UDESC
UNIVERSIDADE
DO ESTADO DE
SANTA CATARINA

PROCESSO SELETIVO – 03/2021

Área de Conhecimento: Ciências Biológicas

PROVA ESCRITA – PADRÃO DE RESPOSTA

Questão 1:

Padrão de resposta: Os processos de oxidação de glicose, ácidos graxos e aminoácidos levam à produção de acetil-CoA que, no ciclo de Krebs, é totalmente oxidada a CO2. O ciclo de Krebs constitui, portanto, o estágio final e máximo de oxidação dos átomos de carbono que compõem carboidratos, lipídios e proteínas. A oxidação destes compostos é acompanhada da redução de grande quantidade das coenzimas NAD+ e FAD. Concomitantemente, há produção de 4 mols de ATP: 2 mols de saldo da glicólise e 2 mols produzidos no ciclo de Krebs (como ATP ou GTP). Do ponto de vista energético, verifica-se que, da energia total disponível na molécula de glicose, uma fração muito pequena leva à produção de ATP; a maior parte é conservada nas coenzimas reduzidas. Este fenômeno repete-se na oxidação de lipídios e aminoácidos: ao longo das reações de sua degradação, pouco ATP é sintetizado e muitas coenzimas são reduzidas. As coenzimas reduzidas devem ser reoxidadas por duas razões. Primeiramente, para que, voltando à forma oxidada, possam participar outra vez das vias de degradação dos nutrientes. Em segundo lugar, é a partir da oxidação destas coenzimas que a energia nelas conservada pode ser empregada pelas células para sintetizar ATP. As células aeróbias produzem a maior parte do seu ATP por oxidação das coenzimas pelo oxigênio (a chamada "respiração celular"), efetuada por uma cadeia de transporte de elétrons, também denominada de cadeia respiratória, à qual está intimamente associada a síntese de ATP. Esta síntese consiste na fosforilação do ADP (ADP + Pi → ATP) e, por utilizar a energia derivada da oxidação das coenzimas, é denominada fosforilação oxidativa. do ponto de vista meramente quantitativo, a energia liberada na oxidação de um mol de NADH permite a produção de cerca de sete mols de ATP, em condições padrão. Se a transferência de elétrons das coenzimas reduzidas fosse feita diretamente para o oxigênio, toda a energia do processo seria liberada como calor, inutilizável pelas células para promover os processos que requerem energia. A estratégia adotada pelas células consiste em:

1.transferir os elétrons das coenzimas para o oxigênio, não diretamente, mas em etapas;

2.transformar a energia contida nas coenzimas reduzidas em um gradiente de prótons que é utilizado para sintetizar ATP.

A formação do gradiente de prótons é acoplada às passagens intermediárias dos elétrons por

vários compostos, que constituem uma cadeia de transporte de elétrons. Para cumprir esta função, os compostos que formam a cadeia são organizados em membranas, de acordo com seus potenciais de redução: os elétrons partem da coenzima reduzida, que tem potencial de redução menor que os componentes da cadeia, e percorrem uma sequência de transportadores com potenciais de redução crescentes, até atingirem o oxigênio, que tem o maior potencial de redução. O transporte de elétrons é facilitado pelo fato de tais compostos estarem organizados em membranas, com posições definidas, de modo a situar cada componente entre aquele que lhe fornecerá elétrons e aquele ao qual seus elétrons serão doados. Ao mesmo tempo em que as passagens de elétrons se processam, forma-se um gradiente de prótons, ou seja, estabelece-se uma concentração de prótons diferente de cada lado da membrana onde ocorre o transporte de elétrons — os componentes da cadeia de transporte de elétrons atuam como bombas de prótons. É o aproveitamento da energia potencial contida no gradiente de prótons que torna possível a síntese de ATP. A oxidação das coenzimas reduzidas processa-se na membrana interna da mitocôndria, da qual fazem parte os componentes da cadeia de transporte de elétrons. A maior parte destes componentes se organiza em quatro complexos enzimáticos, designados I, II, III e IV, que atravessam a membrana interna. Cada complexo enzimático é constituído por diversas subunidades proteicas associadas a grupos prostéticos diferentes, como FMN, FAD, centros ferro-enxofre e grupos heme, ou a íons de cobre. Sem fazer parte de complexos, aparecem ainda dois componentes móveis da cadeia de transporte de elétrons: a coenzima Q (CoQ), que conecta os Complexos I e II ao Complexo III, e o citocromo c, que conecta o Complexo III ao Complexo IV. Nesse contexto, dois elétrons do NADH são transferidos para o Complexo I, do Complexo I para CoQ, depois para o Complexo III, citocromo c, Complexo IV e finalmente para o oxigênio. Elétrons presentes no succinato e em outros substratos têm uma entrada especial na cadeia de transporte de elétrons: são transferidos ao Complexo II e em seguida para CoQ; desta etapa em diante, seguem o caminho comum: Complexo III, citocromo c, Complexo IV e oxigênio. As transferências são possíveis porque todos os compostos presentes nos complexos, mais a CoQ e o citocromo c, podem apresentar-se nos estados reduzido e oxidado — ao receberem um elétron do componente anterior da cadeia, reduzem-se; transferindo o elétron para o componente seguinte, oxidam-se e estão aptos a receber elétrons novamente. As reações de oxidação-redução são efetivamente cumpridas pelos grupos prostéticos dos complexos enzimáticos e pelos transportadores móveis que constituem a cadeia respiratória. A flavina mononucleotídio (FMN), um grupo prostético do Complexo I, é um derivado da vitamina riboflavina, com estrutura semelhante à do FAD, e, como este, capaz de receber 2 prótons e 2 elétrons, passando à forma totalmente reduzida, FMNH2. A redução de FMN ocorre em duas etapas: ao receber 1 próton e 1 elétron, converte-se em uma semiquinona, um radical livre, que,

ao reagir com mais 1 próton e 1 elétron, origina FMNH2. As proteínas que contêm uma coenzima derivada da riboflavina (FAD ou FMN) são designadas flavoproteínas. Os centros ferro-enxofre (centros Fe-S), cofatores dos Complexos I, II e III, são formados de íons de ferro e de enxofre e estão associados à cadeia polipeptídica por ligação covalente a resíduos de cisteína. As proteínas que contêm centros desta natureza são chamadas proteínas ferro-enxofre (ou proteínas com ferro não hêmico, para indicar que o íon de ferro não faz parte de um grupo heme). Os centros Fe-S não recebem prótons; são transportadores de elétrons unicamente, recebidos e doados pelo íon de ferro, que se alterna entre os estados de oxidação Fe3+ e Fe2+. A ubiquinona ou coenzima Q (CoQ ou Q) representa uma família de quinonas que diferem pelo número de unidades isoprênicas presentes em sua cadeia lateral. A forma mais comum encontrada nos mamíferos apresenta 10 dessas unidades. As características hidrofóbicas da ubiquinona permitem sua mobilidade na fase lipídica da membrana, ao contrário dos outros componentes da cadeia de transporte de elétrons, que têm posições relativamente fixas na membrana mitocondrial, com exceção do citocromo c. A ubiquinona oxidada (Q) recebe 2 prótons e 2 elétrons, originando a forma reduzida, o ubiquinol (QH2). A redução, como no caso do FMN, ocorre via uma forma intermediária, que é um radical livre, a semiubiquinona, QH•. Os citocromos são proteínas transportadoras de elétrons, que contêm heme como grupo prostético. Em células de eucariotos, proteínas deste tipo fazem parte da membrana interna da mitocôndria, das membranas do retículo endoplasmático e da membrana tilacoide dos cloroplastos; em bactérias, localizam-se na membrana plasmática. Em todas essas membranas ocorre transporte de elétrons. O íon de ferro presente no grupo heme é responsável pela capacidade de transferência de elétrons destas proteínas. Os citocromos são classificados em a, b e c, segundo o espectro de absorção que apresentam. Naturalmente, cada citocromo é constituído por uma cadeia polipeptídica com uma sequência de aminoácidos que lhe é própria. Em relação ao Complexo I, ele oxida o NADH, reduz a coenzima Q e atua como uma bomba de prótons. O Complexo I, também chamado *NADH-ubiquinona oxirredutase*, é a primeira enzima da cadeia de transporte de elétrons de mitocôndrias da maioria dos eucariotos. Ela catalisa a transferência de dois elétrons do NADH à ubiquinona, acoplada à translocação de quatro prótons através da membrana interna da mitocôndria. Sua atuação responde por cerca de 40% da força próton-motriz gerada pela cadeia respiratória mitocondrial. O resultado da primeira reação catalisada pelo Complexo I é a oxidação do NADH e a entrada dos elétrons na membrana interna da mitocôndria, de onde só sairão para serem doados ao oxigênio, no final da cadeia. A redução de FMN implica a retirada de um próton da matriz. Continuando seu percurso, os elétrons do FMNH2 são transferidos para os centros Fe-S e depois para a coenzima Q. Novamente, são consumidos prótons da matriz para converter CoQ em CoQH2. Neste ponto,

deve ser ressaltado um fenômeno essencial do transporte de elétrons, que é a movimentação concomitante de prótons, adicionais àqueles utilizados para a redução dos cofatores. O Complexo I catalisa a primeira etapa da formação do gradiente de prótons: a transferência (exergônica) de elétrons do NADH à ubiquinona é acoplada à translocação (endergônica) de prótons através da membrana interna da mitocôndria para o espaço intermembranas. Admitindo-se que a estequiometria do processo seja de quatro prótons bombeados por dois elétrons transferidos (4H+/2e–), a reação catalisada pelo Complexo I pode ser resumida em:

NADH + H+ (matriz) + 4 H+ (matriz) + Q → NAD+ + 4 H+ (espaço intermembranas) + QH2

O Complexo I atua como uma bomba de prótons, movida pelas reações redox que ocorrem nos seus centros de oxidação-redução. Em relação ao Complexo II, ele oxida o succinato, transferindo seus elétrons também para a coenzima Q. O *Complexo II*, também denominado *succinato desidrogenase*, é uma enzima peculiar porque participa do ciclo de Krebs e faz parte da cadeia respiratória. Ela catalisa a oxidação de succinato a fumarato, com redução de FAD a FADH2. A oxidação do FADH2 ocorre acoplada à redução da coenzima Q e, por esta razão, a enzima é ainda chamada *succinato-ubiquinona oxirredutase*. A succinato desidrogenase representa um segundo ponto de entrada de elétrons na cadeia respiratória; a reação por ela catalisada é:

Succinato + CoQ → Fumarato + CoQH2

Os elétrons e os prótons do succinato são transferidos para o FAD, que se reduz a FADH2; os elétrons do FADH2 são doados à série de centros Fe-S. Como os centros Fe-S não recebem prótons, os prótons presentes no FADH2 são devolvidos à matriz mitocondrial. Os elétrons são finalmente recebidos por CoQ, que se liga a prótons da matriz e é reduzida a CoQH2. Como não há translocação de prótons através da membrana interna durante as transferências de elétrons no Complexo II, ele não contribui para a formação do gradiente de prótons. A coenzima Q constitui um ponto de convergência de elétrons, uma vez que ela recebe os elétrons provenientes dos complexos I e II. Existem outras vias de transferência de elétrons para a CoQ. Em todas estas vias, o substrato é oxidado por uma desidrogenase (uma flavoproteína), com redução de FAD a FADH2; os elétrons, depois de passarem por compostos intermediários, são entregues à CoQ. Em relação ao Complexo III transfere elétrons da coenzima Q para o citocromo *c* e bombeia prótons. O Complexo III, ou *citocromo bc1* ou *ubiquinona-citocromo c oxirredutase*, catalisa a transferência de elétrons da ubiquinona ao citocromo *c*, acompanhada de movimentação de prótons. O acoplamento do transporte de elétrons à translocação de prótons pelo Complexo III é explicado pelo chamado *ciclo Q*. Na reação de oxidação de QH2, seus elétrons seguem um caminho bifurcado: um elétron é transferido à proteína Fe-S e o outro, ao citocromo *b*. Como o centro Fe-S e o citocromo *b* recebem apenas elétrons, quando QH2 é

oxidada, dois prótons são liberados no espaço intermembranas e quando Q é reduzida, são retirados da matriz. A enzima apresenta dois sítios distintos para ligação da ubiquinona, incluídos no citocromo *b*: um próximo à superfície externa da membrana e outro no lado interno da membrana, razão pela qual são denominados sítio Qo (de ***o****utside*) e sítio Qi (de ***i****nside*). Para melhor exemplificar, primeiramente, QH2, alojada no sítio Qo, perde um elétron que segue a rota QH2 → Fe-S → c1 → c e o H+ é liberado no espaço intermembranas. A semiubiquinona resultante (QH•) entrega o seu elétron ao heme bL e, por extrusão do próton, converte-se na forma oxidada, Q, que migra para o sítio Qi. O elétron no heme bL percorre a molécula de citocromo b até o heme bH e, em seguida, reduz Q, então no sítio Qi. Q reage com um H+ da matriz, reconstituindo a semiubiquinona (QH•). Deste modo, a transferência de um dos elétrons de QH2 para o citocromo c resulta na extrusão de 2 H+ e no consumo de um H+ da matriz para formar QH•, no sítio Qi. Após isso, outra molécula de QH2 percorre a mesma sequência de reações da primeira etapa, até a passagem do elétron para os heme b e formação de Q. Na presente etapa, porém, Q deixa o Complexo III e retorna à bicamada lipídica. O elétron do heme bH é doado para a semiubiquinona formada na etapa anterior (QH•), e, à custa de um H+ do interior da mitocôndria, regenera QH2. A redução da segunda molécula de citocromo c promove a extrusão de mais 2 H+, o consumo de outro H+ da matriz, a regeneração da molécula de QH2 consumida e a produção da forma oxidada, Q, que se torna disponível para receber elétrons dos componentes da cadeia que a antecedem (Complexo I, II etc.). Deste modo, o Complexo III, ao oxidar a coenzima Q e reduzir o citocromo c, promove a retirada de dois prótons da matriz e o bombeamento de quatro prótons para o espaço intermembranas. Apesar de o ciclo Q ser um modelo amplamente aceito, restam ainda muitas dúvidas sobre o funcionamento do Complexo III. Em relação ao Complexo IV, ele catalisa a redução do oxigênio a água, acoplada ao bombeamento de prótons. O Complexo IV, ou citocromo c oxidase, é a última enzima das cadeias de transporte de elétrons encontradas desde bactérias até eucariotos. Ela catalisa a passagem de elétrons do citocromo c para o oxigênio, combinada à extrusão de prótons. Na superfície externa da membrana interna da mitocôndria, elétrons provenientes do citocromo c ganham acesso ao Complexo IV pelo centro CuA/CuA; deste são transferidos para o heme a, para o centro a3-Cu Be ao oxigênio, que é reduzido a água. A redução de uma molécula de O2 a duas moléculas de H2O requer sua associação a quatro elétrons e quatro prótons. A transferência de cada elétron para o oxigênio é acompanhada da migração de um próton desde a matriz até o centro a3-CuB da enzima para reduzir o oxigênio, e é acoplada à translocação de mais um próton da matriz através de toda a extensão da membrana. Em cada ciclo catalítico, 4 prótons são utilizados como substrato para a formação de água e 4 prótons são bombeados para o espaço intermembranas. Deste modo, o Complexo IV contribui para a formação do gradiente de prótons. A utilização de oxigênio pelo Complexo IV responde por cerca de 95% de todo o oxigênio consumido pelo organismo humano. A produção de H2O neste processo chega a 300

mL diários. Em determinadas espécies, esta produção de água é fundamental para a sobrevivência, como nos casos de animais que hibernam ou de camelos, que podem passar vários dias sem ingerir água. Durante a hibernação, os animais oxidam basicamente os seus depósitos de gordura. A oxidação de ácidos graxos, por gerar grandes quantidades de coenzimas reduzidas, fornece água, além de energia — para cada par de elétrons transferidos do NADH e do FADH2 para o oxigênio, há produção de uma molécula de H2O, além de ATP a partir de ADP e fosfato, síntese esta que forma mais três moléculas de H2O no caso do NADH e duas, para o FADH2. Por tudo isso, vale destacar que as transferências de elétrons de um componente da cadeia de transporte de elétrons para o seguinte constituem reações de oxidação-redução termodinamicamente favoráveis. A síntese de ATP ou fosforilação oxidativa (de "fosforilação de ADP à custa da oxidação de coenzimas"), que é endergônica, é acoplada a essas reações de oxidação-redução. Ainda, a energia derivada do transporte de elétrons é convertida em uma força próton-motriz. O acoplamento da síntese de ATP ao transporte de elétrons é explicado pela hipótese quimiosmótica, proposta por Peter Mitchell em 1961. Segundo esta hipótese, a energia do transporte de elétrons é utilizada para bombear prótons do interior da mitocôndria através da membrana interna, que é virtualmente impermeável a prótons, para o espaço intermembranas. O transporte de H+ ocorre contragradiente, sendo um processo endergônico. A movimentação unidirecional é possível por estar acoplada à transferência exergônica de elétrons e graças à disposição assimétrica dos complexos transportadores de elétrons em relação às duas faces da membrana interna. A consequência do bombeamento é a produção de um gradiente de prótons, isto é, uma concentração de prótons maior no espaço intermembranas do que na matriz mitocondrial. Em mitocôndrias isoladas consumindo O2 ativamente, o pH externo chega a ser uma unidade menor do que o pH da matriz. A face da membrana interna voltada para a matriz fica mais negativa do que a face voltada para o espaço intermembranas e a diferença de carga elétrica (gradiente elétrico) gera um potencial de membrana, da ordem de 0,1 a 0,2 V. A energia conservada no gradiente eletroquímico resultante é chamada de força próton-motriz, constituída de dois componentes: o gradiente de pH (concentração de prótons maior no espaço intermembranas) e o gradiente elétrico (a matriz é negativa em relação ao espaço intermembranas). O retorno dos prótons ao interior da mitocôndria é um processo espontâneo, a favor do gradiente eletroquímico, que libera energia capaz de levar à síntese de ATP. Entretanto, a membrana interna da mitocôndria é impermeável a prótons em toda a sua extensão, exceto em sítios específicos, constituídos pelo complexo sintetizador de ATP, a ATP sintase — é somente por este canal que os prótons podem atravessar a membrana, de volta à matriz, e desfazer o gradiente. A ATP sintase catalisa a formação de ATP quando os prótons atravessam a enzima, em direção ao interior da mitocôndria. A fosforilação oxidativa só se processa em mitocôndrias intactas ou em vesículas fechadas, compatíveis com a formação de um gradiente de prótons. Medidas de concentração de prótons durante o

transporte de elétrons revelam acúmulo de prótons no exterior da mitocôndria ou no interior de vesículas invertidas. A síntese de ATP pode ser obtida mesmo na ausência de transporte de elétrons, desde que exista o gradiente de prótons. Esta verificação também é feita pelo uso de vesículas invertidas. Quando se adiciona álcali ao meio de suspensão destas vesículas, a concentração de H1 diminui; como a concentração interna de H1 permanece constante, é gerado momentaneamente um gradiente de prótons. Há extrusão de prótons pela ATP sintase, acompanhada de síntese de ATP, que pode ser detectado no exterior das vesículas. A extrusão de prótons através da membrana interna da mitocôndria é feita pelos Complexos I, III e IV. O modelo do acoplamento direto (redox-dependente) propõe que os centros de oxidação-redução dos complexos mitocondriais são diretamente envolvidos na translocação de prótons: ao serem reduzidos, captam prótons da matriz mitocondrial e, ao transferirem elétrons para o componente seguinte da cadeia, liberam prótons no espaço intermembranas. Outro ponto fundamental de ser destacado é que a ATP sintase é formada por dois componentes, F1 e FO, cada um constituído por várias subunidades proteicas. Uma porção periférica, chamada fator de acoplamento 1 (F1). A segunda porção fica embebida na membrana — plasmática de bactérias, tilacoide de cloroplastos e interna de mitocôndrias — e é denominada FO, com a letra o subscrita, porque inclui, em mitocôndrias, uma subunidade que se liga a oligomicina, um inibidor da ATP sintase. As ATP sintases têm, basicamente, a mesma estrutura, sendo que as enzimas de eucariotos apresentam subunidades adicionais às de procariotos. F1 catalisa a síntese de ATP por meio de três sítios ativos, um em cada subunidade β, junto a uma interface α/β; FO contém os canais de passagem (de entrada e de saída) de prótons. Como a energia liberada pela passagem de prótons através da ATP sintase é aproveitada para promover a reação entre ADP e fosfato (Pi) continua uma incógnita no nível molecular. A reação ocorre em três etapas e os três sítios catalíticos de F1 podem apresentar-se em três conformações — cada etapa é cumprida por uma conformação específica. Durante a catálise, cada um dos sítios assume, sequencialmente, uma configuração, de tal modo que, em um dado instante, etapas diferentes estão ocorrendo nos três sítios. As etapas seriam: ligação dos substratos (ADP e Pi), formação da ligação anidrido fosfórico e liberação do ATP sintetizado. As mudanças conformacionais dos sítios catalíticos resultam de movimentação de elementos estruturais da enzima, à custa da energia fornecida pela movimentação de prótons a favor do gradiente. Em FO, a subunidade a contém, na interface com as subunidades c, dois canais de passagem de prótons, cada um acessível de um lado diferente da membrana. — o canal de entrada no lado externo, periplasmático1, da membrana e o canal de saída no lado interno, citoplasmático, da membrana. Para atravessar a membrana, os prótons penetram no canal de entrada e ligam-se a cadeias laterais de aminoácidos (protonação) das subunidades c, fazendo girar o anel c10. Muitos aspectos do mecanismo catalítico da ATP sintase, investigado há décadas, continuam desconhecidos. Todavia, há consenso que FO e F1 são mecanicamente acoplados por um rotor,

cujo movimento determina a função a ser desempenhada por cada sítio catalítico. Em outras palavras, a ATP sintase converte a energia eletroquímica armazenada no gradiente de prótons em energia mecânica, que é utilizada para gerar energia química sob a forma de ATP. As velocidades do transporte de elétrons e da síntese de ATP são reguladas pela concentração de ADP. Este fenômeno pode ser explicado pela hipótese quimiosmótica: a maior disponibilidade de ADP ativa a ATP sintase, resultando em diminuição do potencial eletroquímico graças à passagem de H+ através da enzima, de volta à matriz mitocondrial. Com um potencial de membrana menor, a energia livre liberada pelo transporte de elétrons é bastante para que mais prótons sejam bombeados para fora da mitocôndria, contragradiente. Quer dizer, as bombas de prótons (Complexos I, III e IV) são estimuladas e a cadeia de transporte de elétrons é, consequentemente, acelerada. Nas situações em que a célula realiza processos que consomem energia, transformando ATP em ADP, aumenta a síntese de ATP e a oxidação de coenzimas. Ainda mais, a velocidade das vias que produzem coenzimas reduzidas (ciclo de Krebs, oxidação de ácidos graxos etc.) e dependem de sua oxidação pela cadeia de transporte de elétrons é também regulada pela disponibilidade de ADP. Há drogas capazes de atuar especificamente sobre cada um dos complexos da cadeia respiratória mitocondrial, impedindo o prosseguimento da transferência de elétrons. O resultado desta ação inibitória é a paralisação do transporte de elétrons e das vias metabólicas que dependem da cadeia para a reoxidação de coenzimas. Deve-se salientar que o resultado é o mesmo, qualquer que seja o componente da cadeia sobre o qual a droga atue. Isto acontece porque um transportador reduzido, incapaz de passar adiante seus elétrons, é também incapaz de receber elétrons do transportador antecedente. Deste modo, em instantes, todos os componentes da cadeia que se situam antes do ponto de atuação da droga estarão reduzidos, e a cadeia, inoperante. Sem o transporte de elétrons não se forma o gradiente de prótons e não há síntese de ATP. Estas drogas são potencialmente letais. A função biológica do desacoplamento da fosforilação oxidativa é mais bem conhecida no tecido adiposo marrom de mamíferos. Este tecido, diferentemente do tecido adiposo branco, apresenta numerosas mitocôndrias e, consequentemente, alto teor de citocromos, que têm cor marrom. A membrana interna de suas mitocôndrias contém, além da ATP sintase, uma proteína transportadora de prótons, denominada proteína desacopladora 1 ou UCP1, de Uncoupling Protein 1, anteriormente conhecida como termogenina. O retorno de prótons para a matriz mitocondrial, através desta proteína e não pela ATP sintase, diminui a força próton-motriz e a eficiência da fosforilação oxidativa (menor razão P/O) — uma fração considerável da energia de oxidação-redução é dissipada como calor (termogênese). O mecanismo da translocação de prótons mediada por UCP1 ainda não é totalmente conhecido. A oxidação de substratos acompanhada por termogênese é importante na proteção de mamíferos recém-nascidos e adaptados a climas frios, hibernantes ou não. O tecido adiposo marrom, além de exibir alto conteúdo de UCP1, é densamente inervado e vascularizado, recebendo grande parte do fluxo

sanguíneo corporal; tais características permitem prover calor para todo o organismo. Nos seres humanos, admitia-se que o tecido adiposo marrom existia somente em recém-nascidos. Esta noção foi revista, graças à identificação recente de depósitos substanciais desse tecido em adultos, localizados principalmente no pescoço e tórax superior. Trata-se de tecido funcional, que é ativado por exposição a baixas temperaturas e capaz de sintetizar UCP1. Tendo em vista o exposto anteriormente, fica claro a importância dos processos bioquímicos associados à cadeia transportadora de elétrons e da fosforilação oxidativa para o metabolismo celular.

MARZZOCO, Anita; TORRES, Bayardo Baptista. Bioquímica básica. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

Questão 2:

Padrão de resposta: A insulina é um hormônio peptídico produzido pelas células N L das ilhotas de Langerhans do pâncreas. Consiste em cadeias A e B, unidas por pontes dissulfeto. O aumento na glicemia é o sinal mais importante para a secreção de insulina. As catecolaminas, secretadas em resposta ao estresse, ao trauma ou ao exercício intenso, inibem a secreção de insulina. A insulina aumenta a captação de glicose (por transportadores de glicose [GLUT-4] nos te-cidos muscular e adiposo) e aumenta a síntese de glicogênio, proteínas e triacilgliceróis, sendo, assim, um hormônio anabólico. Essas ações são mediadas pela ligação de insulina ao seu receptor tirosina-cinase, na membrana. A ligação inicia uma cascata de respostas de sinalização celular, incluindo a fosforilação de uma família de proteínas denominadas proteínas substratos do receptor de insulina. O glucagon é um hormônio peptídico monomérico produzido pelas células alfa das ilhotas pancreáticas (tanto a síntese de insulina como a síntese de glucagon envolvem a formação de precursores inativos que são clivados para formar hor-mônios ativos). O glucagon, juntamente com a adrenalina, a noradrenalina, o cortisol e o hormônio do crescimento (os “hormônios contrarregulatórios”), se opõe a muitas das ações da insulina. O glucagon atua na manutenção da glicemia durante períodos de potencial hipoglicemia. O glucagon aumenta a glicogenólise, a gliconeogênese, a oxidação de ácidos graxos, a cetogênese e a captação de aminoácidos, sendo, assim, um hormônio catabólico. A secreção do glucagon é estimulada por baixos níveis sanguíneos de glicose, por aminoácidos e por catecolaminas. Sua secreção é inibida por níveis elevados de glicose sanguínea e pela insulina. O glucagon liga-se a receptores acoplados à proteína G de alta afinidade na membrana celular do hepatócito. Essa ligação resulta na ativação da adenilato-ciclase (AC), a qual produz o segundo mensageiro monofosfato

de adenosina cíclico (AMPc). A posterior ativação da proteína-cinase A dependente de AMPc resulta na ativação ou inibição, mediadas por fosforilação, de enzimas-chave da regulação do metabolismo de carboidratos e de lipídeos. Tanto insulina quanto glucagon modulam a transcrição gênica. A hipoglicemia é caracterizada por baixa glicemia acompanhada de sintomas adrenérgicos e neuroglicopênicos, os quais são rapidamente solucionados por administração de glicose. A hipoglicemia induzida por insulina, a hipoglicemia pós-prandial e a induzida pelo jejum resultam na liberação de glucagon e adrenalina. O aumento do nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) que acompanha o metabolismo do etanol inibe a gliconeogênese, levando à hipoglicemia indivíduos com falta de estoque energético. O consumo de álcool pode aumentar o risco de hipoglicemia em pacientes que fazem uso da insulina. O consumo crônico de álcool pode causar esteatose hepática (fígado graxo). O fluxo de intermediários por meio das rotas metabólicas é controlado por quatro mecanismos reguladores: 1) disponibilidade de substratos; 2) ativação e inibição alostérica de enzimas; 3) modificação covalente de enzimas; e 4) indução e repressão da síntese de enzimas. No estado absortivo, o período de 2 a 4 horas após a ingestão de uma refeição, esses mecanismos asseguram que os nutrientes disponíveis sejam capturados como glicogênio, triacilglicerol (TAG) e proteínas. Durante esse intervalo, há aumento transitório de glicose, aminoácidos e TAGs no plasma, estes últimos principalmente como compo-nentes dos quilomicra sintetizados pelas células da mucosa intestinal. O pâncreas responde aos níveis elevados de glicose com uma secreção aumentada de insulina e uma diminuição da secreção de glucagon. A elevada razão insulina/glucagon e a pronta disponibilidade de substratos circulantes tornam o estado absortivo um período anabólico, durante o qual praticamente todos os tecidos utilizam glicose como combustível. Além disso, o fígado repõe seu estoque de glicogênio, repõe as proteínas hepáticas necessárias e aumenta a síntese de TAG. Estes últimos são empacotados em lipoproteínas de densidade muito baixa, que são exportadas para os tecidos periféricos. O tecido adiposo aumenta a síntese e o armazenamento de TAG, enquanto o músculo aumenta a síntese proteica para substituir a proteína degradada desde a refeição anterior. No estado alimentado, o encéfalo utiliza exclusivamente glicose como combustível. No jejum, os níveis plasmáticos de glicose, aminoácidos e TAG caem, provocando um declínio na secreção de insulina e um aumento na secreção de glucagon e adrenalina. A diminuição da razão insulina/hormônios contrarreguladores e a diminuição da disponibilidade de substratos circulantes tornam o estado de jejum um período catabólico. Isso coloca em movimento uma intensa troca de substratos entre o fígado, o tecido adiposo, o músculo esquelético e o encéfalo, orientada por duas prioridades: 1) a necessidade de manter os níveis plasmáticos de glicose adequados para sustentar o metabolismo energético do encéfalo e de outros tecidos dependentes de glicose; e 2) a necessidade de mobilizar ácidos graxos do tecido adiposo e

liberar corpos cetônicos do fígado para suprir de energia os outros tecidos. Para atingir esses objetivos, o fígado degrada o glicogênio e inicia a gliconeogênese, usando o aumento da oxidação de ácidos graxos para fornecer a energia e os equivalentes reduzidos necessários para a gliconeogênese e a acetil-coenzima A necessária para a cetogênese. O tecido adiposo degrada os estoques de TAG, proporcionando ácidos graxos e glicerol ao fígado. Os músculos podem usar os ácidos graxos como combustível, bem como os corpos cetônicos fornecidos pelo fígado. O fígado usa o glicerol para a gliconeogênese. A proteína muscular é degradada para fornecer aminoácidos para o fígado para uso na gliconeogênese, mas essa proteólise diminui à medida que os corpos cetônicos aumentam. O encéfalo pode usar a glicose e os corpos cetônicos como combustíveis. Do jejum tardio para um estado de fome extrema, os rins desempenham um importante papel ao sintetizar glicose e excretar os prótons provenientes da dissociação de corpos cetônicos na forma de íon amônio (NH4+). Sobre os fármacos hipoglicemiantes, a insulina é um hormônio polipeptídico que consiste em duas cadeias peptídicas unidas por pontes dissulfeto. Ela é sintetizada como um precursor (pró-insulina) que sofre hidrólise proteolítica para formar insulina e peptídeo C, ambos secretados pelas células β do pâncreas. A secreção de insulina é regulada pela glicemia, por certos aminoácidos, por outros hormônios e por mediadores autônomos. A secreção é mais comumente iniciada pelo aumento da glicemia. A glicose é captada pelo transportador de glicose nas células β do pâncreas. Os produtos do metabolismo da glicose entram na cadeia respiratória mitocondrial e geram trifosfato de adenosina (ATP). O aumento dos níveis de ATP causa um bloqueio nos canais de K+, levando à despolarização de membrana e ao influxo de Ca2+. O au- mento do Ca2+ intracelular causa exocitose pulsátil de insulina. Mecanismo de ação: A insulina exógena é administrada para substituir a falta de secreção de insulina no DM1 ou para suplementar a secreção insuficiente de insulina no DM2. Farmacocinética e destino: A insulina humana é produzida por técnica de DNA recombinante usando cepas especiais de Escherichia coli ou fungos alterados geneticamente para conter o gene da insulina humana. Modificações da sequência de aminoácidos da insulina humana produziram insulinas com propriedades farmacocinéticas distintas. As preparações de insulina variam primariamente no início e na duração de ação. Por exemplo, insulina lispro, asparte e glulisina têm início de ação mais rápido e duração de ação mais curta do que a insulina regular, pois elas não se aglutinam nem formam complexos. Dose, local de injeção, fluxo de sangue, temperatura e atividade física também podem afetar o início e a duração de ação de várias preparações de insulina. Como a insulina é um polipeptídeo, ela é degradada no trato gastrintestinal (TGI) se for administrada por via oral. Portanto, em geral, ela é administrada por injeções subcutâneas (SC). Reações adversas: Hipoglicemia é a reação adversa mais comum e grave à insulina. Outras reações adversas incluem aumento de massa

corporal, reações no local da injeção e lipodistrofia. A lipodistrofia pode ser mini- mizada por rotação do local de aplicação. Os diabéticos com insuficiência renal podem precisar de redução da dose de insulina. As preparações de insulina são classificadas como de ação rápida, curta, intermediária e longa. Preparações de insulina de ação rápida e curta: Quatro preparações estão nesta categoria: insulina regular, insulina lispro, insulina asparte e insulina glulisina. A insulina regular é uma insulina zinco cristalina solúvel e de curta ação. As insulinas lispro, asparte e glulisina são classificadas como insulinas de ação rápida. Modificações da sequência de aminoácidos da insulina regular produz análogos que são insulinas de ação rápida. Os picos de insulina lispro são observados entre 30 e 90 minutos, e de 50 a 120 minutos para a insulina regular. A insulina asparte e a insulina glulisina têm propriedades cinéticas e dinâmicas similares às da insulina lispro. Insulinas de ação rápida ou lenta são administradas para mimetizar a liberação prandial (hora da refeição) de insulina e controlar a glicose pós-prandial. Elas podem ser usadas também em casos em que são necessárias correções rápidas de glicose elevada. Em geral, insulinas de ação rápida e curta são usadas em conjunto com uma insulina basal de ação mais longa que provê controle para a glicemia de jejum. A insulina regular deve ser injetada por via SC 30 minutos antes da refeição, ao passo que as insulinas de ação rápida são administradas 15 minutos antes ou de 15 a 20 minutos depois de iniciar a refeição. As insulinas de ação rápida são comumente usadas em bombas externas de insulina e são apropriadas para administração IV, embora a insulina regular seja usada mais comumente quando a via IV é necessária. Preparações de insulina de ação intermediária: Insulina neutra com protamina Hagedorn (NPH) é uma insulina de ação intermediária formada pela adição de zinco e protamina à insulina regular. A combinação com protamina forma um complexo que é menos solúvel, resultando em retardo na absorção e ação prolongada. A insulina NPH é usada para controle basal (jejum) nos diabetes tipos 1 e 2 e, em geral, é dada junto com a insulina de ação rápida ou curta para controle na hora da refeição. A insulina NPH deve ser dada somente por via SC (nunca IV), e não deve ser usada quando é necessário baixar rapidamente a glicose (p. ex., cetoacidose diabética). Preparações de insulina de ação prolongada: O ponto isoelétrico da insulina glargina é menor do que o da insulina humana, levando à formação de um precipitado no local da injeção, o qual libera insulina por um período prolongado. Tem início mais lento do que a insulina NPH e um efeito hipoglicêmico achatado e prolonga- do, sem pico. A insulina detemir tem uma cadeia lateral de ácido graxo que aumenta a associação com albumina. A dissociação lenta da albumina resulta em propriedades de longa ação similares às da insulina glargina. Como com a insulina NPH, a insulina glargina e a insulina detemir são usadas para controle basal e devem ser administradas somente por via SC. Nenhuma insulina de longa ação deve ser misturada na mesma seringa com outras insulinas, pois isso pode alterar o perfil farmacodinâmico. Uma possibilidade

terapêutica é a associação de insulinas. Várias associações de insulinas humanas pré-misturadas estão dispo- níveis, como 70% insulina NPH mais 30% insulina regular ou 50% de cada uma dessas. O uso das associações pré-misturadas diminui o número de injeções diárias, mas torna mais difícil ajustar os componentes individuais do regime de insulina. Além das insulinas, os hipoglicemiantes de uso oral são úteis no tratamento de pacientes que têm DM2 que não é controlado com a dieta. Pacientes que desenvolvem o diabetes após os 40 anos de idade e têm a doença há menos de 5 anos tendem a responder melhor aos hipoglicemiantes orais. Pacientes com a doença há muito tempo podem exigir uma combinação de hipoglicemiantes orais com ou sem insulina para controlar a hiperglicemia. As Sulfonilureias são classificados como secretagogos de insulina, pois promovem a liberação de insulina das células β do pâncreas. As sulfo- nilureias de uso corrente são as de segunda geração: glibenclamida, glipizida e glimepirida. Mecanismo de ação: O principal mecanismo de ação inclui a esti- mulação da liberação de insulina das células β do pâncreas. As sulfonilureias bloqueiam canais de K+ sensíveis ao ATP, resultando em despolarização, influxo de Ca2+ e exocitose de insulina. Além disso, as sulfonilureias podem diminuir a produção de glicose pelo fígado e aumentar a sensibilidade periférica à insulina. Farmacocinética e destino: Administradas por via oral, as sulfonilureias ligam-se às proteínas séricas, são biotransformadas pelo fígado e são excretadas pelo fígado e pelos rins. A duração de ação varia de 12 a 24 horas. Efeitos adversos: Os principais efeitos adversos das sulfonilu- reias são aumento de massa corporal, hiperinsulinemia e hipogli- cemia. Elas devem ser usadas com cautela na insuficiência hepática ou renal, pois seu acúmulo pode causar hipoglicemia. Insuficiência renal é um problema particular da glibenclamida, pois ela pode aumentar a duração de ação e aumentar significativamente o risco de hipoglicemia. Glipizida ou glimepirida são opções mais seguras na presença de disfunção renal e em pacientes ido- sos. A glibenclamida pouco atravessa a placenta e pode ser uma alternativa à insulina em gestantes. As Glinidas incluem a repaglinida e a nateglinida. As glinidas são consideradas também secretagogas de insulina. Mecanismo de ação: Como as sulfonilureias, as glinidas estimu- lam a secreção de insulina. Elas se fixam em local diferente na célula β, fechando canais de K+ sensíveis a ATP, iniciando uma série de reações que resultam na liberação de insulina. Contudo, em contraste com as sulfonilureias, as glinidas têm ação de início rápido e duração mais curta. Elas são particularmente eficazes na libe- ração precoce de insulina que ocorre depois da refeição e, assim, são classificadas como reguladores glicêmicos pós-prandiais. As glinidas não devem ser usadas associadas às sulfonilureias devido à sobreposição dos mecanismos de ação. Isso aumentaria o risco de hipoglicemia grave. Farmacocinética e destino: As glinidas devem ser tomadas antes da refeição e são bem absorvidas após administração oral. Ambas as glinidas são biotransformadas a produtos inativos pelo CYP3A4 no fígado e são

excretadas pela bile. Efeitos adversos: Embora as glinidas possam causar hipoglicemia e aumento de massa corporal, a incidência é menor do que com as sulfonilureias. Por inibir a biotransformação hepática, o fármaco anti-hiperlipemiante genfibrozila pode aumentar significativamente o efeito da repaglinida, e o uso concomitante é contraindicado. Esses fármacos devem ser empregados com cautela em pacientes com insuficiência hepática. Sobre a metformina, ela é a única biguanida, é classificada como um sensibilizador à insulina. Ela aumenta a captação e o uso de glicose pelos tecidos-alvo, diminuindo, assim, a resistência à insulina. Diferentemente das sulfonilureias, a metformina não promove a secreção de insulina. Assim, hiperinsulinemia não é um problema, e o risco de hipoglicemia é muito menor do que com sulfonilureias. Mecanismo de ação: O principal mecanismo de ação da metformina é a redução da gliconeogênese hepática. A metformina também retarda a absorção intestinal de açúcar e melhora a sua captação e uso periférico. Pode ocorrer redução de massa corporal, pois a metformina diminui o apetite. A ADA recomenda a metformina como fármaco de escolha contra o DM2. A metformina pode ser usada isoladamente ou em associação com outros fármacos de uso oral ou insulina. Pode ocorrer hipoglicemia quando a metformina é usada em combinação com insulina ou secretagogos de insulina, de modo que é preciso ajustar a dosagem. Farmacocinética e destino: A metformina é bem absorvida por via oral, não se liga a proteínas séricas e não é biotransformada. A excreção é pela urina. Efeitos adversos: Os efeitos adversos da metformina são principalmente gastrintestinais (GI). A metformina é contraindicada na disfunção renal devido ao risco de acidose lática. Ela deve ser sus- pensa em casos de infarto agudo do miocárdio, agravamento de insuficiência cardíaca, sepse ou outro distúrbio que possa causar insuficiência renal aguda. A metformina deve ser usada com cautela em pacientes com mais de 80 anos de idade e naqueles com história de insuficiência cardíaca congestiva ou de abuso de álcool. A metformina deve ser interrompida temporariamente em pacien- tes que serão submetidos a diagnósticos que requerem injeção IV de contrastes radiográficos. Raramente ocorre acidose lática, reação potencialmente fatal. O seu uso prolongado pode interferir na absorção da vitamina B12. Farmacocinética e destino: As glinidas devem ser tomadas antes da refeição e são bem absorvidas após administração oral. Ambas as glinidas são biotransformadas a produtos inativos pelo CYP3A4 no fígado e são excretadas pela bile. Efeitos adversos: Embora as glinidas po ssam causar hipoglice- mia e aumento de massa corporal, a incidência é menor do que com as sulfonilureias. Por inibir a biotransformação hepática, o fármaco anti-hiperlipemiante genfibrozila pode aumentar significativamente o efeito da repaglinida, e o uso concomitante é contraindicado. Esses fármacos devem ser empregados com cautela em pacientes com insuficiência hepática. Outros usos: Como no caso da metformina, o alívio da resistência à insulina com as TZDs pode reiniciar a ovulação em mulheres em período

pré-menopausa com síndrome de ovário policístico. Inibidores da α-glicosidase Acarbose e miglitol são fármacos desta classe usados por via oral no tratamento do DM2. Mecanismo de ação: Localizadas no bordo em escova intestinal, as enzimas α-glicosidases hidrolisam carboidratos em glicose e outros açúcares simples que podem ser absorvidos. Acarbose e miglitol inibem reversivelmente a α-glucosidase. Ingeridos no início da refeição, esses fármacos retardam a digestão de carboidratos, resultando em níveis mais baixos de glicose pós-prandial. Como eles não estimulam a liberação de insulina nem aumentam a sensibilidade à insulina, esses fármacos não causam hipoglicemia quando usados em monoterapia. Contudo, quando usados com secretagogos de insulina ou insulina, pode ocorrer hipoglicemia. Farmacocinética e destino: A acarbose é pouco absorvida. Ela é biotransformada primariamente pelas bactérias intestinais, e al- guns dos seus metabólitos são absorvidos e excretados na urina. O miglitol é muito bem absorvido, mas não tem efeitos sistêmicos. Ele é excretado inalterado pelos rins. Efeitos adversos: Os principais efeitos adversos são flatulência, diarreia e cólicas intestinais. Os efeitos adversos limitam o uso desses fármacos na prática clínica. Pacientes com doença inflama- tória intestinal, ulcerações colônicas ou obstrução intestinal não devem usar esses fármacos. Ainda, a ologliptina, linagliptina, saxagliptina e sitagliptina são inibidores da di-peptidilpeptidase-4 (DPP-4) ativos por via oral usados para o tratamento do DM2. Mecanismo de ação: Estes fármacos inibem a enzima DPP-4, que é responsável pela inativação dos hormônios incretina, como o GLP-1. O prolongamento da atividade dos hormônios incretina au- menta a liberação de insulina em resposta às refeições e a redução na secreção imprópria de glucagon. Os inibidores da DPP-4 po- dem ser usados como monoterapia ou em associação com sulfoni- lureias, metformina, TZDs ou insulina. Diferentemente dos increti- nomiméticos, estes fármacos não causam saciedade ou plenitude e são neutros em relação à massa corporal. Farmacocinética e destino: Os inibidores da DPP-4 são bem ab- sorvidos após administração por via oral. Os alimentos não afetam a extensão da absorção. Alogliptina e sitagliptina são principalmente excretadas inalteradas na urina. A saxagliptina é biotransformada pela CYP3A4/5 a um metabólito ativo. A via primária de eliminação da saxagliptina e de seu metabólito é renal. A linagliptina é eliminada primariamente pelo sistema enteroepático. Todos os inibidores da DPP-4, com exceção da linagliptina, exigem ajuste da dosagem na disfunção renal. Efeitos adversos: Em geral, os inibidores da DPP-4 são bem tolerados. Os efeitos adversos mais comuns são nasofaringite e cefa- leia. Embora infrequente, a pancreatite ocorreu com todos os inibi- dores da DPP-4. Inibidores potentes da CYP3A4/5, como ritonavir, atazanavir, itraconazol e claritromicina, podem aumentar a concentração de saxagliptina. Por isso, devem-se usar dosagens reduzidas de saxagliptina. Por fim, há os inibidores do cotransportador 2 sódio-glicose. Canagliflozina e dapagliflozina são fármacos desta categoria utilizados no tratamento do DM2.

Mecanismo de ação: O cotransportador 2 sódio-glicose (SGLT2) é responsável por reabsorver a glicose filtrada no lúmen tubular dos rins. Ao inibir o SGLT2, estes fármacos diminuem a reabsorção de glicose, aumentam a sua excreção urinária e diminuem a glice- mia. A inibição do SGLT2 também diminui a reabsorção do sódio e causa diurese osmótica. Por isso, os inibidores do SGLT2 podem reduzir a pressão arterial. Contudo, não são indicados no tratamento da hipertensão. Farmacocinética e destino: Estes fármacos são dados uma vez ao dia, de manhã. A canagliflozina deve ser tomada antes da primeira refeição do dia. Os dois fármacos são biotransformados principalmente por glicuronidação a metabólitos inativos. Ainda que a via primária de excreção da canagliflozina seja as fezes, cerca de um terço é eliminado por via renal. Estes fármacos devem ser evi- tados em pacientes com disfunção renal. Efeitos adversos: Os efeitos adversos mais comuns dos inibidores do SGLT2 são infecções genitais de mulheres por fungos (p. ex., candidíase vulvovaginal), infecções do trato urinário e frequência urinária. Também ocorreu hipotensão, particularmente em pacientes idosos ou sob tratamento com diuréticos. Assim, o estado hídrico deve ser avaliado antes de iniciar estes fármacos.

Referências: HARVEY, Richard A.; FERRIER, Denise R. Bioquímica ilustrada. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith L. (Ed.). Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. 1821 p. ISBN 9788563308016.

RANG, H. P. et al. Rang & Dale farmacologia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 829 p. ISBN 9788535222432 (broch.).

Questão 3:

Padrão de resposta: Os principais mecanismos de resistência aos antibacterianos desenvolvidos pelos patógenos são: Acesso reduzido do antibiótico ao patógeno; Aumento da eliminação do antibiótico por bombas de efluxo; Liberação de enzimas microbianas que destroem o antibiótico; Alterações das proteínas microbianas que transformam os pró-fármacos em moléculas ativas; Alterações das proteínas-alvos; Desenvolvimento de vias metabólicas alternativas às que foram suprimidas pelo antibiótico.

Referência: BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith L. (Ed.). Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. 1821 p. ISBN 9788563308016

Questão 4:

Padrão de resposta: Os principais representantes da classe dos ISRS são: fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram. O mecanismo de ação desses fármacos baseia-se no bloqueio seletivo do transportador pré-sináptico de serotonina (SERT); aumentando, assim, a concentração deste neurotransmissor na fenda sináptica. Os principais efeitos adversos incluem: náuseas, diarreia, agitação, insônia, efeitos sexuais (p. ex. anorgasmia, redução da libido). Estes fármacos inibem o metabolismo de outros fármacos e, portanto, existe grande risco de interações farmacológicas. O tratamento com ISRS está relacionado a uma latência até a remissão clínica dos sintomas, pois o início da farmacoterapia provoca a estimulação dos autorreceptores 5-HT1A e 5-HT71D nos corpos celulares no núcleo da rafe e dos autorreceptores nos terminais serotonérgicos e isto reduz a síntese e a liberação de serotonina para níveis anteriores aos do uso do fármaco. Com a repetição do tratamento com ISRS, há uma hiporregulação e dessensibilização gradativa desses mecanismos autorreceptores. Além disso, a hiporregulação dos receptores pós-sinápticos 5-HT2A pode contribuir diretamente para a eficácia do antidepressivo ou influenciar a função dos neurônios noradrenérgicos e de outros tipos via heterorreceptores serotonérgicos. Outros receptores pós-sinápticos 5-HT provavelmente continuam responsivos a concentrações sinápticas aumentadas de 5-HT e contribuem para os efeitos terapêuticos dos ISRS.

Referência: BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith L. (Ed.). Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. 1821 p. ISBN 9788563308016; RANG, H. P. et al. Rang & Dale farmacologia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 829 p. ISBN 9788535222432 (broch.).

Questão 5:

Padrão de resposta: Os diuréticos poupadores de potássio, como triantereno e amilorida, atuam no néfron distal, onde ocorre apenas pequena fração de reabsorção de Na+. Atuam sobre os túbulos coletores e ductos coletores, inibindo a reabsorção de Na+ por bloqueio dos canais de sódio luminais, diminuindo, assim, indiretamente a eliminação de K+. Adicionalmente, existem os poupadores de potássio que são antagonistas de receptores da aldosterona, como espironolactona. Este fármaco compete com a aldosterona por seus receptores intracelulares, inibindo, assim, a retenção de Na+ e a secreção de K+ em nível distal. Podem ser administrados juntamente com diuréticos de alça ou tiazídicos, com a finalidade de manter o balanço de potássio. Os diuréticos de alça são representados principalmente pela furosemida. A

bumetanida e a torasemida são agentes alternativos. Esses fármacos atuam sobre o ramo ascendente espesso da alça de Henle no néfron, inibindo o transportador Na+/K+/2Cl− na membrana luminal, combinando-se com seu ponto de ligação para Cl−. O grupo dos diuréticos tiazídicos tem como principal representante a hidroclorotiazida e fármacos relacionados (p. ex., clortalidona, indapamida). O mecanismo de ação é baseado na ligação ao ponto do Cl− do sistema de cotransporte tubular distal de Na+/Cl−, inibindo sua ação e causando natriurese com perda de íons sódio e cloreto na urina. Os IECAs bloqueiam a conversão de angiotensina I em angiotensina II, pela inibição direta da enzima conversora de angiotensina. O principal representante da classe é o captopril. Também fazem parte da mesma os fármacos enalapril, fosinopril, lisinopril, etc. O principal desfecho do uso concomitante de IECAs e poupadores de potássio é a hipercalemia. Portanto, o uso combinado de IECAs e poupadores de potássio é contraindicado.

Referências: BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith L. (Ed.). Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. 1821 p. ISBN 9788563308016 (enc.); RANG, H. P. et al. Rang & Dale farmacologia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 829 p. ISBN 9788535222432 (broch.).