferentes células do corpo. Toda substância química que atua no processo de coordenação, ou modificação das atividades celulares, tais como as drogas, hormônios e outras, podem potencialmente utilizar um receptor. Esses agentes não criam funções

do órgão ou do sistema sobre o qual atuam, apenas modificam funções preexistentes (PAGE et al, 1999).

No presente trabalho, pretende-se realizar uma revisão bibliográfica sobre os diversos tipos de receptores bem como os aspectos envolvidos na interação droga-receptor para melhor compreender como os receptores geram respostas ao organismo humano. O estudo do mecanismo de ação da droga é de grande importância, não só para o uso racional, adequado e consciente da droga, como para a elucidação de fenômenos fisiológicos e bioquímicos nos diversos níveis da estrutura do organismo. Sendo assim, o conhecimento da localização e função dos receptores permite ao farmacologista prever com segurança os efeitos colaterais e interações que possam ocorrer com o uso clínico dos medicamentos, aumentando, desse modo, a segurança em seu uso.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Descrever sobre a teoria dos receptores farmacológicos, enfatizando as quatro famílias: ionotrópicos, metabotrópicos, catalíticos e nucleares.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Compreender os mecanismos de transdução disparados pelos receptores farmacológicos;
- Caracterizar a seqüência e abrangência das ações dos receptores farmacológicos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

As drogas normalmente produzem alterações no organismo através de alterações das propriedades físicas, físico-químicas e/ou bioquímicas da estrutura celular. Outras vezes, os medicamentos agem através de reações químicas simples, combinam-se com componentes do organismo e alteram então, a participação destes componentes nos processos fisiológicos normais. Na maioria das vezes os medicamentos agem em quantidades mínimas e tão seletivas que é fácil de enxergar uma correlação entre as estruturas químicas dos mesmos e os locais de ação ou de ligação (PORTAL EDUCAÇÃO, 2011).

A hipótese da existência de receptores foi aventada em decorrência de três características notáveis da ação dos fármacos: alta potência; especificidade química, onde os alvos para as drogas normalmente reconhecem um determinada classe química; e especificidade biológica, na qual as drogas normalmente atuam em alvos definidos (SILVA, 2006).

O conceito de ação farmacológica, de acordo com Goodman & Gilman (2006), foi creditado a John Langley (1898), enquanto esse estudava os efeitos antagônicos da atropina na salivação induzida pela pilocarpina. “Ele observou que ‘há algumas substância ou substâncias nas terminações nervosas ou células glandulares com a qual a atropina e a pilocarpina são capazes de formar compostos’, mais tarde chamada de substâncias receptoras”. (GOODMAM & GILMAM, 2006, p 21).

Ainda segundo os autores, o termo receptor foi citado pela primeira vez por Ehrlich (1909), em seus estudos com o corante prontossil rubro, onde ele observou que certos compostos tinham efeitos antiparasitários característicos, enquanto que outros, não, embora suas estruturas diferissem apenas levemente. Notou também que o fármaco matava o parasito, mas não matava o hospedeiro.

Conceitualmente, a pesquisadora Elaine Franzotti (2006) define que receptores são

estruturas moleculares altamente especializadas, que tem no organismo afinidade para interagir com substâncias endógenas com função fisiológica. Os receptores também podem interagir com substâncias exógenas, que tenham características químicas e estruturais comparáveis às substâncias que ocorrem naturalmente no organismo. A ligação entre as moléculas sinalizadoras e seus receptores específicos desencadeia vários processos metabólicos de respostas específicas dentro da célula-alvo. (FRANZOTTI, 2006, p. 18),

3.1 NATUREZA DO RECEPTOR

O receptor tem sido determinante para que os farmacologistas busquem explicar a natureza da interação dos fármacos com os organismos vivos. Dessa forma, eles têm chegado a várias conclusões sobre os efeitos biológicos das drogas no corpo. Conforme evidencia Silva (2006), as provas experimentais indicam que os receptores são partes integrantes de determinadas macromoléculas dos seres vivos, que na maioria dos casos são as proteínas.

Segundo Katzung (2007), os receptores variam muito em estrutura e podem ser identificados de diversas formas. Tradicionalmente, a ligação do fármaco foi usada para identificar ou purificar receptores, a partir de extratos de tecidos. Os receptores foram descobertos mais recentemente do que os fármacos que ligam-se a eles, muito embora que com os avanços da biologia molecular, novos receptores estão sendo descobertos por meio da homologia da estrutura prevista ou da sequência com outros conhecidos receptores. Nesse processo de identificação de receptores, têm sido descobertos inúmeros receptores “órfãos”, assim chamados porque atualmente seus ligandos não são conhecidos, podendo revelar-se alvos úteis para o desenvolvimento de novos fármacos, como aponta o mesmo pesquisador.

3.2 TIPOS DE LIGAÇÃO ENTRE DROGA-RECEPTOR:

A formação do complexo droga-receptor não acontece por acaso. Para que ele ocorra, faz-se necessário a interação da droga com o receptor ou uma ligação química mais ou menos prolongada entre eles. Tal ligação pode ser

reversível, quando ocorre o rompimento das ligações fármaco-receptor, ou irreversível, sendo a primeira mais comum (CORBETT, 1982; SILVA, 2006).

Os tipos de ligações mais freqüentes são:

- Ligação covalente: é uma ligação forte e estável, podendo ser irreversível. resulta do compartilhamento de uma ou mais pares de elétrons por dos átomos.
- Ligação iônica: resulta de uma atração eletroestática entre íons de cargas opostas; sendo os receptores constituídos de aminos, carboxilas, hidroxilas e fosfatos.
- Pontes de hidrogênio: formam-se quando um átomo de hidrogênio está ligado as dois outros átomos, como os de nitrogênio e oxigênio.
- Forças de Van der Waals: são ligações muito fracas que dependem de átomos neutros e da menor distância entre eles, formado por uma deformação acidental e momentânea das nuvens eletrônicas de outros átomos. Juntamente com as pontes de hidrogênio são importantes para a especificidade.

3.3 INTERAÇÃO DROGA-RECEPTOR:

Dá-se o nome de “interação droga-receptor” ao conjunto de processos e reações intermoleculares entre droga e receptor. (SILVA, 2006). Dessa forma, para compreendermos o modo e o mecanismo de ação dos fármacos, é imprescindível que se conheça as forças de interação que as ligam aos receptores.

Silva (2006) afirma que diversos autores já propuseram que os receptores de fármacos podem ser categorizados dentro de dois estados de conformação, que estão em equilíbrio entre si. Esses estados são o ativo e o inativo, independente do fármaco estar ligado a eles. Muitos fármacos atuam como ligantes desses receptores e afetam a probabilidade do receptor encontrar-se em uma dessas duas conformações. Golan (2009) acrescenta que as propriedades farmacológicas dos fármacos baseiam-se, com frequência, em seus efeitos sobre o estado de seus receptores cognatos. Nesse sentido, quando um fármaco, através de sua ligação com o receptor,

favorece a conformação ativa desse, ele é chamado de agonista. Já quando o fármaco impede a ativação do receptor pelo agonista, ele é denominado antagonista. A seguir, apresentamos em tópicos cada uma das interações, detalhadamente:

- Agonistas: é uma molécula que liga-se a um receptor e o estabiliza em uma determinada conformação (habitualmente na conformação ativa). Dependendo do receptor, os agonistas podem ser fármacos ou ligantes endógenos. Os fármacos podem ativar os receptores e assim evocar um efeito biológico (apresentar atividade intrínseca ou eficácia). Tais moléculas apresentam forma complementar à dos receptores e de alguma forma alteram a atividade do receptor. Os agonistas totais possuem elevada eficácia e podem evocar a resposta máxima do tecido enquanto os agonistas parciais têm níveis intermediários de eficácia (ocorre uma resposta submáxima do tecido mesmo quando todos os receptores estão ocupados). Já os agonistas inversos atuam de modo a inibir (desativar) a atividade intrínseca do receptor livre (RAFFA, et al, 2006).

- Antagonistas: é uma molécula que inibe a ação de um agonista, mas que não exerce nenhum efeito na ausência do agonista. Os antagonistas podem ser divididos em antagonista de receptor e antagonista sem receptor. No primeiro caso, os antagonistas ligam-se ao sítio ativo do agonista ou a um sítio alostérico do receptor, em ambos os casos, eles não afetam a atividade basal do receptor. Enquanto que o antagonista sem receptor não se liga ao receptor do agonista, entretanto, inibe a capacidade do agonista de iniciar uma resposta (GOLAN, 2009).

- Antagonistas competitivos: compete com o agonista pelo sítio ativo do receptor, devido essa competição a elevação da concentração do agonista, pode restaurar a ocupação do receptor por ele (e, conseqüentemente a resposta tecidual). Por isso, podemos dizer que os antagonistas competitivos ligam reversivelmente ao sítio ativo do receptor, constituindo o tipo mais comum e mais importante de antagonismo pelo qual um fármaco pode reduzir o efeito de outro (ou de um mediador endógeno) (RANG, 2004).

- Antagonistas não-competitivos: podem ligar-se a um sítio ativo ou a um sítio alostérico de um receptor. O que se liga a um sítio ativo de um receptor, pode fazê-lo de modo covalente ou com atividade muito alta; em ambos os

casos, a ligação é efetivamente irreversível. Como um antagonista irreversivelmente ligado ao sítio ativo não pode ser “superado”, mesmo com altas concentrações do agonista, esse antagonista exibe antagonismo não-competitivo. Um antagonista alostérico não-competitivo atua ao impedir a ativação do receptor mesmo quando o agonista está ligado ao sítio alvo. Entretanto, a reversibilidade do antagonista é importante, visto que o efeito de um antagonista irreversível não diminui, mesmo quando o fármaco livre (não-ligado) é eliminado do organismo (GOLAN, 2009).

3.4 MECANISMO DE TRANSDUÇÃO DE SINAL

A maioria dos fármacos tem sua ação dependente da ligação a receptores, enzimas ou a ácidos nucléicos. A partir dessas ligações, ocorrem reações químicas e transformações celulares características da ação, com conseqüentes efeitos. As reações ocorrem através de mecanismos moleculares, pelos quais os fármacos agem. São os receptores, por sua vez, que asseguram que a resposta celular específica ocorra. Assim, diferentes ligantes, atuando por distintos receptores, podem ter o mesmo efeito ou efeitos diferentes por meio de um sistema de mensageiros, denominados de superfamílias. Conforme Rang (2004), com base na estrutura molecular e ao tempo de ação dos receptores, podemos distinguir quatro tipos ou superfamílias de receptores (ver figura 1), às quais apresentamos abaixo:

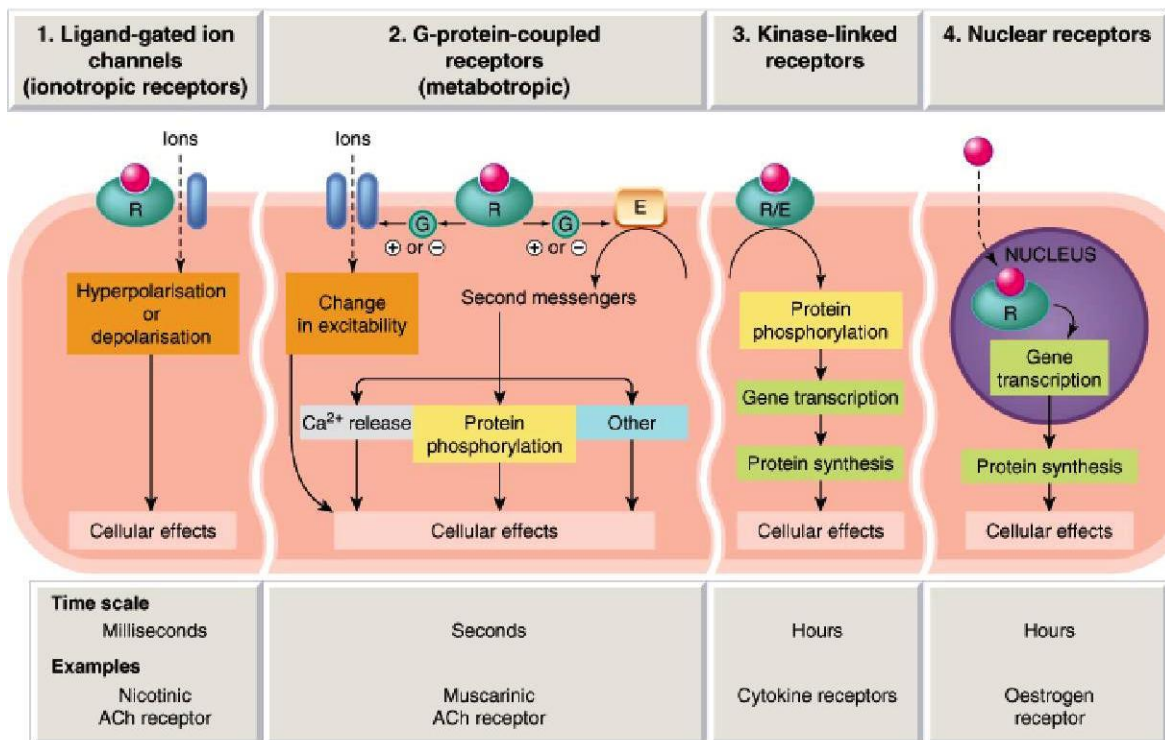


Figura 1: Tipo de conexão receptor-efetor (R, receptor; G, proteína; E, enzima; ACh, acetilcolina). Fonte: Rang, 2004. p. 30.

3.4.1 CANAIS IÔNICOS (IONOTRÓPICOS)

Esses canais são envolvidos principalmente com a transmissão rápida. Atuam como receptores de vários neurotransmissores formando canais iônicos seletivos para passagem de íons regulados por agonistas na membrana plasmática. Esse grupo inclui o receptor colinérgico nicotínico, o receptor GABA_a e o receptor do glutamato (GOODMAN E GILMAN, 2006). Esses canais são constituídos por quatro tipos diferentes de subunidades chamadas de alfa (α), gama (γ), beta (β) e delta (δ). As quatro subunidades exibem acentuada homologia de sequência, que determina quais as partes da cadeia que tendem a formar α -hélices, cada subunidade atravessa quatro vezes a membrana, de modo que o canal não apresenta menos de 20 hélices que atravessam a membrana, circundando um poro central. A estrutura oligomérica (α , β , γ , δ) possui dois átomos de ligação da acetilcolina, cada um situado na interface entre uma das duas subunidades α e sua vizinhança (ver figura 2) (RANG, 2004).

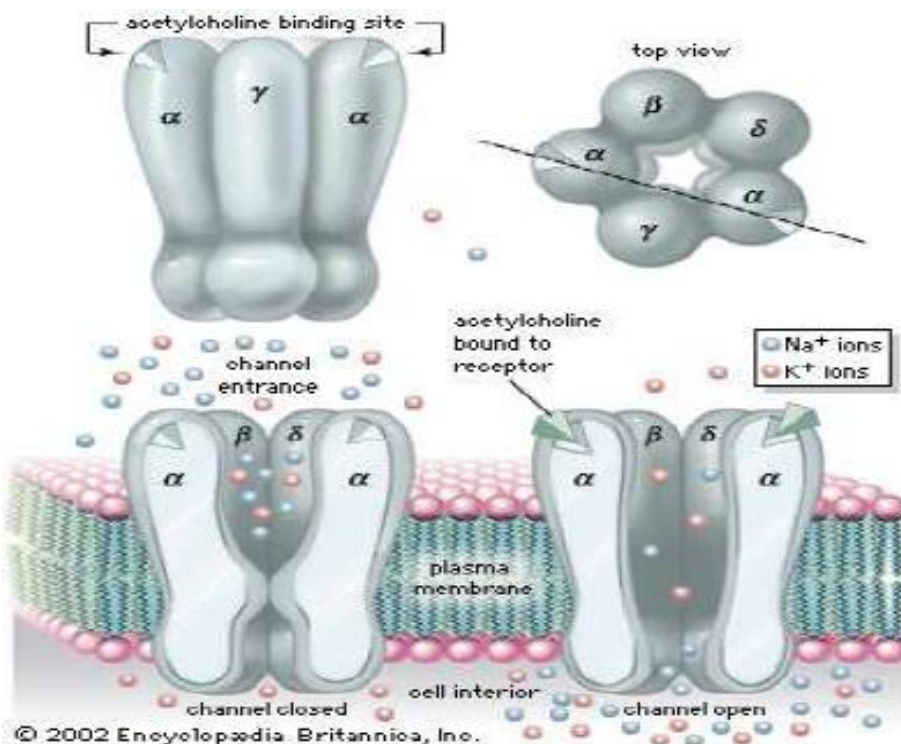


Figura 2: Estrutura do receptor nicotínico da acetilcolina. Fonte: Rang, 2004. p. 33.

O representante mais típico desta classe de receptores é o receptor colinérgico nicotínico. Que é um pentâmero formado por quatro distintas subunidades protéicas denominadas de α , β , γ , δ . Existem duas subunidades alfa onde se liga a molécula da acetilcolina. As subunidades protéicas assumem uma configuração pentamérica formando α -hélices que ocupam a extensão transversal da membrana e circundam um poro ou canal central. O receptor colinérgico nicotínico constitui importante local de ação de drogas de grande interesse em anestesiologia, notadamente os bloqueadores neuromusculares despolarizantes e não despolarizantes (CARVALHO, et al, 1997) .

3.4.2 RECEPTORES ACOPLADOS À PROTEÍNA G (METABOTRÓPICOS)

Esses receptores constituem uma superfamília numerosa e são responsáveis por muitos alvos farmacológicos conhecidos. Eles interagem com

proteínas heterotriméricas reguladoras da ligação da proteína G (GTP). As proteínas G são transdutores de sinais, que propagam a informação do receptor para uma ou mais proteínas efetoras. Dentre as proteínas G estão os receptores de algumas aminas, dos eicosanóides e de outras moléculas sinalizadoras lipídicas, hormônios peptídicos, opióides, aminoácidos como o GABA e muitos outros ligandos peptídicos e protéicos. Em virtude de sua quantidade e importância fisiológica, as proteínas G são amplamente usadas como alvos para a ação dos fármacos (GOODMAN E GILMAN, 2006).

Muitas são as drogas que exercem a sua ação por meio de receptores acoplados às proteínas G. As quais podemos citar, os opióides, os agonistas adrenérgicos, dentre os quais se destacam, pelo uso clínico, as aminas vasopressoras, em especial a dopamina e os α_2 agonistas, destacando-se a clonidina (MANUAL MERCK) .

Carvalho et al (1997), afirma que as proteínas G se estendem ao longo de toda a membrana plasmática sob a forma de um feixe de sete hélices α , transmembrana, semelhantes à dos canais iônicos. Inicialmente a proteína G é encontrada no seu estado de repouso formando um trímero α , β , γ , com o GDP ocupando o local da subunidade alfa. A interação do ligante, com o receptor da membrana promove uma alteração conformacional na molécula protéica do receptor. Tal alteração envolve o domínio citoplasmático, permitindo sua interação com a proteína G, e fazendo com que o receptor adquira alta afinidade pelo trímero α , β , γ . Essa associação com as subunidades causa uma dissociação do GDP ligado e sua substituição pelo GTP intracelular, que por sua vez promove a dissociação da subunidade alfa do complexo β , γ . O α -GTP constitui então a forma ativa da proteína G, que uma vez ativada encontra-se livre para se difundir na membrana e encontrar o próximo elemento do ciclo, uma proteína efetora. Usualmente, este efector será uma enzima intracelular, ou um canal iônico na membrana celular, promovendo desse modo, uma alteração na concentração de um segundo mensageiro intracelular ou alterando o potencial da membrana celular. O passo seguinte do processo envolve a hidrólise do GTP em GDP através da atividade GTPásica da subunidade alfa. A proteína G permanece ativada até o momento da hidrólise do terminal fosfato do GTP que retorna a GDP. O α -GDP resultante dissocia-se do efector e reassocia-se com o complexo $\beta\gamma$, completando o ciclo (ver figura 3).

Os GTP, são divididos em três famílias distintas, existe uma considerável homologia de sequência entre os membros de uma mesma família, enquanto não há nenhuma homologia entre diferentes famílias, as mesmas são as seguintes: (RANG, 2004).

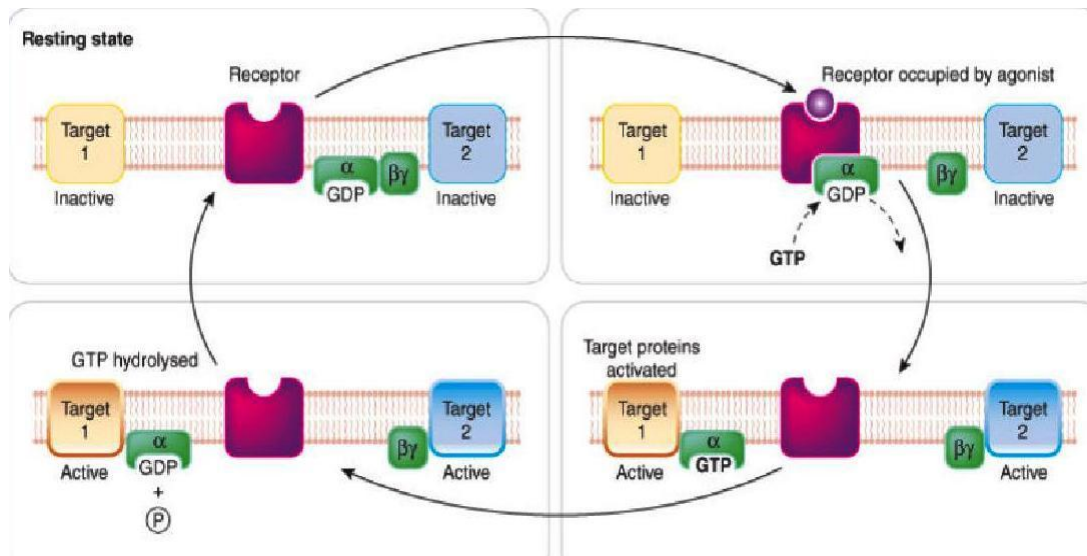


Figura 3: Função da proteína G. A proteína G consiste em três subunidades (α , β , γ) que estão ancoradas à membrana através de resíduos de lipídeos fixados. Fonte: Rang, 2004. p. 38.

3.4.2.1 Adenilato-ciclase (AMPC):

O papel do AMPC foi revelado no fim da década de 50, eliminando a barreira que existia entre farmacologia e bioquímica. Esta molécula, consiste de um nucleotídeo sintetizado continuamente dentro da célula a partir do ATP pela ação do adenilatociclase e inativado por hidrólise em 5-AMP, através de uma família de enzimas conhecidas como fosfodiesterases. Os efeitos regulatórios do AMPC na função celular são muito variados, porém estes são todos originados através de um mecanismo comum representado pela ativação de várias proteínas-quinases (proteínas capazes de fosforilar outras moléculas). Os AMPC estão envolvidos na participação do metabolismo energético; na divisão e diferenciação celular; no transporte de íons; na função de canais de cálcio; na mudança da excitabilidade neuronal; mas proteínas contráteis do músculo liso e na ativação ou inativação de fatores de transcrição

que modulam a transcrição gênica (PORTAL EDUCAÇÃO, 2011). Outro exemplo desse tipo de regulação inclui a atividade aumentada dos canais de cálcio ativados por voltagem nas células musculares cardíacas. A proteína-quinase AMPc-dependente fosforila, no músculo liso, a quinase da miosina de cadeia leve, que é necessária para contração, o que explica o relaxamento do músculo liso produzido por muitas drogas que aumentam a produção de AMPc no músculo (RANG, 2004).

3.4.2.2 Fosfolipase c/ fosfato de inositol:

O sistema envolve vários segundos mensageiros relacionados a inúmeras alterações celulares determinadas pela ativação de diferentes receptores, devido a isso, a via de sinalização do fosfoinositídeo é muito mais complexa do que a do AMPc. Alguns dos hormônios, neurotransmissores e fatores de crescimento que desencadeiam essa via ligam-se às tirosinoquinasas do receptor. Em todos os casos, a etapa crucial é a estimulação de uma enzima da membrana, fosfolipase C (PLC), que quebram um componente fosfolipídico menos da membrana plasmática, fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP₂), em dois segundos mensageiros, diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃ ou InsP₃). Devido a esses inúmeros segundos mensageiros, essa via de sinalização é muito mais complexa do que a do AMPc, ou seja, tipos de celular diferentes podem conter uma ou mais quinases especializadas. (KATZUNG, 2007).

O IP₃ age eficazmente para liberar cálcio dos depósitos intracelulares, ativando o canal de cálcio no retículo endoplasmático liberando um fluxo de cálcio para dentro da célula elevando a concentração livre de 10 a 100 vezes. Devido a isso, o inositol-1,4,5- trifosfato, é considerado principal mensageiro liberador de cálcio. Quando fazemos alusão aos efeitos fisiológicos atribuídos à ativação da fosfolipase C, podemos citar a liberação de hormônios de muitas glândulas endócrinas, aumento ou diminuições na liberação do neurotransmissor na excitabilidade neuronal, contração ou relaxamento do músculo liso, respostas inflamatórias, indução tumoral, diminuição da sensibilidade do receptor aos agonistas e estimulação do transporte de íons pelo epitélio (PORTAL EDUCAÇÃO, 2011).

3.4.2.3 Monofosfato Cíclico de Guanosina (GMPc):

Os GMPc estabeleceram papéis de sinalização em apenas alguns tipos de células como na mucosa intestinal e no músculo liso vascular e o seu mecanismo de transdução é bem semelhante ao do AMPc. Quando são ativados, eles catalisam a fosforilação intracelular de resíduos de tirosina nas proteínas-alvo, que é importante para o crescimento e diferenciação celular, como também para a resposta a estímulos metabólicos. No músculo liso vascular, a síntese de GMPc pode ser elevada por dois mecanismos de sinalização transmembrana diferentes, que utilizam duas guanililciclases, o peptídeo natriurético atrial e o óxido nítrico, esse ao entrar na célula-alvo, liga-se e ativa uma guanilciclase citoplasmática, processo tal que acontece com os fármacos utilizados no tratamento de isquemia cardíaca. No que diz menção as atividades desenvolvidas por estes receptores, podemos citar os eventos que controlam o crescimento, diferenciação celular, metabolismo intermediário e a regulação da transcrição de genes (RAFFA, et al, 2006; KATZUNG, 2007).

3.4.3 RECEPTORES LIGADOS À QUINASE OU CATALÍTICOS

Segundo evidencia Rang (2004), os receptores ligados à quinase são mediadores das ações de inúmeros mediadores protéicos, entre eles, fatores de crescimento e citocinas, como também hormônios.

Sua estrutura apresenta domínios extracelulares (de ligação de ligantes) e intracelulares (efetores), bastantes grandes, conectado através de uma única α -hélice, constituídos por cerca de 400-700 resíduos, cada um (ver figura 4). Ao contrário do fosfato de inositol, os receptores ligados à quinase são lipofílicos e permanecem no interior da membrana. O mecanismo pelo qual a atividade da quinase responde à ligação do ligante envolve a dimerização dos pares de receptores, seguida de autofosforilação dos resíduos da tirosina, que servirão como sítios de ligação de alta afinidade para várias proteínas intracelulares que permitem o controle de várias funções celulares. Existem pelo menos doze diferentes subtipos desses receptores, que apresentam distribuição celulares distintas e que fosforilam diferentes proteínas. Em seguida, os resíduos da

tirosina autofosforilados atuam como sítios de ligação de alta afinidade para outras proteínas intracelulares (FUCHS, 2004; RANG, 2004; RAFFA, 2006).

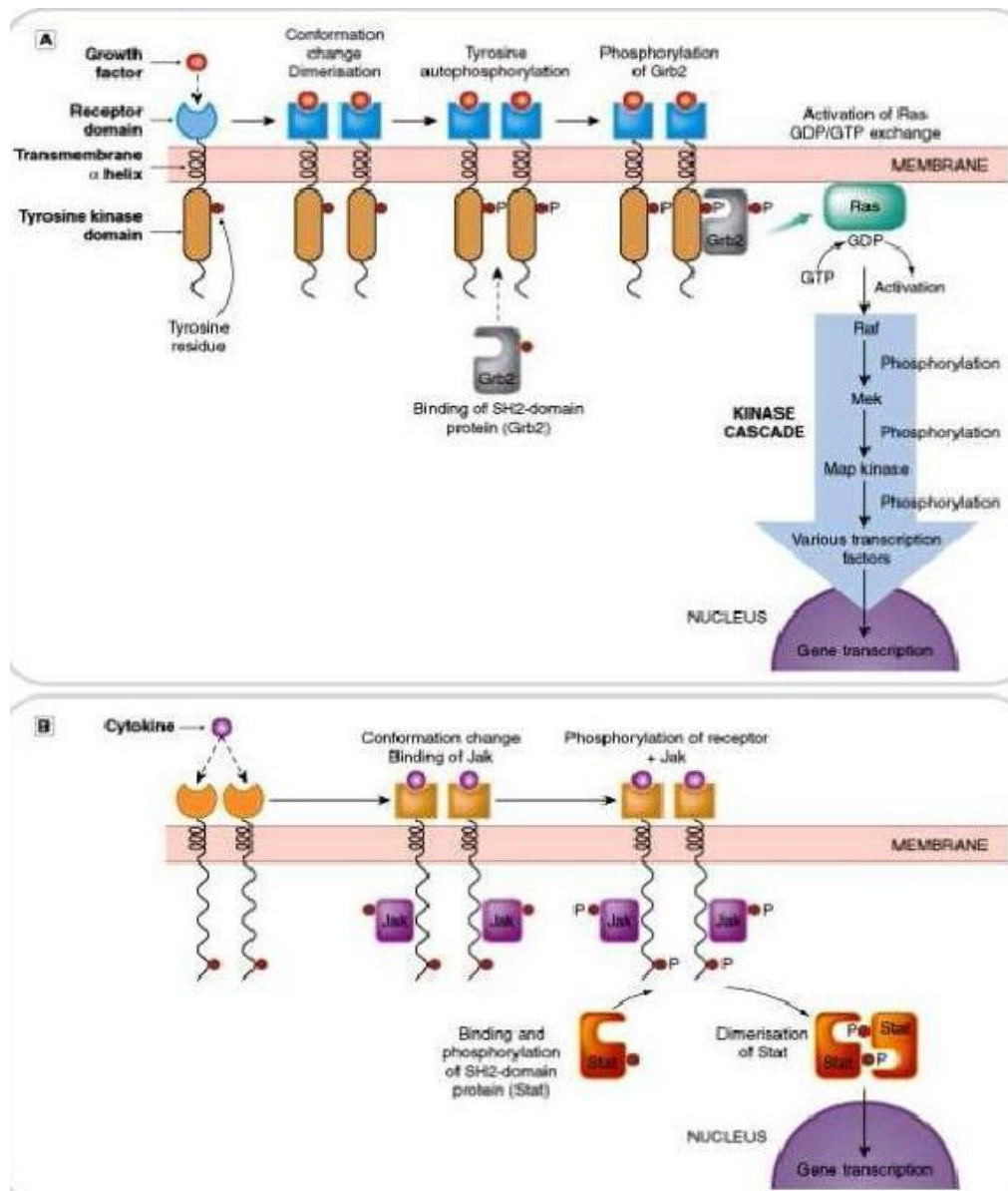


FIGURA 4: Mecanismos de transdução dos receptores ligados à quinase. Fonte: Rang, 2004. p.47.

3.4.4 RECEPTORES NUCLEARES

Esses receptores encontram-se localizados no citoplasma ou núcleo da célula, possuindo a função de regular a transcrição de genes no interior do núcleo celular. No estudo realizado por Franzotti (2006) apud Chawla et al (2001); Cliewer et al (2001); McDonnell et al (2006) ela diz que, receptores nucleares estão envolvidos no controle de uma série de processos fisiológicos e representam alvos terapêuticos de um grande número de doenças humanas, incluindo o câncer, doenças do coração distúrbios endócrinos e metabólicos. Evidencia também, que essa superfamília inclui os receptores para esteróides, vitamina D, retinóides, hormônios tireoideanos e prostaglandinas.

Esses receptores possuem estrutura modular com domínios funcionais diferentes, aonde os três principais são o domínio amino-terminal (NH₂-t), o de ligação ao DNA (DBD) e o de ligação ao ligante (LBD) (ver figura 5), sendo que cada módulo desempenha uma função diferente, podendo também interagir entre si, para executar determinada ação biológica do receptor (FRANZOTTI, 2006 apud RIBEIRO et al, 1998).

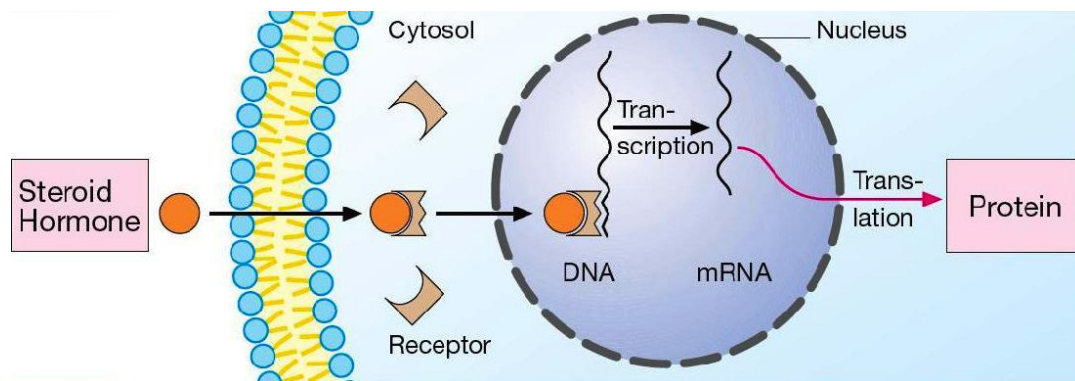


Figura 5: Regulação da transcrição gênica. Fonte: Raffa, 2006, p. 19.

3.5 DESSENSIBILIZAÇÃO E TAQUIFILAXIA

Taquifilaxia refere-se a uma redução dos efeitos de uma substância quando administrada de modo contínuo ou repetidamente, podendo também ser chamada de tolerância, refratariedade (perda de eficácia terapêutica) ou resistência (perda da atividade dos antibióticos). É mais difícil se obter taquifilaxia com histamina e quase impossível com acetilcolina. Quando doses extremamente elevadas de acetilcolina são usadas, o tecido torna-se menos

sensível, mas não a todos os agonistas. De acordo com Schwartz (2011), isso pode ser devido à perda de potássio intracelular. Segundo a pesquisadora,

um tipo muito diferente de taquifilaxia é aquele desencadeado por drogas que agem indiretamente, ou seja, aquelas cuja atividade farmacológica leva à liberação de um agente ativo no tecido. O termo tolerância é geralmente utilizado para aquelas drogas aplicadas clinicamente em doses cada vez maiores para produzir o efeito desejado. Por exemplo: morfina e drogas relacionadas, drogas bloqueadoras de adrenalina que são usadas no tratamento da hipertensão (SCHWARTZ, 2011).

De acordo com Moritz (2008) e Rang (2004), as principais causas da dessensibilização incluem a alteração dos receptores; a perda dos receptores; ou a exaustão dos mediadores, o aumento da degradação metabólica e a adaptação fisiológica, os quais são melhor explicados em tópicos abaixo.

3.5.1 ALTERAÇÃO DOS RECEPTORES

A dessensibilização em geral é rápida e pode acontecer por uma alteração estrutural da molécula dos receptores (principalmente com receptores acoplados aos canais iônicos) pela fosforilação. Essa fosforilação interfere a capacidade do receptor ligar-se aos segundos mensageiros, mesmo que ainda possa se ligar à molécula de agonista. Segundo Rang (2004), o estado dessensibilizado é causado por uma alteração lenta na configuração do receptor, resultando em estreita ligação da molécula de agonista sem abertura do canal iônico.

3.5.2 PERDA DE RECEPTORES

A exposição contínua a droga diminui o número de receptores, processo este descrito por Rang (2004) como infra-regulação. Os receptores que se perdem são captados pela célula por endocitose. Tal adaptação é comum para os receptores de hormônios e possui importância para os efeitos produzidos quando se administram fármacos por longos períodos de tempo. A dessensibilização não é desejada no uso de fármacos para tratamento clínico. Como exemplo pode-se citar o que acontece quando se utiliza o hormônio liberador de gonadotropinas, que é usado no tratamento da endometriose.

Quando utilizado de modo contínuo, esse hormônio inibe a liberação de gonadotropinas.

3.5.3 EXAUSTÃO DE MEDIADORES

Geralmente associado à depleção de uma substância intermediária essencial. Alguns fármacos, como a anfetamina, que diminui reservas de noradrenalina, apresentam acentuada taquifilaxia devido à depressão da reserva de aminas.

3.5.4 AUMENTO DA DEGRADAÇÃO METABÓLICA

O aumento da degradação metabólica ocorre pela indução metabólica, ou seja, quando a administração repetida da mesma dose produz concentrações plasmáticas progressivamente mais baixas. Como exemplo, tem-se o que acontece com o fenobarbital, no qual o grau de tolerância resultante geralmente é moderado. Outros mecanismos contribuem para que a tolerância significativa ocorra.

3.5.5 ADAPTAÇÃO FISIOLÓGICA

Trata-se do mecanismo em que a diminuição do efeito no fármaco ocorre devido à sua anulação por uma resposta homeostática. Esses mecanismos homeostáticos são comuns e, quando ocorrem lentamente, o resultado consiste em desenvolvimento gradual de tolerância. Como exemplo, temos a diminuição da eficácia de drogas anti-hipertensivas pela liberação de renina/angiotensina e/ou aumento volemia. Nota-se ainda que com o uso continuado de certas drogas, os efeitos colaterais tendem a diminuir. Isso significa que aconteceu algum tipo de adaptação fisiológica, embora pouco se saiba sobre os mecanismos envolvidos nela.

3.6 RECEPTORES E DOENÇAS

Levando em consideração a função dos receptores como mediadores das ações dos ligandos reguladores que atuam nas células, podemos chegar a

conclusão que a alteração dos mesmos pode causar diversas doenças. Entre os principais mecanismos envolvidos, tem-se os auto-anticorpos e as mutações em genes, que codificam os receptores e proteínas envolvidas na transdução de sinais. Um dos principais exemplos é a miastenia gravis, que é uma doença da junção neuromuscular causada por auto-anticorpos que inativam os receptores nicotínicos de acetilcolina. Como exemplo das mutações de genes, podemos citar a mutação dos receptores de vasopressina e do hormônio corticotrópico, que pode resultar em resistência a esse hormônio. Também há as mutações que ocorrem nos genes que codificam receptores dos fatores de crescimento e de muitas outras proteínas envolvidas na transdução de sinais, que podem resultar em transformação maligna das células (FUCHS, 2004; RANG, 2004).

4 ASPECTOS METODOLÓGICOS

O presente trabalho foi realizado através de um estudo de revisão bibliográfica, através da qual foram discutidos pensamentos e pesquisas desenvolvidas por autores, em diferentes épocas e circunstâncias, acerca da atuação dos receptores farmacológicos em contato com as drogas. Esse levantamento foi efetuado por meio da internet, livros, revistas e artigos relacionados à temática. Para a professora Márcia Rita Trindade Leite Malheiros (2010), baseada nas definições de Koche (1997), a pesquisa bibliográfica levanta o conhecimento disponível na área, identificando as teorias produzidas, analisando-as e avaliando sua contribuição para compreender ou explicar o problema objeto da investigação.

Volpato (2000), em artigo denominado “Pesquisa bibliográfica em ciências biomédicas”, destaca que a pesquisa bibliográfica é um importante instrumento na educação continuada do profissional da saúde, sobretudo com a disseminação da medicina baseada em evidências. Ela cita as principais fases envolvidas nesse tipo de procedimento metodológico, sendo a primeira delas a identificação, que inclui a delimitação do assunto a ser abordado, o reconhecimento das fontes de pesquisa e delimitação da área geográfica e do idioma a que se estenderá a bibliografia.

5 DISCUSSÃO

Podemos considerar que as pesquisas e os estudos, de acordo com levantamento de obras e autores por nós utilizados, vão se complementando ao longo dos anos e caminham para um cenário de evoluções cada vez mais constantes. Isso nos permite crer, a exemplo do que projetam autores como Rang (2004), Fuchs (2004), que num futuro não muito distante, será possível sistematizar a dosagem de componentes químicos, de maneira cada vez mais subjetiva, o que certamente se refletirá numa maior eficácia do resultado esperado por parte das drogas ministradas.

À medida que novos fármacos vão sendo descobertos, subtipos de receptores são descritos. O estudo dessas moléculas farmacológicas permite o melhor reconhecimento da interação com os receptores, propiciando, dessa forma, o aumento das chances de cura para cada vez mais doenças. Os receptores possuem uma relação estreita com patologias diversas, por isso, esse estudo certamente aumentará a compreensão a respeito do mecanismo de ação dos receptores.

Para a humanidade, a descoberta a cada dia de novos receptores está sendo um passo gigantesco, independentemente da quantidade de inovações tecnológicas que se avolumam, disputando a atenção da história e da ciência. Não há como o progresso trazido pelos avanços dos estudos dos receptores farmacológicos passem despercebidos. Essas descobertas ganharão mais repercussão à proporção que avancem também os estudos para a cura de doenças até então não desvendadas, a exemplo da Aids. Ainda assim, esses estudos estão sujeitos à alterações periódicas, ao passo que novos

conhecimentos vão sendo acumulados sobre esse assunto tão complexo e que ainda há tantos vazios a preencher.

No tocante ao pensamento desenvolvido pelos autores Goodman e Gilman (2006), acerca da ação das drogas, notou-se que não ocorreu, de maneira geral, o confronto entre posicionamentos relatados em estudos pretéritos. O que se observou foi um encadeamento de visões, que vão sendo aprimorados à medida que as pesquisas avançam.

No primeiro estudo desenvolvido por Langley (1852-1926), por exemplo, o pesquisador, propôs em 1907, o conceito de “substâncias receptivas”. Para ele “havia uma combinação química entre a droga e um constituinte da célula - a substância receptora”.

Algum tempo depois, Paul Ehrlich (1854-1915), atualizou esse estudo, sem no entanto, contrapô-lo. Sugerindo que para uma substância apresentar efeito farmacológico, ela deveria ser capaz de encontrar um local de ligação, um componente celular, que interagiria com a droga e daria início à cadeia de eventos que levam aos efeitos observados; afirmando ainda que a droga não funcionaria, caso não estivesse ligada. Sua ação decorreria de interações químicas, derrubando, assim, a idéia que atuariam “forças vitais” mágicas.

O mesmo acontece com Ariens (1954), que também revalida as pesquisas feitas por Langley e Ehrlich e acrescenta que, o receptor corresponde ao local de interação da droga com o componente celular que pode resultar em um estímulo que poderá ser traduzido a um efeito.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A leitura de diversas obras que trataram sobre os receptores farmacológicos nos permitiu sistematizar a reunião de pensamentos convergentes que apontaram para a importância dos estudos até então desenvolvidos acerca do assunto.

A revisão bibliográfica por nós realizada reitera que para ocorrer uma ligação droga-receptor faz-se necessário a interação da droga com o receptor ou uma ligação química entre eles. Os tipos de ligações mais frequentes são a ligação covalente, a ligação iônica, as pontes de hidrogênio e as forças de Van der Waals. A interação entre droga e receptor dá-se a partir da divisão dos fármacos basicamente em duas classes gerais: a dos agonistas e a dos antagonistas. Os agonistas favorecem a conformação ativa dos fármacos, já os antagonistas impedem a ativação do receptor pelo agonista.

A maioria dos fármacos tem sua ação dependente da ligação a receptores, enzimas ou a ácidos nucléicos. São os receptores que, por sua vez, asseguram que a resposta celular específica ocorra. Com base na estrutura molecular dos receptores, podemos distinguí-los em quatro superfamílias, que são a dos canais iônicos, receptores acoplados à proteína G, receptores ligados à quinase e os receptores nucleares.

A exposição repetida e contínua de uma substância pode levar a uma redução dos seus efeitos, o que é denominado de taquifilaxia, podendo

também ser chamada de tolerância, refratariedade ou resistência. A compreensão da função dos receptores também revela a existência de vários tipos de doenças ligadas diretamente à disfunção dos receptores, como a miastenia gravis, as miocardiopatias, hipertensão grave, entre outras.

Espera-se que o presente trabalho possa contribuir para a atualização dos estudos sobre os receptores farmacológicos e que sirva também como fonte de pesquisa para futuros trabalhos que envolverem essa questão.

7 REFERÊNCIAS

CARVALHO, Wilson Andrade et al. **Artigo de revisão: biologia molecular dos receptores farmacológicos e seus sistemas efetores de interesse em anesthesiologia**. Revis. Bras. de Anest. Vol. 47 : N° 2, Março - Abril, 1997.

Disponível em: <<http://www.rbaonline.com.br/files/rba/mar97152.pdf>>. Acesso em: maio de 2011.

CORBETT, C. Edward. **Farmacodinâmica**. 6º Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982.

FRANZOTTI, E. Maria. **Identificação de agonistas e antagonistas de receptores nucleares em extratos de plantas medicinais**. Brasília: UNB, 2006, 109 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2006. Disponível em: <<http://repositorio.bce.unb.br/bitstream/10482/4645/1/tese.pdf>>. Acesso em: 01 mai. 2011.

FUCHS, Flávio Danini et al. **Farmacologia Clínica**. 3º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

GOODMAN E GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006.

GOLAN, David E. **Princípios da Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia básica e clínica**. 10^o ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.

KÖCHE, José Carlos. **Fundamentos de metodologia científica: teoria da ciência e prática da pesquisa**. 14. ed. rev. e ampl. Petrópolis: Vozes, 1997.

MALHEIROS, Márcia Rita Trindade Leite. **Pesquisa na Graduação**. Disponível em:

<[www.profwillian.com/diversos/download/prof/marciarita/Pesquisa na Graduacao.pdf](http://www.profwillian.com/diversos/download/prof/marciarita/Pesquisa_na_Graduacao.pdf)>. Acesso em: 27/04/2011.

MANUAL MERCK. **Saúde para a família: seletividade da ação dos medicamentos**. Disponível em:

<http://mmspf.msdonline.com.br/pacientes/manual_merck/secao_02/cap_007.html>. Acesso em: maio de 2011.

MORITZ, Raquel Duarte et al. **Mecanismo de ação das drogas**. Disponível em: <<http://vsites.unb.br/fs/farmol/pesquisa.htm>>. Acesso em: maio de 2011.

PAGE, C; CURTIS, M; SURTER, M; WALKER, M; HOFFMAN, B. **Farmacologia Integrada**. São Paulo: Manole, 1999.

PORTAL EDUCAÇÃO. **Curso de farmacologia básica on-line**. Disponível em: <www.portaleducacao.com.br>. Acesso em 01/05/2011.

RAFFA, Robert B. A. Et al. **Atlas de farmacologia de Netter**. Porto Alegre: Artmed, 2006.

RANG, H. P. **Farmacologia**. 5^o ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

SCHWARTZ, Elisabeth F. Princípios da Farmacologia. Artigo disponível em <vsites.unb.br/ib/cfs/beth/principios.doc>. Acessado em mai. 2011.

SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 7^o ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SPILLER, Fernando. **Alvos das drogas: conceitos de agonista e antagonista, receptores, segundos mensageiros**. Biologia UFSC, abril de 2011. Disponível em: <www.lidi.ufsc.br/erspiller@ccb.ufsc.br>. Acesso em: 27/04/2011.

VOLPATO, Enilze de Souza Nogueira. **Pesquisa bibliográfica em ciências biomédicas**. J. Pneumologia [online]. 2000, vol.26, n.2, pp. 77-80.