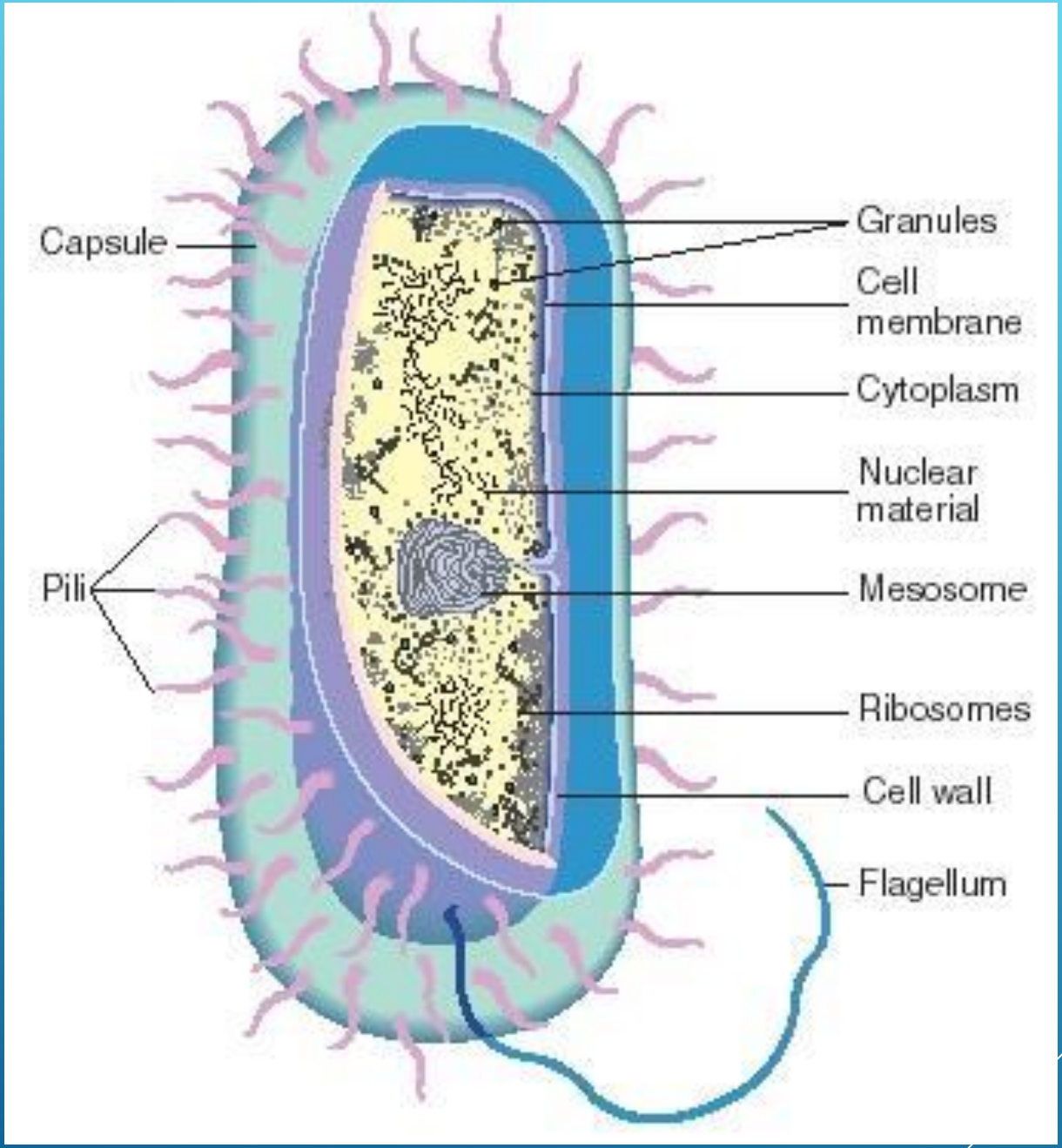
PRINCIPAIS CLASSES ANTIBIÓTICAS

INTRODUÇÃO

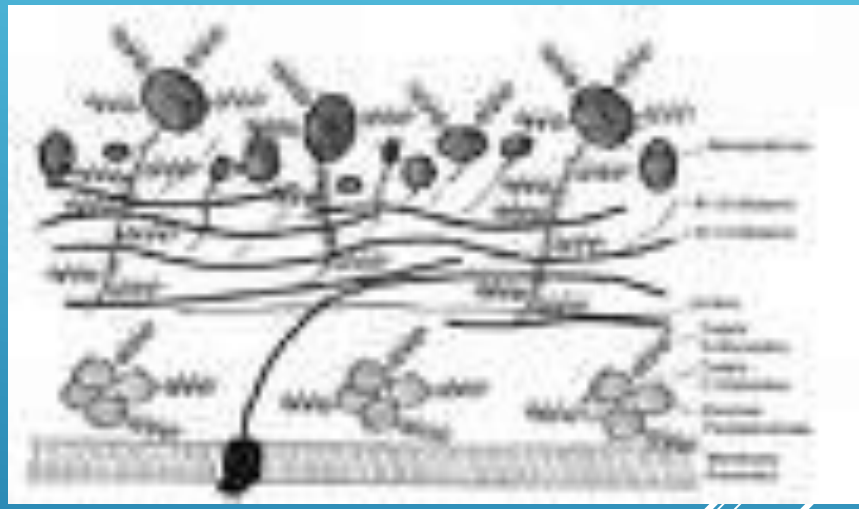
- Antibióticos estão entre os fármacos mais prescritos no mundo.
- O uso indiscriminado aumenta o custo de tratamento, produz inúmeros efeitos colaterais e interações medicamentosas e favorece a resistência bacteriana.
- Uso racional: compreensão da ação, farmacocinética, toxicidade, interações, indução de resistência, testes de sensibilidade, parâmetros associados aos pacientes, como local de infecção, estado imune e excretor do hospedeiro.


Capsule
Granules
Cell membrane
Cytoplasm
Nuclear material
Pili
Mesosome
Ribosomes
Cell wall
Flagellum

MECANISMOS DE AÇÃO

1) Inibição da Síntese da Parede Celular:

- A parede celular protege a bactéria da ruptura osmótica.
- Constituinte: Peptidoglicano
- A ação do antimicrobiano resulta na inibição do crescimento bacteriano e na maioria dos casos, morte celular.
- Praticamente todos os antibióticos são bactericidas.



- Beta-lactâmicos
- Vancomicina
- Bacitracina

Parede celular	Inibe a ligação cruzada da parede celular
Parede celular	Interfere na adição de novas subunidades da parede celular (muramil pentapeptídios)
Parede celular	Impede a adição de subunidades da parede celular pela inibição da reciclagem do transportador de lipídios da membrana

MECANISMOS DE AÇÃO

2) Inibição da Síntese Protéica:

- Interagem com o ribossoma bacteriano.
- A diferença da composição dos ribossomas bacterianos com os dos mamíferos conferem a seletividade.
- São antibióticos bacteriostáticos.

- Macrolídeos
- Lincosaminas
- Cloranfenicol
- Tetraciclinas
- Aminoglicosídeos
- Mupirocina

Síntese protéica	Ligam-se à subunidade ribossômica 50 S
Síntese protéica	Liga-se à subunidade ribossômica 50 S
Síntese protéica	Liga-se à subunidade ribossômica 50 S
Síntese protéica	Ligam-se à subunidade ribossômica 30 S
Síntese protéica	Ligam-se à subunidade ribossômica 30 S
Síntese protéica	Inibe a isoleucina ARNt sintetase

MECANISMOS DE AÇÃO

- 3) Inibição do Metabolismo Bacteriano:

- Antimetabólicos: interferem na síntese do ácido fólico, interrompendo o crescimento celular e levando a morte bacteriana.

- Sulfas: análogos do PABA
- Trimetropim: análogos do ácido fólico.

- Bactericidas na ausência de timina e bacteriostáticos quando essa presente em grande quantidade, como grande degradação leucocitária e tecidual.

MECANISMOS DE AÇÃO
4) INIBIÇÃO DA SÍNTESE OU ATIVIDADE DO ÁCIDO NUCLÉICO

- Rifampicina
- Metronidazol
- Quinolonas
- Novobiocina

Síntese de ADN	Inibe a ARN polimerase ADN-dependente
Síntese de ADN	Produz intermediários reativos de vida curta no interior da célula por meio do sistema de transferência de elétrons
Síntese de ADN	Inibem a ADN girase (subunidade A)
Síntese de ADN	Inibe a ADN girase (subunidade B)

MECANISMOS DE AÇÃO

- 5) Alteração da Permeabilidade da Membrana Celular:

- Polimixina B: Afetam a permeablidade da membrana externa das bactérias Gram negativas.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

- Algumas bactérias são intrinsecamente resistentes a certos antibióticos.
- As bactérias sensíveis podem adquirir resistência.
- Ocorre por: mutação de genes residentes ou aquisição de novos genes. Esses genes passam entre as células por plasmídeos.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

- Bactérias resistentes a múltiplos antibióticos:
- Aquisição de múltiplos genes não relacionados, desenvolvimento de um gene isolado ou um complexo de genes.
- As mutações ocorrem nas proteínas da membrana externa (porinas) das bactérias.

ESCOLHA ANTIBIÓTICA

Depende de:

- Farmacocinética – absorção, distribuição, metabolismo e excreção.
- Farmacodinâmica – MIC Condições do hospedeiro
- Local da Infecção

PRINCIPAIS CLASSES ANTIBIÓTICAS

1) BETA-LACTÂMICOS

Quadro 140.2 *Classificação dos antibióticos β-lactâmicos*

Classe	Via de administração	
	Parenteral	**Oral**
Penicilinas		
Sensíveis à β-lactamase		
Espectro estreito	Penicilina G	Penicilina V
Ativas no intestino	Ampicilina	Amoxicilina, ampicilina
Ativas no intestino e contra pseudomonas	Carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, azlocilina, piperacilina	Indanil carbenicilina
Resistentes à β-lactamase		
Antiestafilocócicas	Meticilina, oxacilina, nafcilina	Cloxacilina, dicloxacilina
Combinadas com inibidores da β-lactamase	Ticarcilina mais ácido clavulânico, ampicilina mais sulbactam, piperacilina mais tazobactam	Amoxicilina mais ácido clavulânico
Cefalosporinas		
Primeira geração	Cefazolina, cefalotina, cefapirina	Cefalexina, cefradina, cefadroxil
Segunda geração		
Ativas contra *Haemophilus*	Cefamandol, cefuroxima, cefonicida, ceforanida	Cefalcor, cefuroxima axetil, cefixima*, cefprozil, cefpodoxima,* loracarbef
Ativas contra *Bacteroides*	Cefoxitina, cefotetano, cefmetazol	Nenhum
Terceira geração		
Espectro ampliado	Ceftriaxona, cefotaxima, ceftizoxima	Nenhum
Espectro ampliado e contra pseudomonas	Ceftazidima e cefoperazona	Nenhum
Carbapenems	Imipenem-cilastatina	Nenhum
Monobactâmicos	Aztreonam	Nenhum

* Algumas fontes classificam a cefxima e a cefpodoxima como agentes orais de terceira geração, devido a um espectro marginalmente mais amplo.

A) PENICILINAS

- Meia vida geralmente curta e rápida eliminação pelo fígado.
- São atóxicas em doses usuais e podem causar hipersensibilidade como efeito adverso (febre e rash)
- Pode ocorrer tocixidade hepática e de M.O. pelas penicilinas semi-sintéticas, neutropenia pela nafcilina e hepatite com oxacilina.

A) PENICILINAS

Penicilina G:

- Raramente primeira escolha, pelo espectro restrito.
- Escolha para sífilis, leptospirose, infecções estreptocóccicas dos grupos A e B, actinomicose, infecções orais e periodontais, menigite meningocóccica e meningococcemia, endocardite por *S. viridans*, mionecrose por *Clostridium*, tétano, antraz, erisipela.
- Em UTI, usada para infeções graves susceptíveis – pneumonia, fasceíte e celulite.

A) PENICILINAS

Penicilinas semi-sintéticas resistentes a penicilinase

- Nafcilina e oxacilina
- Metabolismo hepático, não necessita de ajuste para insuficiência renal.
- Tratamento de infecções disseminadas por estafilococos.
- MRSA muito prevalente atualmente.

A) PENICILINAS

Penicilina anti Bactérias Gram negativas

- São penicilinas de espectro expandido: piperacilina e mezlocilina.
- Agem contra enterobactérias resistentes a ampicilina, carbenicilina e ticarcilina: *Klebsiella, Serratia, Proteus* indol positivo, *Citrobacter*. *Pseudomonas aeruginosa*.
- Necessita de pouco ajuste renal
- Raramente aumenta tempo de sangramento ou promove sangramento clínico.
- Não devem ser usados como terapia única – induz resistência.

B) CEFALOSPORINAS

- Espectro contra Gram positivos e Gram negativos.
- Não são ativas contra MRSA, *Enterococcus spp* ou S. Maltophilia e *Enterobacter ESBL*.

B) CEFALOSPORINAS

Primeira Geração: cefalexina/ cefazolina

- Ativos contra Estafilococos – *S. aureus*
- Não efetivos contra: *Enterococcus, MRSA, Listeria, E. coli, Proteus e Klebsiella.*
- Enterobactérias nosocomiais são freqüentemente resistentes.

Segunda Geração: cefuroxima, cefoxitina e cefotetan

- Melhora espectro para G - , icluindo *E. coli*, *Klebsiella spp*, alguns *Proteus* indol positivos e *Providencia spp*.

B) CEFALOSPORINAS

Terceira Geração:

- Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima e ceftizoxime
- Aumenta espectro para G - , mas são menos efetivas contra G +.
- Ceftazidima atinge Pseudomonas, mas existe resistência.
- Atividade pobre contra anaeróbios

B) CEFALOSPORINAS

Quarta Geração:

- Cefepime e cefpiroma
- Espectro amplo para G -, Incluindo *Pseudomonas spp.* E melhor espectro para G+.

- Reações adversas: Hipersensibilidade (febre, rash, nefrite intersticial e anafilaxia), alergia cruzada com as penicilinas em 5-15% dos casos.

C) CARBAPENÊMICOS

- Ativos contra G -, incluindo *Pseudomonas spp*, G+ e anaeróbios. Vários *Enterococcus spp*.
- Não é eficaz contra MRSA, *Enterococcus faecium, S. maltophilia. P. cepacia e Flavobacterium spp*.
- Espécies de *P. aeruginosa* e *Acinetobacter spp* são resistentes.
- Necessitam de ajuste renal.
- Efeitos colaterais: mioclonus, crises convulsivas, rash, febre, náuseas, vómitos

D) MONOLACTÂMICOS

- Aztreonam: difere das penicilinas e cefalosporinas na estrutura e isso diminui o número de reações cruzadas.
- Atividade apenas contra G -. Nenhuma atividade contra G+ e anaeróbios.
- *H. influenzae, N. gonorrhoeae, Enterobacteriaceae*.
- Pior que carbapenêmicos e melhor que cefalosporina de terceira geração para *Pseudomonas*.

E) INIBIDORES DE BETA-LACTAMASE

- Ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam = se ligam a beta-lactamase de S. aureus, anaeróbios e alguns BGN.
- Combinação com penicilinas permite largo espectro.
- Inefetivos contra a maioria de *P. aeruginosa, E. cloacae, Citrobacter e S. marcescens.*
- Excreção renal – necessita de ajuste.

2) AMINOGLICOSÍDEOS

- Gentamicina, tobramicina e amicacina.
- Má absorção pelo TGI, ligação protéica mínima, má penetração no LCR mesmo com BHE inflamada, apenas 1/3 penetra na secreção brônquica e penetra muito mal no humor vítreo, bile e próstata.
- Excreção renal – necessita de ajuste.
- São todos dialisáveis – hemodiálise e diálise peritoneal.
- Péssima ação em pH reduzido ou tecidos hipóxicos (tecidos purulentos ou com bactérias anaeróbias).

2) AMINOGLICOSÍDEOS

Indicações: BGN, epecialmente para multirresistentes (*Enterobacter spp*.) e bacilos não fermentadores, como *Pseudomonas e Acinetobacter*.

- Ruim contra G + : necessita de associação.

Reações adversas: Hipersensibilidade rara. Bloqueio muscular em paciente com Miastenia Gravis.

- Ototoxicidade: 10% dos pacientes.
- Nefrotoxicidade: 2-10% dos pacientes/ 1-25% dos paciente críticos. O dano é reversível com a interrupção da terapia.

3) FLUORQUINOLONAS

- Ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino e gatifloxacino.
- BGN (incluindo *Salmonella e Shigella spp.*) *H. influenzae, Pseudomonas, Acinetobacter e Aeromonas hydrophila*.
- Agem contra *Mycoplasma, Chamydia, Ureaplasma e Legionella pneumophila*.
- Cipro e Oflox - *Mycobateria*

- Excreção renal – necessita de ajuste
- Não é eliminado por diálise.

- Efeitos colaterais: Bem tolerados – náuseas, vómitos, diarréia, hipersensibilidade e, alterações do SN, com insônia, cefaléia, confusão e convulsão.

- Indicações: ITU complicada envolvendo G – resistentes, prostatites, pneumonia bacteriana, diarréia, otite externa maligna, infecção intra-abdominal e pélvica (associado a cobertura contra anaeróbios).

3) FUORQUINOLONAS

4) VANCOMICINA

- Bactericida contra CGP e BGP, incluindo MRSA, estafilococos coagulase negativo, *S. viridans, S. bovis, Clostridium spp*.
- *Enterococcus spp* já são resistentes – VRE.
- Uso oral para *C. difficile*

- Excretada pelo rim – necessita de ajuste.

- Efeitos colaterais: Hipersensibilidade, nefrotoxicidade. Ototoxicidade e neutropenia são raras.
- Liberação de histamina na infusão rápida.

5) MACROLÍDEO

- Eritromicina, claritromicina e Azitromicina
- Tratamento para pneumonia por *Mycoplasma*, *Clamydia*, faringite por *S. pyogenges, Bordetella Pertussis*, enterite por *Campylobacter spp*.
- Não necessita de ajuste renal.
- Pode causar irritação do TGI, com vómitos e diarréia.
- Azitromicina: *C. tracomatis, Mycobacterium avium e M. chelomei.*

6) OXAZOLIDINONES

- Linezolida – desenvolvida em 1980
- Bacteriostático contra G +
- Usada para tratamento de infecções por germes resistentes a vancomicina – VRE e MRSA.
- Não é necessário ajuste renal.

TERAPIA CONTRA ANAERÓBIOS

Metronidazol:

- Uso oral para C. *difficile*
- Metabolizado pelo fígado – diminuir doses na insuficiência hepática.
- Excelente penetração no LCR e cérebro.
- Muito potente contra *B. fragilis* e BGN entéricos.
- Indicado para associação em doenças pélvicas e abdominais.
- Gosto metálico na boca, relatos de neutropenia, pancreatite e hepatite.

TERAPIA CONTRA ANAERÓBIOS

Clindamicina:

- Penetra bem em todos os tecidos, exceto LCR e cérebro.
- Atividade contra anaeróbios – B. fragilis resistentes em 29%.
- => Indicado para infecção da cabeça, pescoço, pulmão e fasceíte necrotizante.
- Metabolismo hepático – Não necessita de ajuste renal.
- Efeito colateral: Colite pseudomembranosa – 10% dos pacientes.

TERAPIA CONTRA ANAERÓBIOS

Cloranfenicol:

- Bacteriostático usado para tratamento de infecções por *Rickettsia spp.* e raramente *Salmonella typhi, H. influenzae.*
- Metabolismo hepático.
- Boa penetração em todos os tecidos.
- Efeito colateral: supressão da M.O. Anemia aplásica idiossincrática é rara (1/40000).