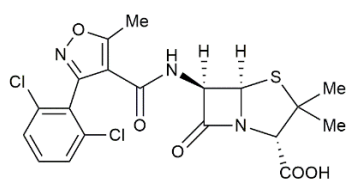


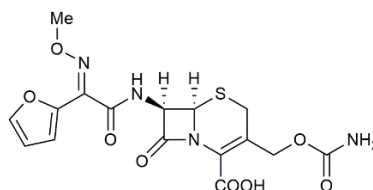
Lista de Exercícios de Química Farmacêutica II – Antibióticos – Profa. Mônica

1. Com base nas estruturas dos antibióticos abaixo complete a tabela, indicando a qual classe de antibióticos pertencem, se são resistentes à hidrólise ácida, à degradação por β -lactamases e se apresentam amplo espectro de ação (maior atividade frente às bactérias gram-negativo), conforme o exemplo:

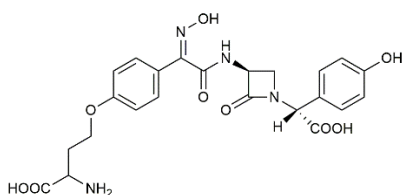
Estrutura	Classificação	Resistência à hidrólise ácida	Resistência à β -lactamases	Amplo espectro de ação
A	Penicilinas	+	+	-
B	CEFALOSPORINAS	-	+	+
C	MONOBACTAMAS	-	+	+
D	CARBAPENINAS	-	+	+
E	PENICILINAS	-	-	-



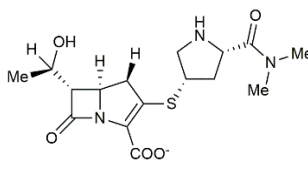
A - DICLOXACILINA



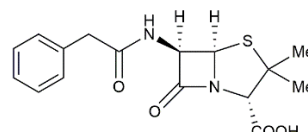
B - CEFUROXIMA



C - NOCARDICINA A



D - MEROPENEM



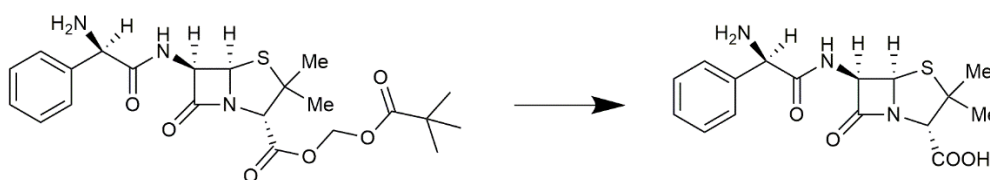
E - PENICILINA G

2. Explique como os grupos retiradores de elétrons, inseridos na cadeia lateral das penicilinas, têm um papel fundamental para ação das penicilinas ácido-resistentes.

Para penicilinas, o sistema bicíclico tensionado contribui para o aumento da instabilidade química do anel β -lactâmico, que se mostra altamente susceptível ao ataque de nucleófilos que promovem a hidrólise do grupo farmacofórico.

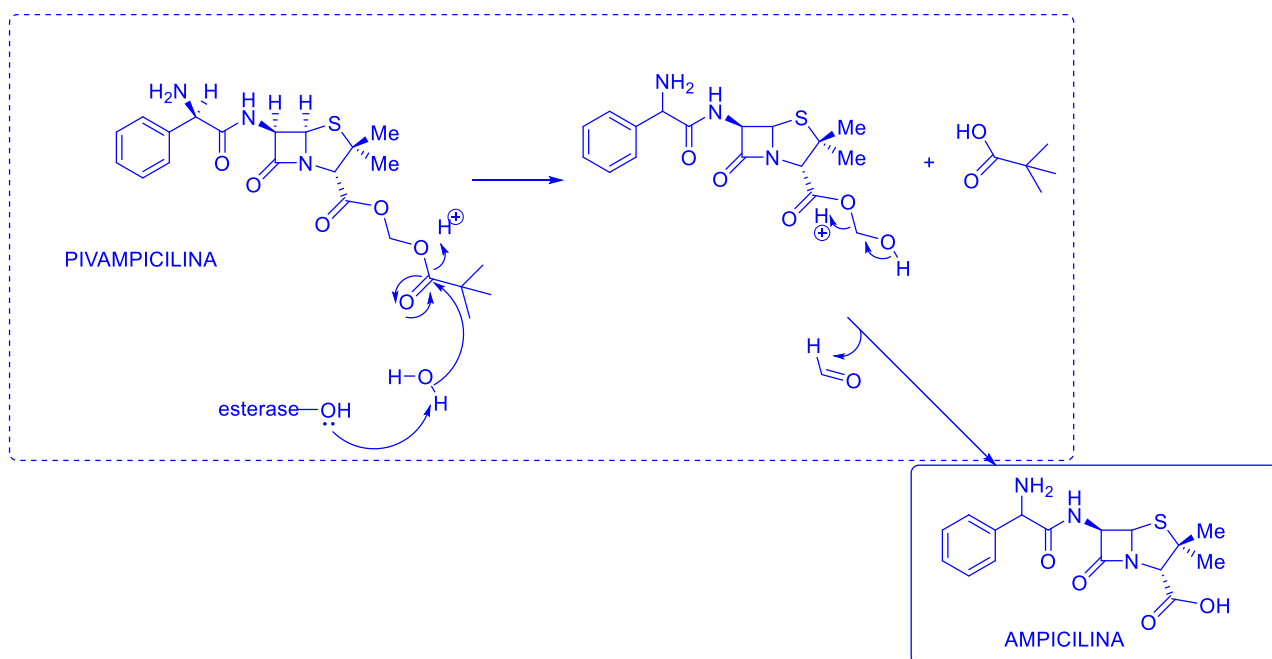
Grupos retiradores de elétrons são inseridos na cadeia lateral, a fim de aumentar a estabilidade das penicilinas em meio ácido. Agem deslocando a densidade eletrônica do grupo amida e dessa forma reduzem a nucleofilicidade do carbono carbonílico, impedindo o ataque ao anel β -lactâmico.

3. A pivampicilina é utilizada como pró-fármaco da Ampicilina, descreva o mecanismo de ação para conversão desse pró-fármaco, em seu fármaco ativo.



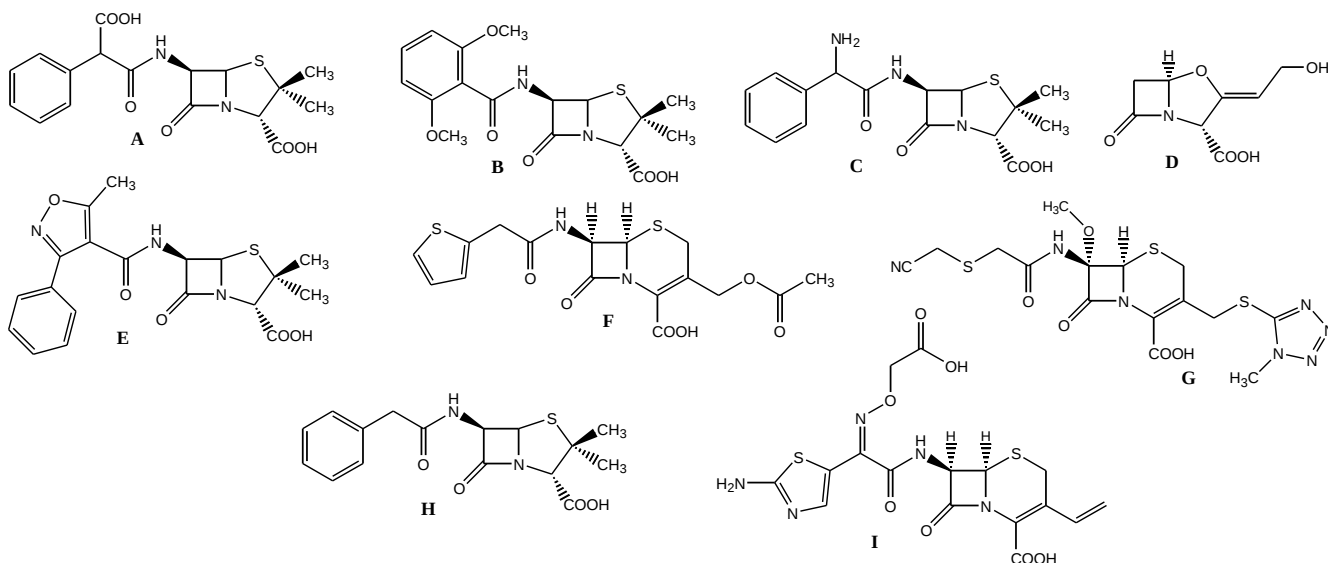
PIVAMPICILINA

AMPICILINA

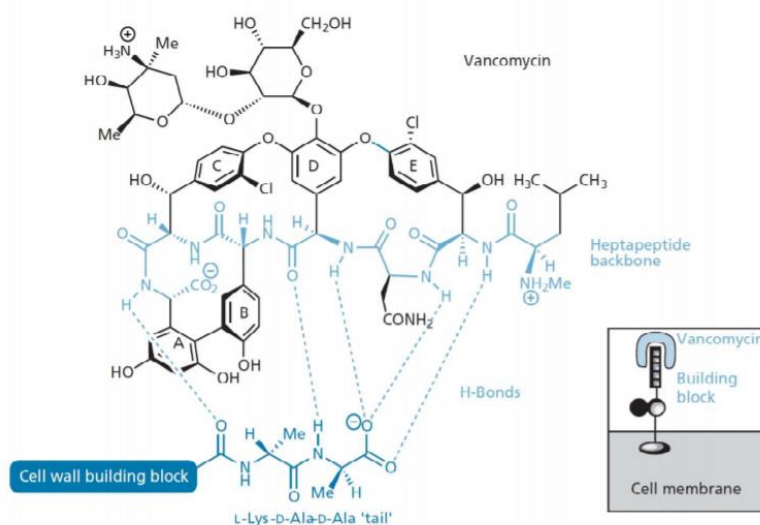


4. Um paciente apresentava vontade frequente de urinar, em pequenas quantidades e com queimação, além de dor na bexiga. O antibiograma revelou infecção urinária por linhagem gram negativa de *E. coli*. Ele chegou à sua farmácia com uma prescrição de antibiótico de uso oral da classe das penicilinas. Com base nas estruturas dos antibióticos apresentados abaixo (A-G) responda:

- a) Qual foi o antibiótico prescrito pelo médico e porque este foi o escolhido?
O antibiótico escolhido foi o **C**. Este é ativo por via oral e de amplo espectro. Ambas as características nesta penicilina são conferidas pelo grupo $-NH_2$: 1) o nitrogênio é eletronegativo, está ligado ao carbono α à carbonila e atua como grupo retirador de elétrons, diminuindo a densidade eletrônica na amida da cadeia lateral, a qual não irá atuar como nucleófilo na abertura do anel β -lactâmico; 2) o grupo amino pode ser protonado em pH fisiológico, aumentando o caráter hidrofílico do antibiótico, o que facilita a passagem pelos canais de porina da parede celular das bactérias Gram negativo.
- b) Após certo tempo de terapia, a linhagem de *E. coli* adquiriu resistência. Proponha um antibiótico como alternativa para o tratamento como MONOTERAPIA (um único fármaco), que deve continuar por via oral, e explique porque.
O antibiótico escolhido foi o **I**. É uma cefalosporina de uso oral (não tem grupo abandonador ligado ao carbono C-3, portanto a degradação em meio ácido é desfavorecida), que tem maior atividade em bactérias Gram negativo (anel aminotiazol na cadeia lateral, cefalosporina de terceira geração) e resistente à β -lactamase (presença da função oximino na cadeia lateral).
- c) Haveria a possibilidade de combinação de alguns dos fármacos apresentados para o tratamento da recidiva (ainda por via oral)?
Os antibióticos combinados poderiam ser **C + D**, que representam um antibiótico ativo por via oral e de amplo espectro (C) combinado a um inibidor de β -lactamase (D).



5. Vancomicina é um glicopeptídeo de limitado espectro bactericida frente a bactérias Gram positivo, produzido pelo micro-organismo *Streptomyces orientalis* e isolado pela primeira vez em 1956. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da síntese da parede celular bacteriana, conforme ilustrado na figura abaixo:



a) Qual o mecanismo de ação da Vancomicina, envolvido na inibição da síntese da parede celular bacteriana?

A vancomicina apresenta uma conformação rígida, e atua encobrindo o bloco construtor.

Inibe a união dos açúcares na etapa de transglicosilação, ou seja, inibe o substrato através de 05 ligações de hidrogênio com os aminoácidos ancorados na membrana, bloqueando a ligação entre os açúcares e interagindo com o bloco construtor usado na síntese da parede celular.

b) Algumas linhagens hospitalares de *Staphylococcus aureus* foram identificadas em 1996, como linhagens resistentes à vancomicina (VRSA). Explique qual foi o mecanismo desenvolvido pelas bactérias, para impedir a ação da Vancomicina, e como ele ocorre.

Como mecanismo de resistência bacteriana à vancomicina, as bactérias modificam um aminoácido D-Ala por D-Lactato (hidróxi-ácido), dessa forma, uma das ligações de H com a vancomicina é impedida, já que ocorre troca de uma amida por um éster, enfraquecendo a afinidade de ligação da vancomicina com a cadeia peptídica.