

FUNDAMENTOS DE FARMACODINÂMICA E VIAS MOLECULARES DE AÇÃO: UMA ABORDAGEM INTEGRATIVA

Veruschka Rocha Medeiros Andreolla¹

Priscila Santana Lourenço²

Thiago Pimentel Rozostolato²

Lucas Rodrigues de Lima²

Matheus Pereira de Oliveira²

Maria Luiza Soares da Rocha Oliveira²

Adriano Carlos Soares³

professoradrianosoares@gmail.com

ÁREA DO CONHECIMENTO: Ciências da Saúde

RESUMO

Este artigo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os fundamentos da farmacodinâmica, com ênfase nas vias moleculares de ação dos fármacos, nos tipos de receptores e em sua aplicação clínica, especialmente no contexto de interações medicamentosas. A metodologia adotada consistiu em uma revisão integrativa de publicações entre 2018 e 2025. Os critérios de seleção incluíram relevância acadêmica, revisão por pares e aplicabilidade clínica. O material foi analisado com base na integração entre conceitos teóricos e exemplos práticos. Os principais achados envolvem a classificação funcional dos receptores farmacológicos (ionotrópicos, metabotrópicos e nucleares), os mecanismos de sinalização mediados por proteínas G e segundos mensageiros (como cAMP, IP₃ e DAG), além da importância dos conceitos de potência, eficácia, afinidade e seletividade. Um exemplo clínico relevante abordado é a interação entre claritromicina e midazolam, que resulta em sedação excessiva devido à inibição do metabolismo hepático pela enzima CYP3A4. Conclui-se que o domínio dos fundamentos farmacodinâmicos é crucial para a prática clínica segura, permitindo prever respostas terapêuticas, evitar eventos adversos e personalizar tratamentos. A integração entre conhecimento teórico e aplicação prática fortalece a formação de profissionais mais conscientes dos riscos e benefícios associados à farmacoterapia moderna.

PALAVRAS-CHAVE: farmacológicos; medicamentosas; mensageiros; prescrição; receptores.

¹ Pós doutorado e doutorado em Produção Vegetal, UFPR, Curitiba, PR; Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário Vértice - Univértix, Matipó - MG

² Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro Universitário Vértice - Univértix, Matipó – MG.

³ Cirurgião Dentista (UNIVÉRTIX); Farmacêutico Bioquímico (UFOP); Doutor em Bioquímica Aplicada (Biotecnologia) (UFV); Professor dos cursos de Farmácia, Psicologia, Enfermagem, Biomedicina, Medicina e Odontologia do Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX.

1 INTRODUÇÃO

A farmacodinâmica é definida como o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos sobre o organismo, bem como os mecanismos moleculares envolvidos na geração desses efeitos (Katzung *et al.*, 2022). Em contraste com a farmacocinética - que se ocupa da absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos - a farmacodinâmica busca responder à questão central: “O que o fármaco faz ao organismo?” (Rang & Dale, 2016). Essa distinção conceitual é essencial, pois permite compreender de forma sistematizada como os fármacos interagem com seus alvos moleculares, tais como receptores, enzimas e canais iônicos, resultando em respostas celulares terapêuticas ou adversas (Katzung *et al.*, 2022; Rang & Dale, 2016).

Nas últimas décadas, os avanços nas áreas de biologia molecular, bioquímica e tecnologia de imagem celular têm possibilitado um entendimento mais refinado dos mecanismos de ação dos fármacos em nível subcelular (Brunton *et al.*, 2018). Nesse contexto, os receptores farmacológicos emergem como elementos-chave, sendo estruturas proteicas especializadas capazes de reconhecer moléculas sinalizadoras e iniciar respostas intracelulares coordenadas (Levin; Hunyady, Baker *et al.*, 2021). A ativação desses receptores desencadeia vias específicas de transdução de sinal que modulam funções fisiológicas, muitas vezes através de segundos mensageiros confinados a compartimentos subcelulares, como demonstrado por Baudet *et al.* (2023), onde redes de mensageiros intracelulares distintas direcionaram respostas diferenciais à orientação axonal em neurônios. Esses achados reforçam que a eficácia terapêutica e a seletividade dos fármacos são influenciadas não apenas pela afinidade com seus alvos, mas também pela arquitetura espacial das rotas de sinalização celular.

A classificação dos receptores em quatro grandes tipos - canais iônicos regulados por ligantes, receptores acoplados às proteínas G (GPCRs), receptores ligados a quinases e receptores nucleares - permite compreender a diversidade funcional dos fármacos e a complexidade das vias moleculares envolvidas (Brunton *et al.*, 2018; Goodman & Gilman, 2018).

A compreensão das relações dose-resposta depende fortemente da afinidade do fármaco por seu receptor e da sua eficácia, parâmetros que, juntos, definem sua

potência (EC_{50}). A seletividade, por sua vez, decorre da diferença de afinidade entre os receptores terapêuticos desejados e os receptores não desejados, chamados de off-target, cuja ativação indesejada pode causar efeitos adversos. Assim, a seletividade é crucial para minimizar reações colaterais e ampliar a margem terapêutica. Ligantes que apresentam alta afinidade e eficácia no receptor-alvo, mas que ativam minimamente os receptores off-target, oferecem uma janela terapêutica mais ampla e maior segurança clínica. Por isso, a interpretação integrada desses conceitos é essencial para prever não apenas a eficácia e a toxicidade, mas também as potenciais interações medicamentosas (Farinde; Vivian, 2025; Higham; Colquhoun, 2024).

A farmacodinâmica analisa como os fármacos interagem com seus receptores, influenciando potência, eficácia e seletividade, aspectos fundamentais para compreender a ação terapêutica e possíveis interações medicamentosas (Currie, 2018).

As interações medicamentosas podem causar danos devido ao aumento do efeito do medicamento, levando à toxicidade ou diminuição do efeito do medicamento, levando à falha terapêutica (Currie, 2018). Por exemplo, a claritromicina, um antibiótico macrolídeo amplamente utilizado, é um substrato e um potente inibidor baseado no mecanismo do citocromo P450 (CYP3A4). Administrada concomitantemente, a claritromicina causa interações medicamentosas (DDI) com o midazolam, um benzodiazepínico substrato CYP3A4 (Quinney *et al.*, 2008; Moj *et al.*, 2017).

Embora os princípios fundamentais da farmacodinâmica sejam amplamente estabelecidos, os avanços recentes em farmacogenética, sinalização intracelular e sistemas informatizados de prescrição têm trazido novos desafios e oportunidades à prática clínica (Syrowatka *et al.*, 2024).

Diante desse cenário, este artigo propõe uma revisão integrativa dos fundamentos da farmacodinâmica e das principais vias moleculares envolvidas na ação dos fármacos, com enfoque especial nos tipos de receptores, cascatas de sinalização intracelular e aplicação prática no manejo de interações medicamentosas. Através de uma abordagem que une a base teórica à relevância clínica, busca-se contribuir para a formação de profissionais da saúde mais conscientes e tecnicamente preparados para uma prescrição racional e segura.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A classificação dos receptores em diferentes tipos — ionotrópicos, metabotrópicos (acoplados à proteína G) e nucleares — permite entender não apenas os mecanismos de ação dos fármacos, mas também sua seletividade, intensidade e duração de resposta (Katzung *et al.*, 2022; Brunton *et al.*, 2018). Essas diferenças fundamentais entre os tipos de receptores estão sintetizadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Comparação entre tipos de receptores farmacológicos

Tipo de Receptor	Localização	Ligantes típicos	Tempo de Resposta	Mecanismo de Ação	Exemplo clínico
Ionotrópico	Membrana plasmática	Neurotransmissores (ex.: ACh)	Milissegundos	Abertura direta de canais iônicos	Receptores nicotínicos – relaxamento muscular
Metabotrópico	Membrana plasmática	Hormônios, neurotransmissores	Segundos a minutos	Ativação de proteínas G e segundos mensageiros	Receptores β-adrenérgicos – broncodilatação
Nuclear	Núcleo ou citoplasma	Hormônios lipossolúveis	Horas a dias	Modulação da transcrição gênica	Receptores de esteroides – terapia hormonal

Fonte: os autores.

Receptores ionotrópicos atuam como canais iônicos regulados por ligantes, possibilitando a passagem imediata de íons como Na⁺, K⁺ ou Cl⁻ após a ativação por um neurotransmissor ou fármaco. Essa resposta é extremamente rápida (em milissegundos), sendo comum em sinapses neurais, como no caso dos receptores nicotínicos de acetilcolina (Goodman & Gilman, 2018).

O receptor de acetilcolina nicotínico e o receptor de ácido-aminobutírico (GABA) são bons exemplos de receptores com ligantes, cuja ativação permite que o influxo de Cl⁻ produza hiperpolarização da membrana e redução da transmissão central. O canal de sódio ligado à tensão é outro receptor de drogas importante, além dos canais iônicos dependentes de ligantes para várias classes de medicamentos, por exemplo, anestésicos locais. O receptor é feito de múltiplas subunidades que se unem para formar um poro aquoso através do qual não apenas os íons Na⁺ fluem. A ligação da acetilcolina abre o poro, permitindo que o influxo de Na⁺ produza uma despolarização, ou seja, a acetilcolina estimula o receptor nicotínico, o que resulta no

influxo de sódio, geração de um potencial de ação e ativação da contração do músculo esquelético (Salahudeen; Nishtala, 2017).

Por sua vez, os receptores metabotrópicos — ou acoplados à proteína G (GPCRs) — iniciam cascatas de sinalização ao ativar enzimas efetoras e segundos mensageiros intracelulares, como cAMP, IP3 e DAG. Esse tipo de sinalização é mais lenta (segundos a minutos), mas amplificada e modulada por diversas vias (Baker *et al.*, 2021; Levin; Hunyady; Von Zastrow, 2021).

Esses receptores inserem-se na membrana citoplasmática através de um feixe de 7 hélices transmembrana. A ligação do ligante se dá numa fenda da porção extracelular do feixe ou num domínio globular da porção N-aminoterminal. A proteína G liga-se à face citoplasmática do receptor. Geralmente, a proteína G ativada tem capacidade de modificar a atividade de enzimas como a adenilil-ciclase ou de canais iônicos de Ca^{+2} ou K^{+} . Por conseguinte, a ativação de outras enzimas, por exemplo proteína-quinase, resulta num efeito cascata que amplifica o sinal. Os receptores acoplados à proteína G constituem uma grande classe de receptores para transmissores lentos e hormônios, podendo ser representados tipicamente pelos receptores beta-adrenérgicos. A ligação de adrenalina ou noradrenalina (ligantes endógenos) ao receptor beta-adrenérgico ativa a proteína Gs, esta por sua vez ativa a enzima adenilil-ciclase que catalisa, a partir do ATP, a síntese de 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), que atua como segundo mensageiro (Delucia, 2012).

Por fim, os chamados receptores nucleares localizam-se no citoplasma ou diretamente no núcleo celular e funcionam como fatores de transcrição, sendo ativados por substâncias lipofílicas. Sua ativação resulta na modulação da expressão gênica, um processo mais lento (horas a dias), porém associado a efeitos fisiológicos prolongados (Brunton *et al.*, 2018; Goodman & Gilman, 2018).

Os receptores nucleares (RNs) que modulam a expressão de diferentes genes envolvidos na diferenciação, apoptose, crescimento e metabolismo, entre outros. A expressão dos RNs é dependente do tipo de tecido e contexto celular, e a desregulação de sua expressão está envolvida em várias doenças como câncer, distúrbios cardiovasculares e diabetes. Foram identificados 48 membros que compõem uma superfamília de RNs que transduzem sinais de ligantes específicos de natureza lipofílica, como os hormônios esteróides, tireoidianos e ácidos graxos ou

ligantes não naturais, como os medicamentos tiazolidinedionas (Ortega-Domínguez; Herrera-Ramírez; Tecalco-Cruz, 2015).

Diferenças na estrutura e na sequência dos receptores acoplados à proteína G (G protein coupled receptor, GPCR) possivelmente contribuem para diferenças no reconhecimento de um ligante e no acoplamento específico a uma determinada proteína G. Os GPCR são as primeiras estruturas envolvidas na transdução celular. Logo após a interação do primeiro mensageiro com o GPCR, são vistas mudanças conformacionais na estrutura deste último, iniciando o ciclo de atividade da proteína G (Moura; Vidal, 2011).

Os receptores metabotrópicos, como os receptores acoplados à proteína G (GPCRs), quando ativados por um agonista, sofrem alteração conformacional que promove a troca de GDP por GTP na subunidade α da proteína G heterotrimérica, resultando em sua dissociação das subunidades β e γ , como descrito em obras de referência da farmacologia moderna (Brunton *et al.*, 2018; Goodman & Gilman, 2018). Uma vez ativada, a subunidade α ou o dímero $\beta\gamma$ pode interagir com diferentes efetores intracelulares, como a adenilato ciclase ou a fosfolipase C, iniciando a produção de segundos mensageiros. Os segundos mensageiros são pequenas moléculas intracelulares que amplificam e propagam o sinal químico, permitindo uma resposta coordenada e diversificada dentro da célula (Katzung *et al.*, 2022).

Entre os principais segundos mensageiros destacam-se o AMP cíclico (cAMP), o inositol trifosfato (IP3) e o diacilglicerol (DAG). O cAMP é produzido a partir do ATP pela ação da enzima adenilato ciclase e atua ativando a proteína quinase A (PKA), que fosforila proteínas-alvo envolvidas na regulação metabólica, na expressão gênica e na contratilidade celular. O IP3, por sua vez, é gerado pela ação da fosfolipase C sobre o fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP2) e promove a liberação de íons cálcio (Ca^{2+}) do retículo endoplasmático para o citosol. Já o DAG, também derivado do PIP2, atua na ativação da proteína quinase C (PKC), modulando funções celulares como a proliferação e a secreção (Baker *et al.*, 2021). O sistema de segundos mensageiros permite que uma única ligação receptor-ligante gere múltiplos efeitos intracelulares, com amplificação e modulação da resposta celular. Essa compartimentalização e especificidade funcional, conforme demonstrado por Baudet *et al.* (2023), pode ser determinada pela localização subcelular dos componentes da via de sinalização,

garantindo precisão fisiológica mesmo em sistemas com grande redundância de receptores e ligantes.

Além disso, a sinalização por proteínas G e segundos mensageiros é altamente regulada por mecanismos como dessensibilização por fosforilação de receptores, internalização mediada por arrestinas e degradação enzimática de mensageiros intracelulares, o que assegura a homeostase e evita respostas excessivas ou prolongadas (Levin; Hunyady; Von Zastrow, 2021).

A relação entre a dose administrada e a resposta biológica constitui um dos pilares centrais da farmacodinâmica e, embora curvas dose-resposta sigmóides sejam amplamente empregadas na prática clínica e experimental, sua interpretação exige cautela. A variabilidade interindividual pode alterar significativamente esse relacionamento, sendo influenciada por fatores como densidade e afinidade de receptores, polimorfismos genéticos, estado fisiopatológico, interações medicamentosas e características ambientais do paciente (Levy, 1998; Lin, 2007).

As curvas dose-resposta podem ser representadas de duas formas principais: gradual (ou contínua) e quantal (ou tudo-ou-nada). Na forma gradual, avaliam-se os efeitos proporcionais a diferentes concentrações do fármaco em um sistema biológico, como tecidos isolados ou organismos inteiros, permitindo a determinação de parâmetros como o E_{max} , que corresponde ao efeito máximo que o fármaco é capaz de produzir, e a EC_{50} , definida como a concentração necessária para atingir 50% desse efeito máximo, sendo diretamente relacionada à potência do fármaco (Katzung *et al.*, 2022; Brunton *et al.*, 2018).

Já a representação quantal é utilizada para avaliar a frequência com que um efeito específico ocorre em uma população, como a proporção de pacientes que alcançam analgesia com uma dose fixa. As curvas de dose-resposta quantais, nesse sentido, avaliam a presença ou ausência de resposta em uma população, permitindo estimar doses como ED_{50} (dose eficaz para 50% da população), TD_{50} (dose tóxica para 50%) e LD_{50} (dose letal para 50%). Ambas as representações são fundamentais para o estabelecimento da segurança e da efetividade dos fármacos em diferentes contextos clínicos (Rose; Golan, 2015).

A magnitude do efeito de um fármaco depende da sua concentração no local do receptor, que por sua vez é determinada pela dose de fármaco administrada e por fatores característicos do fármaco, como a taxa de absorção, a sua distribuição e o

seu metabolismo. O efeito de um fármaco é mais facilmente analisado traçando o gráfico da resposta versus a dose de fármaco. A eficácia corresponde à resposta máxima produzida por um fármaco. Depende do número de complexos fármaco-receptor formados e da eficiência com a qual o receptor ativado produz uma ação celular. A potência também denominada por concentração de dose efetiva é uma medida da quantidade de fármaco requerida para desencadear uma determinada resposta. Quanto menor a dose requerida para desencadear uma determinada resposta, mais potente será esse fármaco. A potência é expressa frequentemente como a dose de fármaco que origina 50% na resposta máxima, ED_{50} . Um fármaco com um ED_{50} baixo é mais potente que um fármaco com um ED_{50} elevado (Paiva; Duarte, 2011).

Embora os parâmetros potência e eficácia de um fármaco sejam bem definidos em modelos farmacodinâmicos, sua interpretação isolada pode induzir a práticas clínicas inadequadas, pois fármacos altamente potentes, como o fentanil — com EC_{50} muito menor que a morfina — requerem doses baixas para obter analgesia, mas apresentam risco elevado de toxicidade e depressão respiratória grave. Isso evidencia que potência elevada não implica necessariamente maior eficácia terapêutica ou segurança clínica (Statpearls, 2022; Kelly, 2023).

Afinidade é uma medida de quão avidamente uma droga se liga a um receptor. No laboratório, a afinidade pode ser medida como a concentração de um medicamento que ocupa 50% dos receptores disponíveis (Cross; Plunkett, 2014).

Especificidade é a medida da capacidade de um receptor de responder a um único ligante. A baixa especificidade geralmente resulta em respostas fisiológicas não direcionadas ou pretendidas pela droga; os efeitos colaterais são um bom exemplo. A seletividade define a capacidade do receptor de distinguir entre drogas e tem as mesmas implicações que a especificidade; de fato, os termos são frequentemente usados de forma intercambiável (Currie, 2018).

Contribuições recentes em farmacologia molecular, como o conceito de agonismo enviesado (biased agonism), demonstram que um mesmo receptor pode ativar vias intracelulares distintas a depender do ligante, com diferentes perfis terapêuticos e de segurança (Baker & Hill, 2021). Essa descoberta desafia o modelo tradicional de receptor como unidade funcional única e reforça a necessidade de abordagens terapêuticas mais direcionadas.

As interações farmacodinâmicas ocorrem quando dois ou mais fármacos atuam sobre o mesmo receptor, enzima ou sistema fisiológico, resultando em efeitos sinérgicos, aditivos ou antagônicos. Ao contrário das interações farmacocinéticas, essas não envolvem alterações na concentração plasmática dos fármacos, mas sim modificações na resposta biológica resultante da combinação. Um exemplo clássico de sinergismo é a associação entre benzodiazepínicos e opioides, que, embora atuem em receptores diferentes (GABA-A e μ -opioide, respectivamente), convergem para efeitos potencializadores no sistema nervoso central, aumentando o risco de depressão respiratória e sedação profunda. Por outro lado, interações antagonistas podem ocorrer, por exemplo, entre AINES e anti-hipertensivos, onde a inibição da prostaglandina pelos AINES reduz a eficácia de inibidores da ECA ou diuréticos (Goldoni; Johansson, 2007; Niu *et al.*, 2019).

A associação entre benzodiazepínicos e álcool representa um exemplo clássico de interação farmacodinâmica sinérgica, capaz de intensificar os efeitos sedativos e suprimir a atividade respiratória, mesmo em doses terapêuticas, resultando em risco aumentado de depressão respiratória, coma e morte. A combinação desses sedativos é considerada especialmente perigosa em termos de morbimortalidade (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism — NIAAA, 2025).

As interações farmacocinéticas medicamentos (DDIs) ocorrem quando um medicamento altera a absorção, transporte, distribuição, metabolismo ou excreção de um agente coadministrado. A ocorrência de DDIs farmacocinéticos pode resultar no aumento ou diminuição das concentrações de medicamentos, o que pode afetar significativamente a eficácia e a segurança de um ou ambos os medicamentos em pacientes (Peng *et al.*, 2021; Rain *et al.*, 2024).

Um exemplo amplamente documentado é a interação entre claritromicina e midazolam. A claritromicina é um inibidor potente da enzima CYP3A4, responsável pelo metabolismo hepático do midazolam. Quando administrados em conjunto, a claritromicina reduz significativamente o metabolismo do midazolam, levando à sua acumulação no organismo e à intensificação de seus efeitos sedativos. Tal interação pode provocar sedação excessiva, confusão mental e até depressão respiratória, exigindo ajustes de dose ou substituição por alternativas terapêuticas mais seguras (Yeates *et al.*, 1996; Gorski *et al.*, 1998; Goodman & Gilman, 2018).

Distinguir entre interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas é essencial para decisões clínicas embasadas, especialmente em contextos de polifarmácia e comorbidades (Peng *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2023).

3. METODOLOGIA

Este estudo adotou o formato de revisão integrativa de literatura, com o objetivo de sintetizar os principais fundamentos da farmacodinâmica e das vias moleculares de ação dos fármacos, além de discutir sua aplicabilidade clínica, especialmente no contexto das interações medicamentosas. A revisão integrativa foi escolhida por permitir a combinação de dados teóricos e práticos provenientes de diferentes tipos de estudos e fontes acadêmicas, proporcionando uma visão abrangente e crítica do tema. Esse tipo de revisão é um método que permite a identificação, análise e síntese do conhecimento científico disponível sobre um determinado fenômeno, incorporando estudos com diferentes delineamentos metodológicos – qualitativos, quantitativos e teóricos – com o intuito de apoiar a prática baseada em evidências e indicar lacunas na produção científica (Mendes; Silveira; Galvão, 2008; Souza; Silva; Carvalho, 2010).

A pesquisa bibliográfica foi conduzida entre março e maio de 2025, com foco em publicações datadas de 2018 a 2025. Foram consultadas fontes diversificadas, incluindo obras clássicas da farmacologia, como *Goodman & Gilman*, *Brunton et al.*, *Katzung et al.* e *Rang & Dale*, bem como periódicos científicos indexados de alto impacto, como *Nature Communications*, *Trends in Pharmacological Sciences*, *Pharmacological Reviews* e *Frontiers in Pharmacology*. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO, utilizando descritores relacionados à farmacodinâmica e mecanismos moleculares de ação dos fármacos. Foram empregados termos combinados por operadores booleanos, como: “Pharmacodynamics” AND “molecular mechanisms”, “Drug interactions” AND “receptors”, “G protein-coupled receptors” OR “ion channels” e “Clinical pharmacology” AND “signal transduction”. Para garantir a relevância e atualidade dos conteúdos, aplicaram-se filtros de publicação entre os anos de 2018 e 2025, idiomas português e inglês, revisão por pares e disponibilidade em texto completo. A seleção dos materiais foi realizada de forma independente por mais de um autor, com base na análise dos títulos, resumos e, posteriormente, do texto completo, assegurando a aderência aos objetivos do estudo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A farmacodinâmica desempenha um papel fundamental no processo decisório terapêutico, ao possibilitar a compreensão das interações entre os fármacos e seus alvos biológicos, bem como os efeitos fisiológicos decorrentes (Katzung *et al.*, 2022). Esse conhecimento é indispensável para a seleção racional de medicamentos, ajuste de doses, definição de esquemas terapêuticos e prevenção de reações adversas (Brunton *et al.*, 2018). Além disso, compreender propriedades como afinidade, seletividade e eficácia permite ajustar o tratamento às necessidades específicas de grupos sensíveis, como idosos, pessoas com múltiplas doenças crônicas ou em uso de várias medicações simultâneas (Rang & Dale, 2016).

Além disso, as variações na farmacodinâmica entre diferentes grupos populacionais devem ser consideradas na prática clínica. Idosos, por exemplo, frequentemente apresentam alterações na densidade e na sensibilidade de receptores, o que pode modificar a resposta terapêutica e aumentar o risco de reações adversas mesmo com doses convencionais (Katzung *et al.*, 2022). Em pacientes hepatopatas, a regulação de receptores e vias de transdução de sinal também pode ser comprometida, afetando a eficácia de fármacos metabolizados no fígado (Goodman & Gilman, 2018). O mesmo se aplica a gestantes, cujo ambiente hormonal altera a expressão gênica de receptores nucleares, exigindo cuidado redobrado na prescrição. Portanto, a compreensão dos fundamentos farmacodinâmicos é essencial para individualizar tratamentos com segurança nessas populações.

Um exemplo clínico amplamente reconhecido pela literatura médica é a interação entre a claritromicina, antibiótico do grupo dos macrolídeos, e o midazolam, benzodiazepínico com metabolismo hepático intenso. Esse antibiótico atua como um potente inibidor da enzima CYP3A4, presente no fígado e no intestino, e essencial para o metabolismo de diversos fármacos (Goodman & Gilman, 2018). Quando ambos os medicamentos são administrados simultaneamente, ocorre uma redução significativa na depuração do midazolam, levando ao acúmulo sistêmico da droga (Brunton *et al.*, 2018).

Clinicamente, a principal consequência dessa interação é o aumento dos efeitos sedativos do midazolam. A inibição de seu metabolismo leva à elevação dos níveis plasmáticos, prolongamento da meia-vida e intensificação da ação depressora

sobre o sistema nervoso central (Katzung *et al.*, 2022). Isso eleva o risco de sonolência profunda, confusão mental, depressão respiratória e até eventos fatais, principalmente em pacientes frágeis ou com função hepática comprometida (Goodman & Gilman, 2018; Rang & Dale, 2016).

Para evitar tais complicações, é essencial adotar estratégias de prevenção e manejo clínico. Uma das abordagens mais eficazes é a substituição do midazolam por alternativas com menor risco de interação, como o lorazepam, que não é metabolizado pela CYP3A4 e apresenta um perfil farmacocinético mais previsível (Goodman & Gilman, 2018). Recomenda-se também o monitoramento terapêutico de medicamentos (TDM), aliado à revisão criteriosa das prescrições, como medidas fundamentais para a segurança do paciente (Brunton *et al.*, 2018).

A adoção de ferramentas digitais, como sistemas informatizados de prescrição assistida e suporte à decisão clínica (*Clinical Decision Support Systems - CDSS*), tem se mostrado eficaz na prevenção de erros de medicação, sobretudo em ambientes hospitalares de alta complexidade (Syrowatka *et al.*, 2024). Além disso, o monitoramento terapêutico de fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring - TDM*) vem sendo cada vez mais integrado a plataformas digitais de prontuário eletrônico, possibilitando ajustes personalizados de dose com base em dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos do paciente. Diretrizes recentes reforçam a incorporação de CDSS baseados em inteligência artificial como recurso promissor na prescrição segura e personalizada.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo destaca a importância do domínio da farmacodinâmica, especialmente das vias moleculares de ação dos fármacos e dos tipos de receptores para uma prática clínica segura e personalizada. A compreensão dos mecanismos de sinalização intracelular e das interações medicamentosas, como no caso claritromicina–midazolam, reforça a necessidade de integrar conhecimento teórico à prática médica, com apoio de ferramentas tecnológicas. Os achados apontam para a relevância de pesquisas futuras que explorem o uso clínico de tecnologias baseadas em farmacodinâmica, o impacto do ensino continuado e a influência da farmacogenética na resposta terapêutica. A articulação entre ciência básica, clínica e inovação tecnológica é essencial para avanços em terapias mais seguras e eficazes.

6. REFERÊNCIAS

BAKER, J. G.; HILL, S. J. Novel insights into GPCR trafficking and signaling. **Trends in Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 42, n. 1, p. 56–68, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.11.003>. Acesso em: 7 jun. 2025.

BAUDET, S.; ZAGAR, Y.; ROCHE, F.; GOMEZ-BRAVO, C.; COUVET, S.; BÉCRET, J.; BELLE, M.; VOUGNY, J.; UTHAYASUTHAN, S.; ROS, O.; NICOL, X. Subcellular second messenger networks drive distinct repellent-induced axon behaviors. **Nature Communications**, [s.l.], v. 14, n. 3809, p. 1–17, 2023. DOI: 10.1038/s41467-023-39516-z. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-39516-z>. Acesso em: 7 jun. 2025.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018. 1 799 p. ISBN 978-85-80556-147-8.

CROSS, M. E.; PLUNKETT, E. V. E. Afinidade, eficácia e potência. In: CROSS, M. E.; PLUNKETT, E. V. E. Física, farmacologia e fisiologia para anestesistas: conceitos-chave para o FRCA. Cambridge: Cambridge University Press, 2014. p. 160–163.

CURRIE, G. M. Pharmacology, part 1: Introduction to pharmacology and pharmacodynamics. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, Baltimore, v. 46, n. 2, p. 81-86, jun. 2018. DOI: 10.2967/jnmt.117.199588. Disponível em: <https://tech.snmjournals.org/content/46/2/81>. Acesso em: 27 jul. 2025.

DE MOURA, P. R.; VIDAL, F. A. P. Transdução de sinais: uma revisão sobre proteína G. **Scientia Medica**, v. 21, n. 1, p. 4, 2011. GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018. FARINDE, A.; VIVIAN, E. M. Dose-response relationships: potência, eficácia e seletividade em farmacodinâmica clínica. MSD Manuals – Clinical Pharmacology, revisão jun. 2025. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacodynamics/dose-response-relationships>. Acesso em: 27 jul. 2025.

GOLDONI, M.; JOHANSSON, E. Towards a mechanism-based analysis of pharmacodynamic drug–drug interactions. *Toxicology*, [s.l.], v. 243, n. 2–3, p. 187–197, jul. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.11.047>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X07007799>. Acesso em: 27 jul. 2025.

GORSKI, J. C.; JONES, D. R.; HAEHNER-DANIELS, B. D.; HAMMAN, M. A.; O'MARA, E. M. Jr.; HALL, S. D. Contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, [S. l.], v. 64, n. 2, p. 133–143, ago. 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9728893>. Acesso em: 27 jul. 2025. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(98\)90146-1](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(98)90146-1).

HIGHAM, J. P.; COLQUHOUN, D. The affinity-efficacy problem: an essential part of pharmacology education. arXiv, 21 fev. 2024. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/2402.14617>. Acesso em: 27 jul. 2025.

KATZUNG, B. G. *et al.* *Farmacologia básica e clínica*. 15. ed. Porto Alegre: AMGH, 2022.

KELLY, K. The anomalous pharmacology of fentanyl. *British Journal of Pharmacology*, Hoboken, v. 180, n. 1, p. 85–91, jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.15573>. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.15573>. Acesso em: 27 jul. 2025.

LEVIN, B. R.; HUNYADY, L.; VON ZASTROW, M. Mechanisms of selective GPCR localization and trafficking. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 42, n. 3, p. 204–216, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.11.003>. Acesso em: 7 jun. 2025.

LEVY, G. Predicting effective drug concentrations for individual patients: determinants of pharmacodynamic variability. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 34, n. 4, p. 323–333, abr. 1998. DOI: 10.2165/00003088-199834040-00005.

LIN, J. H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variability: a daunting challenge in drug therapy. *Current Drug Metabolism*, v. 8, n. 2, p. 109–136, fev. 2007. DOI: 10.2174/138920007779816002.

MOJ, D.; HANKE, N.; BRITZ, H. *et al.* Clarithromycin, midazolam, and digoxin: application of PBPK modeling to gain new insights into drug–drug interactions and co-medication regimens. *AAPS Journal*, New York, v. 19, n. 2, p. 298–312, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12248-016-0009-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12248-016-0009-9>. Acesso em: 27 jul. 2025.

NIAAA – National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol-Medication Interactions: Potentially Dangerous Mixes. NIAAA, [s.l.], mar. 2025. Disponível em: <https://www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities/core-resource-on-alcohol/alcohol-medication-interactions-potentially-dangerous-mixes>. Acesso em: 27 jul. 2025.

NIU, T. *et al.* Pharmacodynamic drug–drug interactions: mechanisms and clinical implications. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, [s.l.], v. 8, n. 12, p. 843–855, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.1434>. Disponível em: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.1434>. Acesso em: 27 jul. 2025.

ORTEGA-DOMÍNGUEZ, B.; HERRERA-RAMÍREZ, M.; TECALCO-CRUZ, A. C. Receptores nucleares: del núcleo al citoplasma. **TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas**, v. 18, n. 2, p. 131-143, 2015.

PAIVA, S.; DUARTE, S. A. F. *Farmacologia: exercícios teórico práticos*. 2011.

PENG, Y.; CHENG, Z.; XIE, F. Evaluation of pharmacokinetic drug–drug interactions: a review of the mechanisms, in vitro and in silico approaches. *Metabolites*, [s.l.], v. 11,

n. 2, art. 75, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo11020075>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-1989/11/2/75>. Acesso em: 27 jul. 2025.

QUINNEY, S. K.; HAEHNER, B. D.; RHOADES, M. B.; LIN, Z.; GORSKI, J. C.; HALL, S. D. Interação entre midazolam e claritromicina em idosos. *British Journal of Clinical Pharmacology*, Oxford, v. 65, n. 1, p. 98–109, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02970.x>. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2125.2007.02970.x>. Acesso em: 27 jul. 2025.

RAIN, R. A.; BADHAI, M.; REDDY, G. A. K.; BHATTACHARJEE, T.; NAYAK, S. P. S. Pharmacokinetic drug–drug interactions: a detailed systematic review. *National Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vadodara, v. 4, n. 2a, p. 916, 2024. DOI: <https://doi.org/10.22271/27889262.2024.v4.i2a.109>. Disponível em: <https://www.pharmajournal.net/article/109/4-2-3-916.pdf>. Acesso em: 27 jul. 2025.

RANG, H. P.; DALE, M. M. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/book/9788535287196/farmacologia>. Acesso em: 7 jun. 2025.

ROSE, H. S.; GOLAN, D. E. Farmacodinâmica. In: GOLAN, D. E. *Farmacologia: a base da terapêutica racional*. Florianópolis: Departamento de Anestesiologia da Universidade Federal de Santa Catarina, 2015. p. 18–27. Disponível em: <https://anestesiologia.paginas.ufsc.br/files/2015/02/Farmacodinamica-texto.pdf>. Acesso em: 27 jul. 2025.

SALAHUDEEN, M. S.; NISHTALA, P. S. An overview of pharmacodynamic modelling, ligand-binding approach and its application in clinical practice. *Saudi Pharmaceutical Journal*, Riyadh, v. 25, n. 2, p. 165–175, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.07.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016416300907>. Acesso em: 27 jul. 2025.

STATPEARLS. Pharmacodynamics. In: NCBI Bookshelf. [s.l.], nov. 2022. EC_{50} é definido como a concentração que produz metade do efeito máximo e E_{max} corresponde ao efeito máximo observável. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507791/>. Acesso em: 27 jul. 2025.

SUN, L.; MI, K.; HOU, Y.; WU, W.; WANG, T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug–drug interactions: research methods and applications. *Pharmacology & Therapeutics*, [s.l.], 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10456269/>. Acesso em: 27 jul. 2025.

SYROWATKA, A.; MOTALA, A.; LAWSON, E.; SHEKELLE, P. Computerized Clinical Decision Support to Prevent Medication Errors and Adverse Drug Events: Rapid Review. In: **Agency for Healthcare Research and Quality (US)**. *Making Healthcare Safer IV: A Continuous Updating of Patient Safety Harms and Practices* [Internet]. Rockville (MD): AHRQ; 2023 Jul–. Atualizado em: fev. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38381911/>. Acesso em: 7 jun. 2025. PMID: 38381911.

YEATES, R. A.; LAUFEN, H.; ZIMMERMANN, T.; SCHUMACHER, T. Interaction between midazolam and claritromycin: comparison with azithromycin. *International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Munique, v. 34, n. 9, p. 400-405, set. 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8880291>. Acesso em: 27 jul. 2025.