

Após solicitação via recurso apresentado na inscrição 71361, seguem os espelhos das questões 02, 07 e 08

QUESTÃO 02

1. A capacidade de absorção de um fármaco depende de seu grau de ionização e este depende do pKa da droga e do pH do meio. Na difusão simples as moléculas atravessam as membranas lipídicas na forma não-ionizada (NI). A distribuição da forma NI é função do pKa da droga e do pH do meio, sendo expressa pela equação de Henderson-Hasselbach, que para ácidos fracos – como é o caso do fenobarbital – pode ser expressa da seguinte forma: $pKa - pH = \log [NI] / [I]$. De acordo com essa equação em meio ácido, os ácidos fracos se ionizam menos; logo, haverá menos forma não-ionizada [NI] da droga; quanto menos forma NI maior a taxa de absorção.

2. Analisando a figura podemos observar que após a adição de CO₂ ao meio o pH do sangue diminui o que determina na sequência o aumento dos níveis plasmáticos de fenobarbital pois sendo um ácido fraco o fenobarbital possui elevado pKa (aproximadamente 7 a 37°C). Logo, o fenobarbital se ioniza pouco em meio ácido, ou seja, apresenta menos fração não-ionizada, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbach. Quando o pH se torna alcalino, pela adição de NaHCO₃, observe que os níveis plasmáticos de fenobarbital diminuem porque sendo um ácido fraco tende a se ionizar muito meio alcalino. Como para atravessar as membranas lipídicas as moléculas precisam estar na forma não-ionizada (NI), quanto mais moléculas na forma ionizada menor será esse movimento. Logo, o fenobarbital será melhor absorvido no pH ácido.

Referência:

HP Rang; MM Dale; JM Ritter; PK Moore. 5ª Edition – Pharmacology – Page 91-93.

QUESTÃO 07

O sistema renina-angiotensina-aldosterona desempenha um papel importante na regulação do volume sanguíneo, da função cardíaca e vascular e da pressão arterial. A renina é liberada pela células justaglomerulares no rim em resposta a estimulação simpática, hipotensão na artéria renal e diminuição do sódio nos túbulos distais. A enzima renina age sobre o angiotensinogênio para formar a angiotensina I, que por sua vez é convertida em angiotensina II (Ang II) sob a ação da enzima conversora da angiotensina (ECA). A Ang II estimula os receptores AT1 causando efeitos diversos: vasoconstrição sistêmica, ativa o sistema nervoso simpático, estimula diretamente a reabsorção do sódio, estimula a liberação de aldosterona que por sua vez aumenta a reabsorção do sódio, estimula a liberação do hormônio antidiurético, e causa hipertrofia do músculo liso vascular e do coração. Ao final, o aumento da Ang II na circulação sistêmica causa aumento do volume sanguíneo, da pressão venosa e da pressão arterial.

Os inibidores da ECA, como enalapril, captopril, benazepril, perindopril, ramipril, etc são fármacos usados no tratamento da hipertensão arterial pois a inibição da ECA induz diminuição da Ang II sistêmica causando diminuição da resistência vascular periférica, do volume sanguíneo, da pós-carga ventricular e da pressão arterial assim como inibição ou reversão do remodelamento cardíaco e vascular.

QUESTÃO 08

O candidato deverá desenvolver uma descrição suficientemente clara dos principais mecanismos de resistência aos beta-lactâmicos e sua associação com microorganismos patogênicos (conforme sugerido pelo enunciado, a problemática está ligada à emergência de patógenos beta-lactâmicos resistentes. Citações corretas de exemplos/cenários associativos serão bonificadas de acordo).

Embora exista uma grande variedade de mecanismos de resistência aos antibióticos beta-lactâmicos, a via mais importante é certamente o: I) **mecanismo enzimático por meio da produção de enzimas beta-lactamases que catalisam a hidrólise do anel beta-lactâmico**, e desta forma impossibilitam atividade antimicrobiana destes agentes, que é através da inibição da biossíntese de peptidoglicanos da parede celular da bactéria, cujo principal alvo são as proteínas receptoras (ou ligadores) da penicilina (PBPs ou PLPs), também chamadas de dd-transpeptidases. O mecanismo de resistência por beta-lactamases é particularmente mais eficaz em bactérias Gram-negativas devido ao posicionamento diferenciado da camada de peptidoglicano. As beta-lactamases apresentam diversas classes e desta forma seria relevante também o candidato informar que o grau de resistência da bactéria depende da quantidade de enzima produzida (disponibilidade/abundância), da habilidade dessa enzima em hidrolisar o antimicrobiano em questão (potência) e da velocidade com que o beta-lactâmico penetra pela membrana externa da bactéria (permeabilidade da membrana). Exemplos: Gram negativos produtores de β -lactamases de espectro estendido (ESBL). **[0.6 da nota]. Tecer comentários corretos sobre bactérias produtoras de ESBL e classes de antibióticos [bônus 0.2 na nota]**

Os outros mecanismos de resistência que devem ser mencionados são: **[0.4 da nota]**

II) **Incapacidade do antibiótico de se ligar à PBP/PLP através da Alteração da proteína alvo ou sítio de ação dos beta-lactâmicos**: Certas bactérias podem adquirir um gene que codifica um novo produto resistente ao antimicrobiano, substituindo o alvo original. No caso de beta lactâmicos, isto é particularmente relevante quando bactérias produzem uma versão modificada de proteínas receptoras da penicilina (PBP), também chamadas proteínas de ligação da penicilina (PLP), que conferem a elas resistência à ação dos β -lactâmicos, e que são suficientes para manter a integridade da parede celular durante o crescimento. Exemplo: *S. aureus* com gene *MecA*

III) Prevenção da interação entre o antibiótico e a PLP/PBP alvo através da **Permeabilidade Limitada da membrana**: mecanismo mediado por porinas na membrana celular externa de lipopolissacarídeo e que é responsável pela resistência intrínseca de bacilos Gram-negativos. As porinas estabelecem canais específicos pelos quais as substâncias podem passar para o espaço periplasmático e, em seguida, para o interior da célula, desta forma alterações seletivas podem restringir a ação de determinados antimicrobianos, tornando estes microorganismos resistentes. Exemplos: Gram negativos em geral, como *E. coli* e *P. aeruginosa*

IV) Prevenção da interação entre o antibiótico e a PLP/PBP alvo através da **Bomba de efluxo (eFluxo Ativo)**: O bombeamento ativo de antimicrobianos do meio intracelular para o extracelular produz resistência bacteriana a diversos antimicrobianos, como beta lactâmicos. Vários destes processos são codificados por plasmídeos e presentes em diversos gram negativos. Este é um mecanismo que embora relevante, tem sido menos estudado em relação aos beta-lactâmicos. Exemplos relatados: Gram negativos em geral como *K. pneumoniae*.