ANTIMICROBIANOS





Profa. Dra Rita de Cássia Café Ferreira

2018

**

Programa

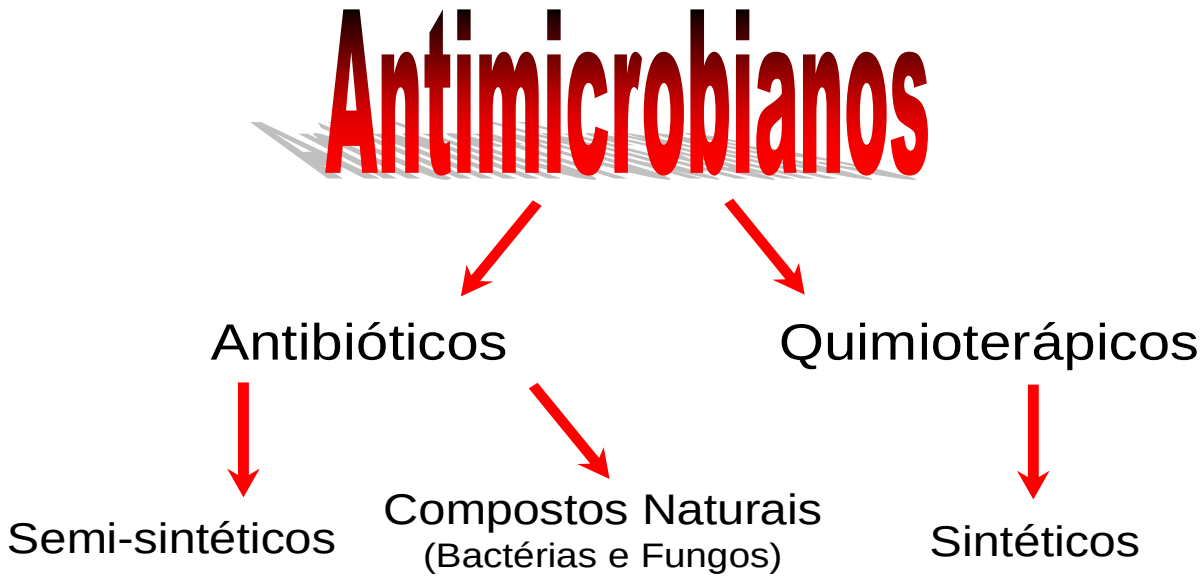
I

- Agentes Antimicrobianos, Nomenclatura e Origem
- Descoberta da Penicilina e Categorias
- Fatores que influenciam na escolha do antimicrobiano
- Aspectos importantes relacionados à Terapia Antimicrobiana
- **Mecanismos de Ação dos Antimicrobianos**

II

- **Mecanismos de Resistência**
- Prática – Laboratório

Nomenclatura



A Descoberta

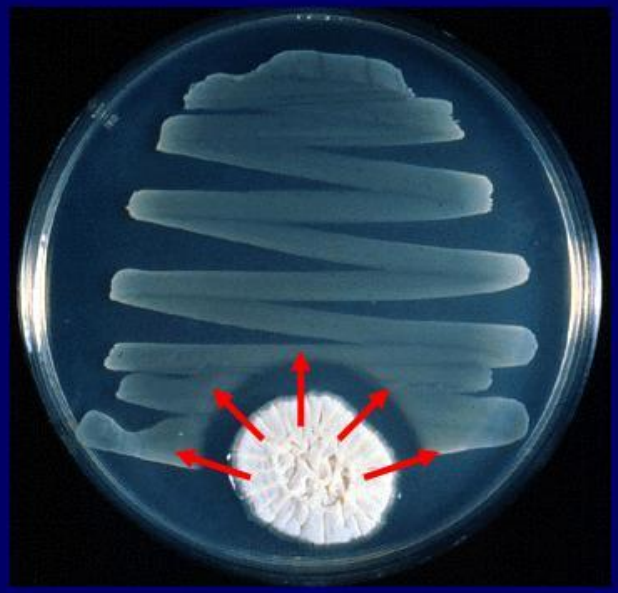


- 1922 – Alexander Fleming:
  - Lágrima → Lisozima
- 1928 – Alexander Fleming:
  - Cultura de fungos → não cresciam bactérias
- Uso em humanos não antes da Segundo Guerra Mundial.



O que é um antibiótico?

Definição: Substância produzida por um organismo que mata ou impede o crescimento de outro organismo

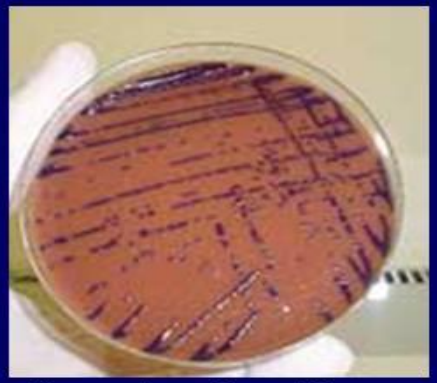


Produção de antibiótico por um fungo impedindo o crescimento das bactérias ao redor?

Quem produz antibiótico naturalmente?



Cravo-da-Índia (*Syzygium aromaticum* L.)
Princípio ativo: Eugenol



Chromobacterium violaceum
Princípio ativo: Aztreonam



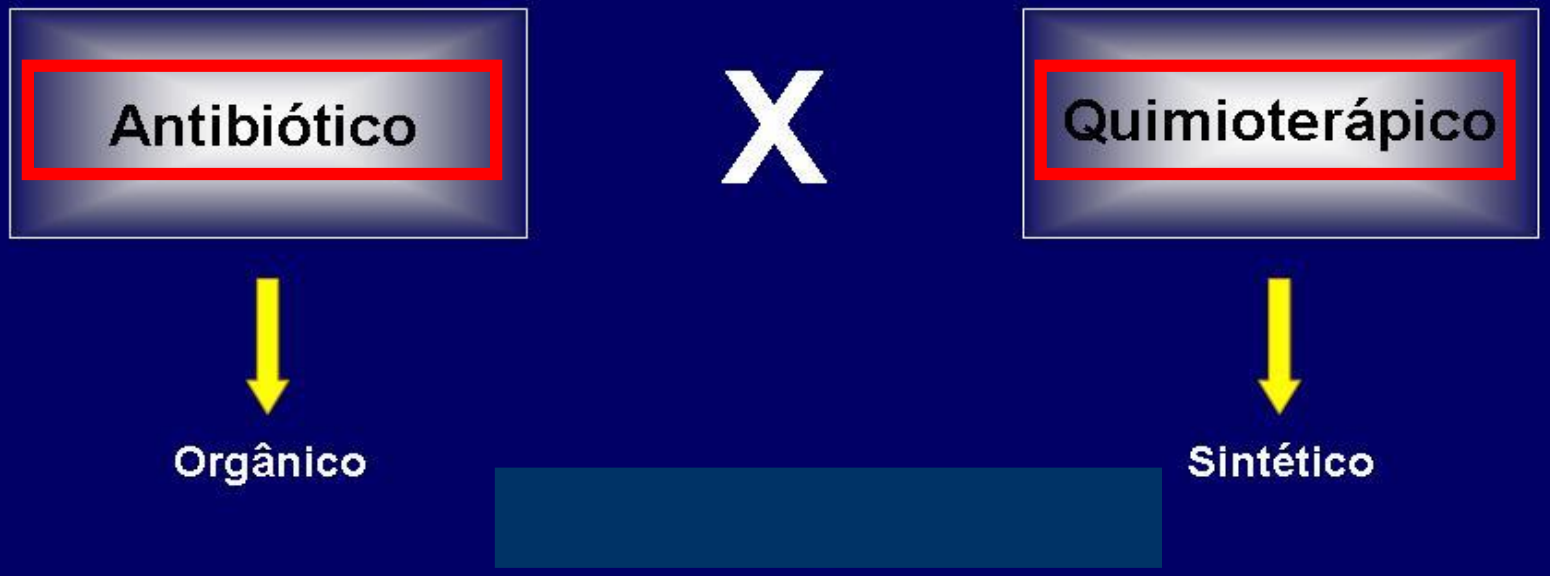
Penicillium sp.
Principio ativo: Penicilinas



E os 'antibióticos' sintéticos?

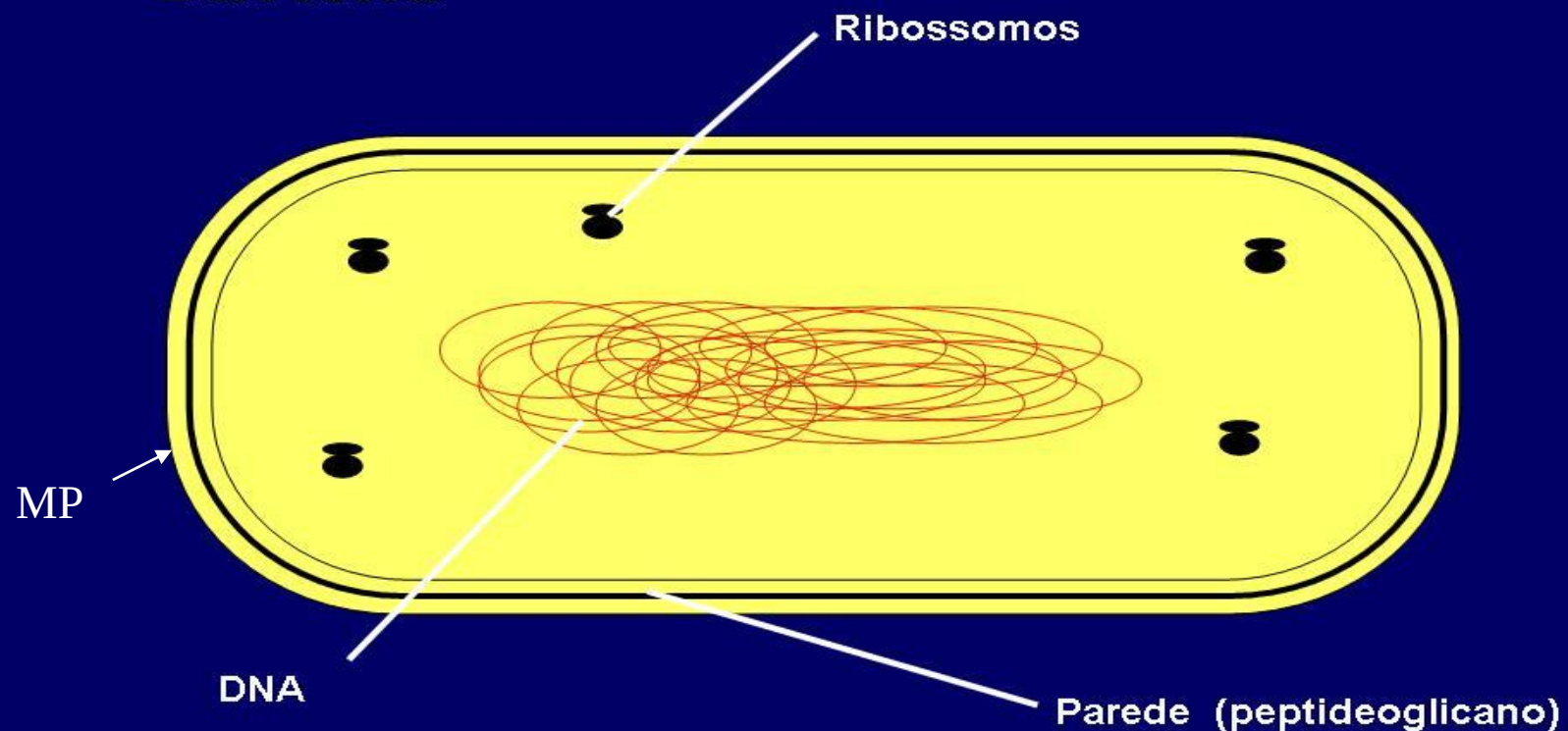
Quimioterápicos

Definição: Substância sintética que mata ou impede o crescimento de determinado organismo



Possíveis alvos de ação

- Bactéria

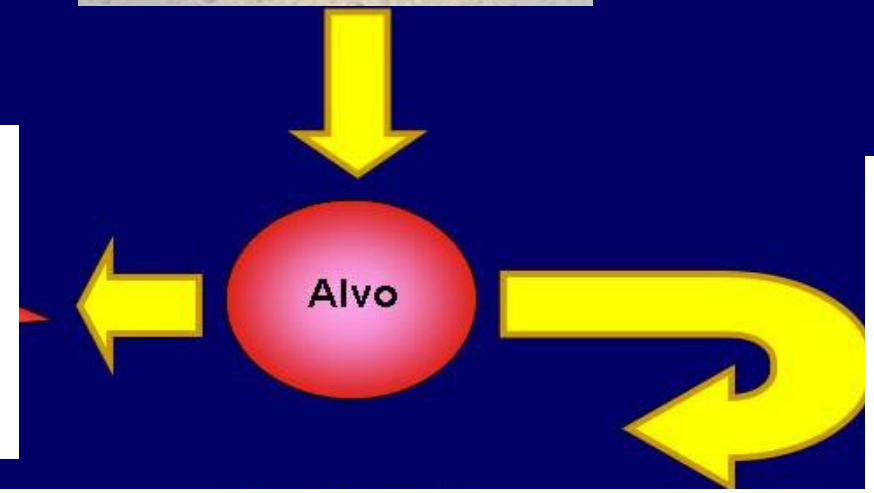


Característica de um antibiótico

- Toxicidade seletiva

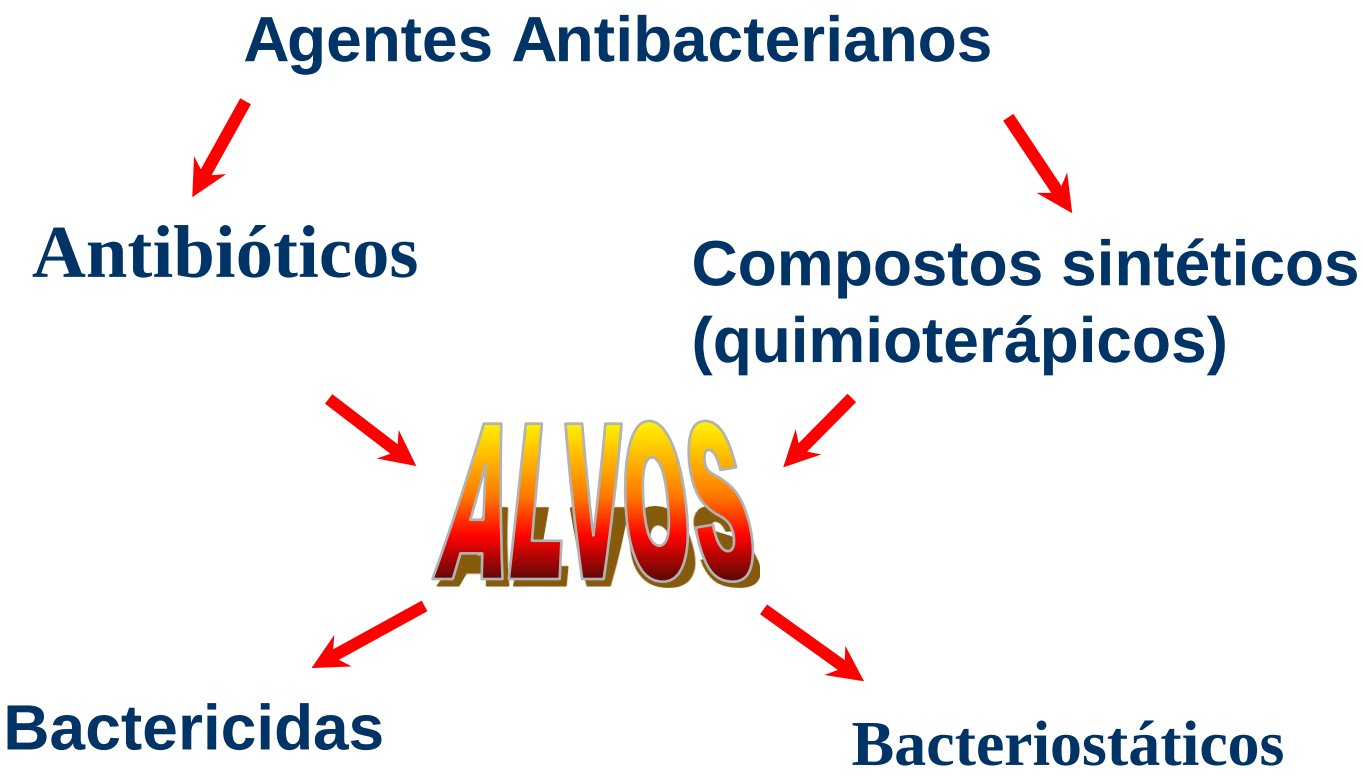




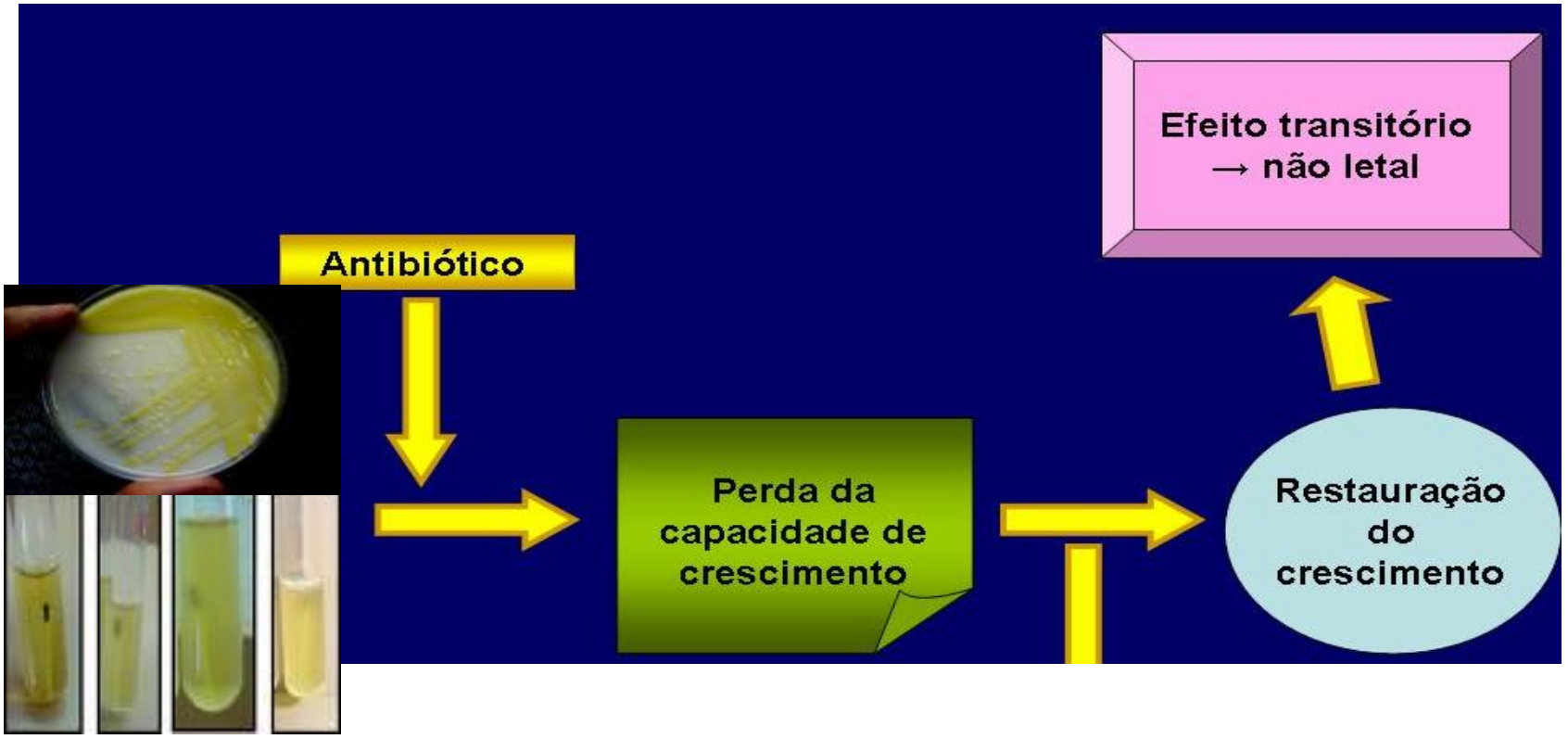




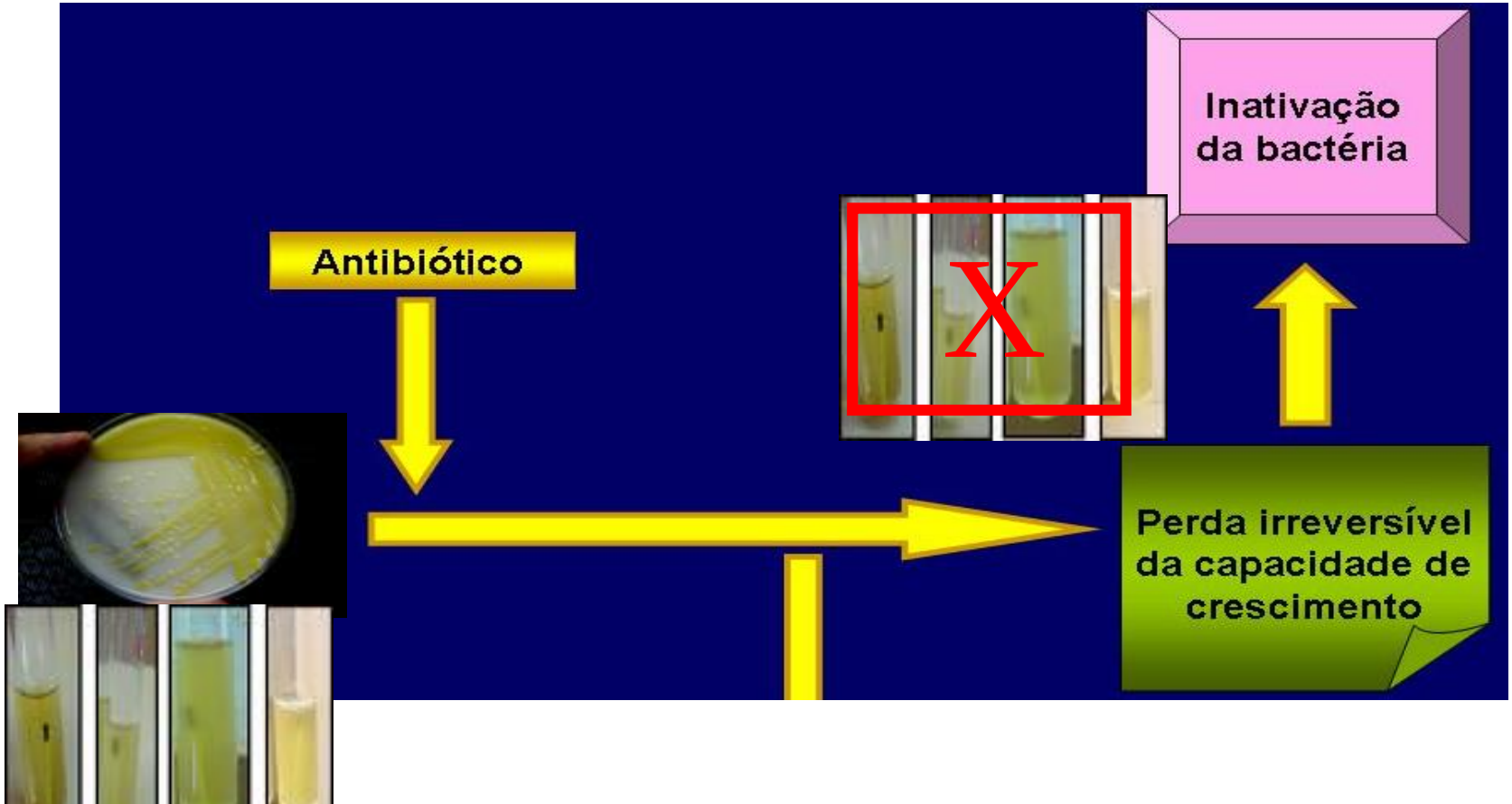
Agentes Antibacterianos



Bacterios*tático*, fungis*tático* e viros*tático*



Bacteri***cidas***, Fungi***cidas*** e Viru***cidas***



Classificação geral dos antibióticos

- INATIVAR irreversivelmente um agente;
- Cessar crescimento.

Fatores que influenciam na escolha de um antibiótico

- **atividade frente ao patógeno**
- **distribuição tecidual**
- **degradação(metabolização)no hospedeiro**
- **efeitos colaterais**
- **ação sobre a microbiota**

Aspectos Importantes Relacionados à Terapia Antimicrobiana

- **Toxicidade Seletiva ????**
- **Concentração Efetiva**
- **Efeito Sinergístico**
- **Espectro de Ação**

Antibacterianos (categorias)

Beta-lactâmicos
Penicilinas
Cefalosporinas
Monobactâmicos
Carbopenes

Aminoglicosídeos
Estreptomicina
Canamicina
Neomicina
Gentamicina
Amicacina
Tobramicina

Espectinomicina

Tetraciclinas

Macrolídeos
Eritromicina

Lincomicina

Clindamicina

Cloranfenicol

Polípeptídeos
Bacitrocina
Polimixina B

Glicopeptídeos
Vancomicina
Teicoplanina

Rifampicinas

Quinolônicos
Ác. nalidíxico
Norfloxocina

Sulfanamidas

Trimetropim

Isoniazida

Etambutol

Nitrofuranos

Metronidazol

Novobiocina

Anfotericina B Flucitosina Griseofulvina Cetoconazol

I. MECANISMOS DE AÇÃO



ALVO



Principais Grupos de Antibióticos
Quanto ao Mecanismo de Ação



1. Inibidores da síntese da parede celular

2. Alteração e lise da membrana citoplasmática

3. Inibição da síntese protéica

4. Inibição da síntese de ác. Nucleicos

5. Metabolismo Intermediário

1. Parede Celular Bacteriana



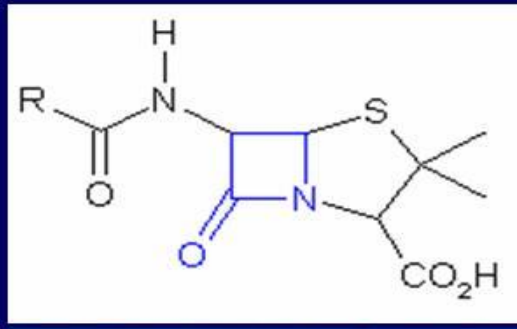
- Inibição de alguns passos de “construção” da parede celular;
- Inativa as enzimas (proteínas) que participam da síntese da parede;
- Atua sobre o peptidioglicano

  Ex.: β-lactâmicos Penicilina, Cefalosporina

Penicilinas

- Atuam na terceira etapa da síntese de peptideoglicano;
- Primeiros antibióticos usados;
- Diversos tipos:
  - Penicilina G (Grupo I);
  - Meticilina (Grupo II);
  - Ampicilina e amoxicilina (Grupo III);
  - Carbenicilina (Grupo V);

Alexander Fleming - 1928

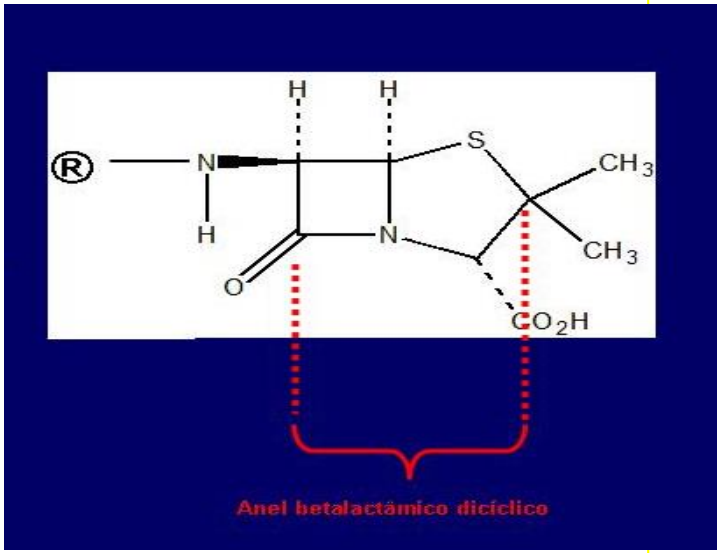




Principais classes de β-lactâmicos

Penicilinas - benzilpenicilina, ampicilina, carbenicilina, oxacilina, meticilina

Penicilina da 1a geração Pen G /pen V
Pen da 2a geração Aminopenicilinas
Pen da 3a geração Carboxipenicilinas
Pen da 4a geração Amidinopenicilina

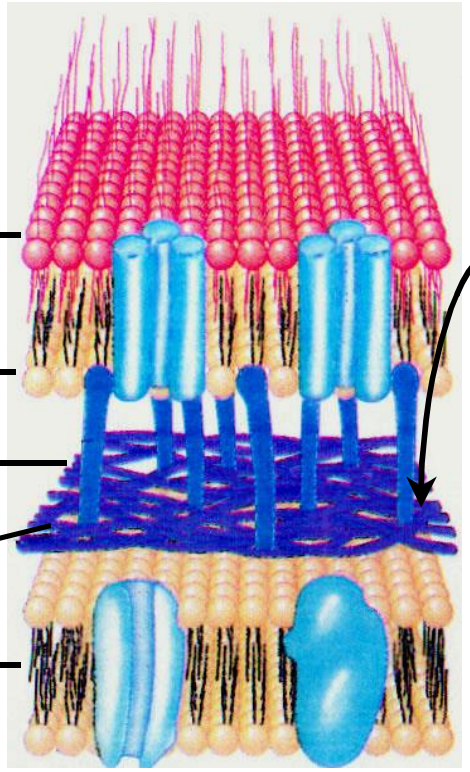


Amoxicilina
Amoxicilina/clavulanato
Amoxicilina/sulbactamico

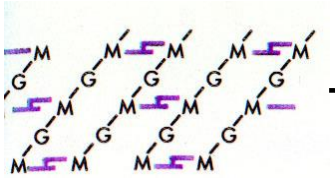
cefalosporinas - cefaloridina, cefalexina, cefatoxina, cefoxitina
monobactâmicos - aztreonam
carbapenemas - imipenem

Envoltório Celular Bacteriano

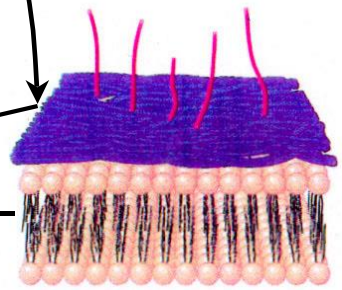
Bactérias Gram-negativas



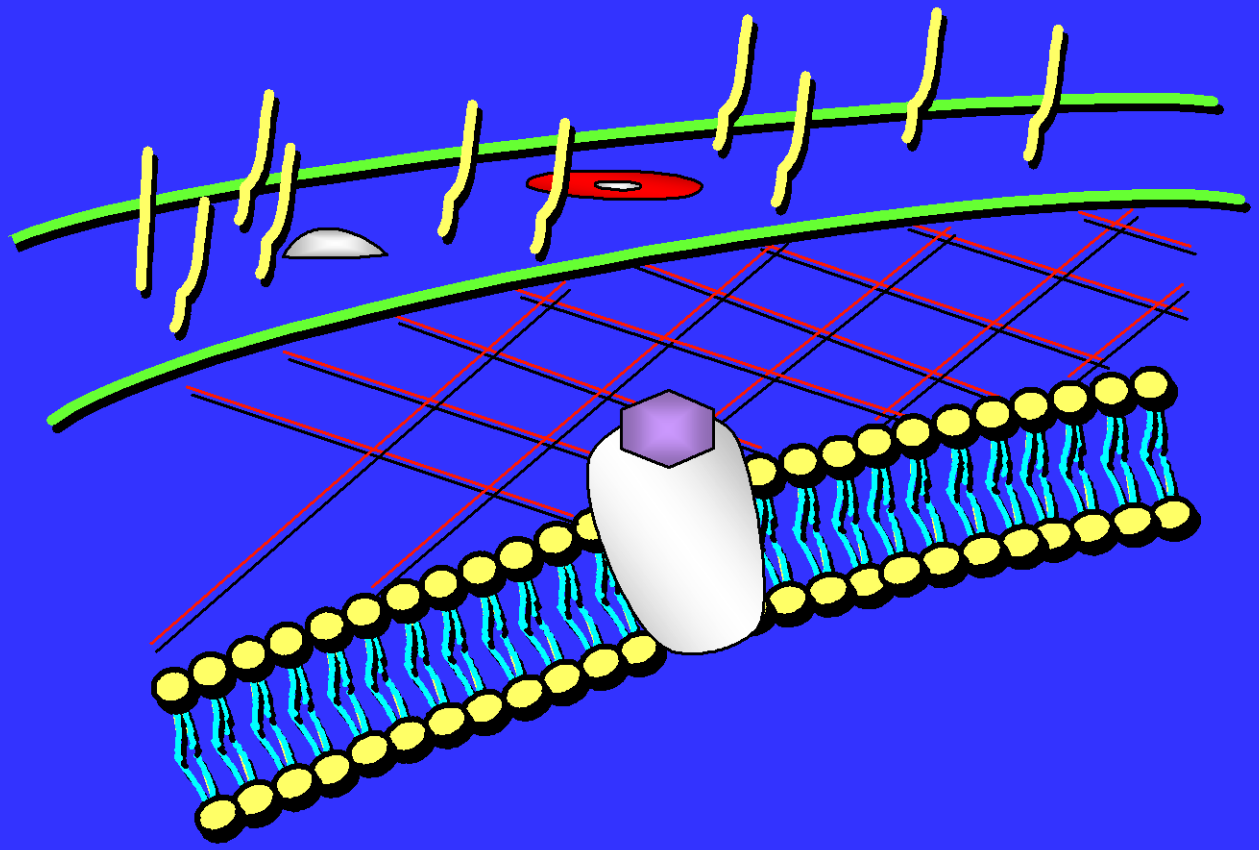
Bactérias Gram-positivas



Estrutura da
Peptideoglicana

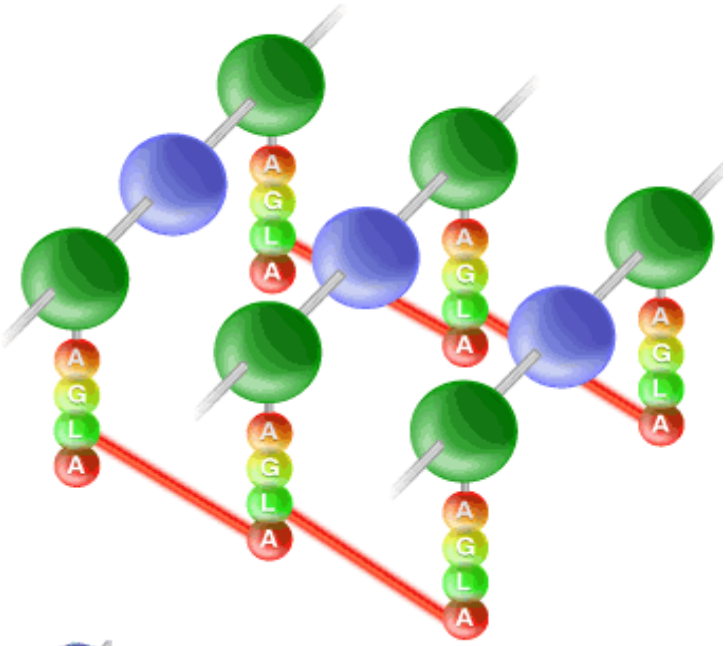


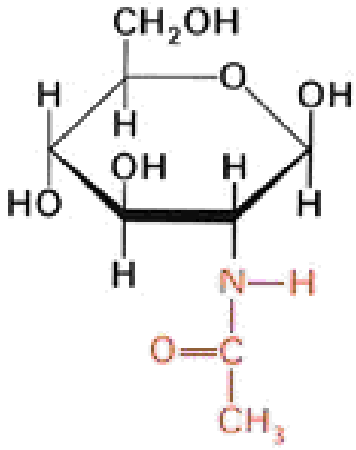
Proteínas Ligadoras de Penicilina (PBPs)



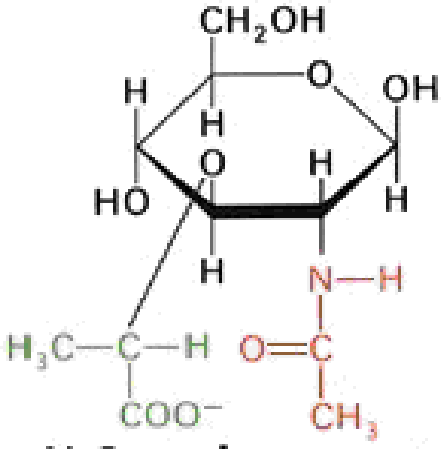
Peptideoglicana

Gram Positiva





N-Acetylglucosamine



N-Acetylmuramate



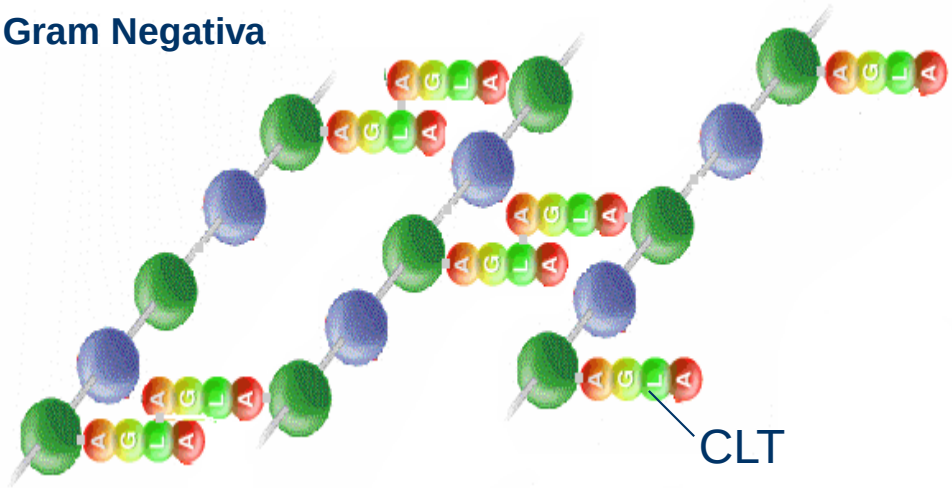
- N-acetilglicosamina (NAG)



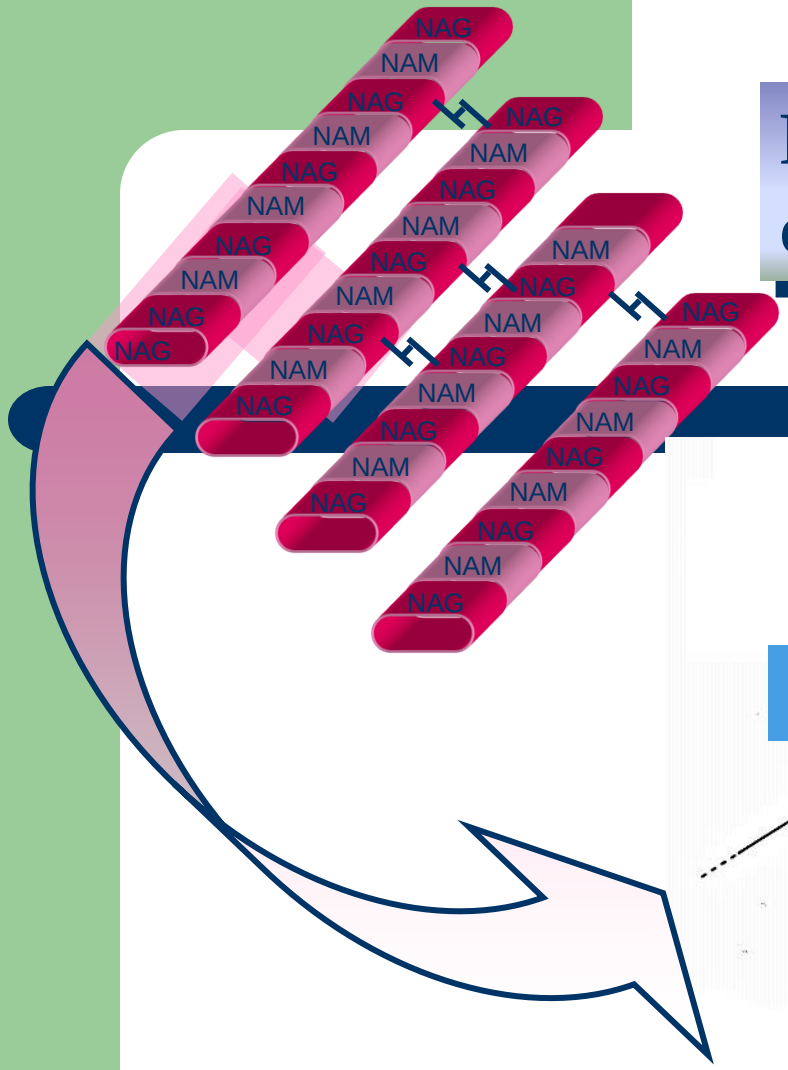
- N-acetilmurâmico (NAM)

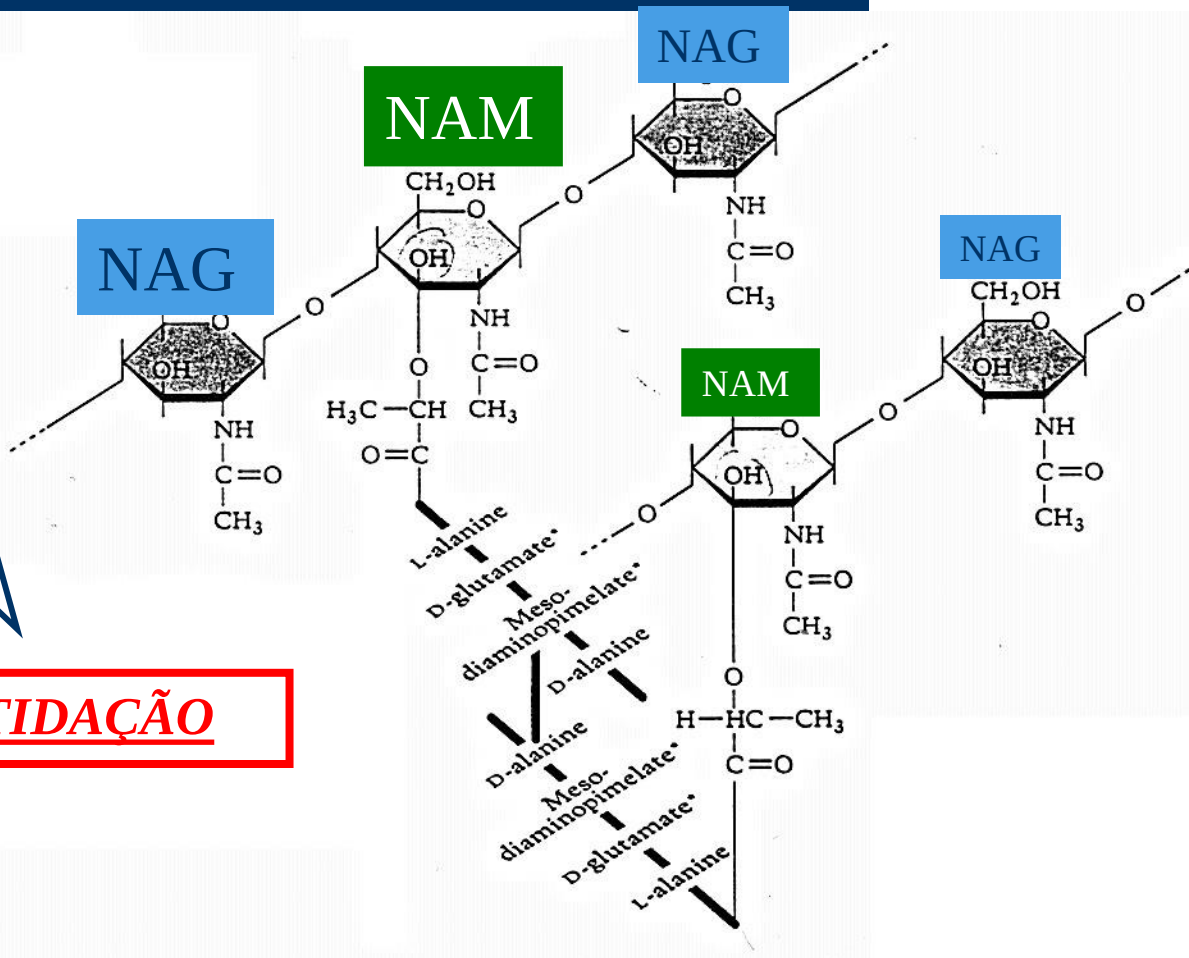
CLT - **Cadeia lateral de tetrapeptídeo**

Gram Negativa



Pontes peptídicas da parede celular bacteriana





TRANSPEPTIDAÇÃO

1. Antibióticos que agem na Síntese da parede celular;

- β-lactâmicos → (Penicilina, Ampicilina, Cefalosporina,Amoxicilina,Monobactâmicos, Penem)
- Glicopepitídeos → (Vancomicina)
- Cicloserina
- Fosfomicina
- Bacitracina

Glicopeptídeos

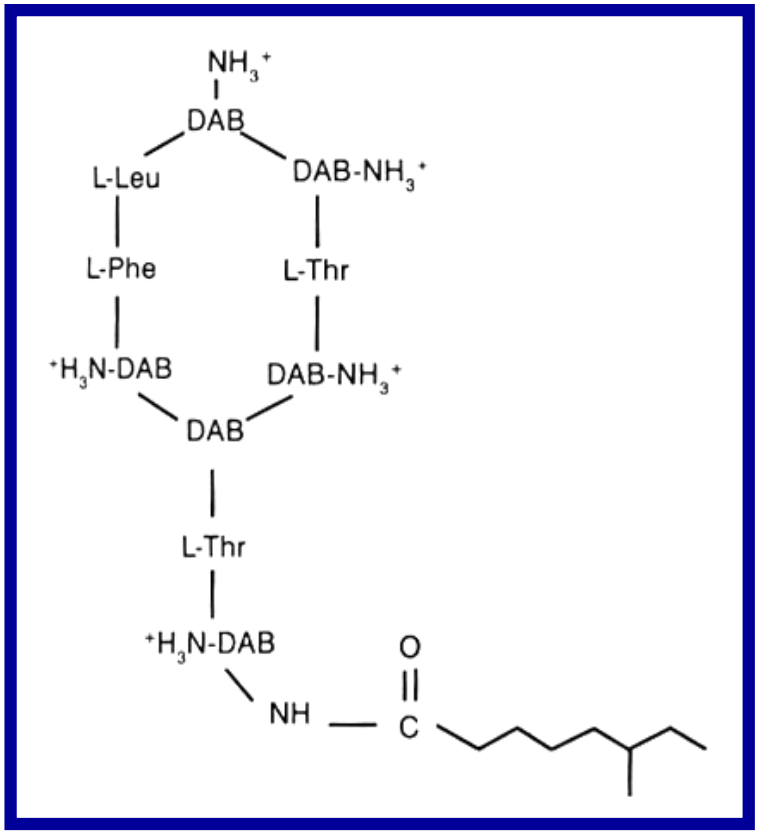
- Vancomicina **isolado de *Streptomyces orientalis***

- **Ligam-se a Alanina da Cadeia peptídica → Interrompem 3ª etapa**
- Espectro de ação: Restrito
- Mecanismo de ação: Inibidor da síntese da parede celular / Transferência da subunidade utilizada na adição de nova molécula
- **Efeito: Bactericida (**Preferência de ação em bactérias **Gram +)**

Heptapeptídeo linear:- 5 aminoácidos aromáticos

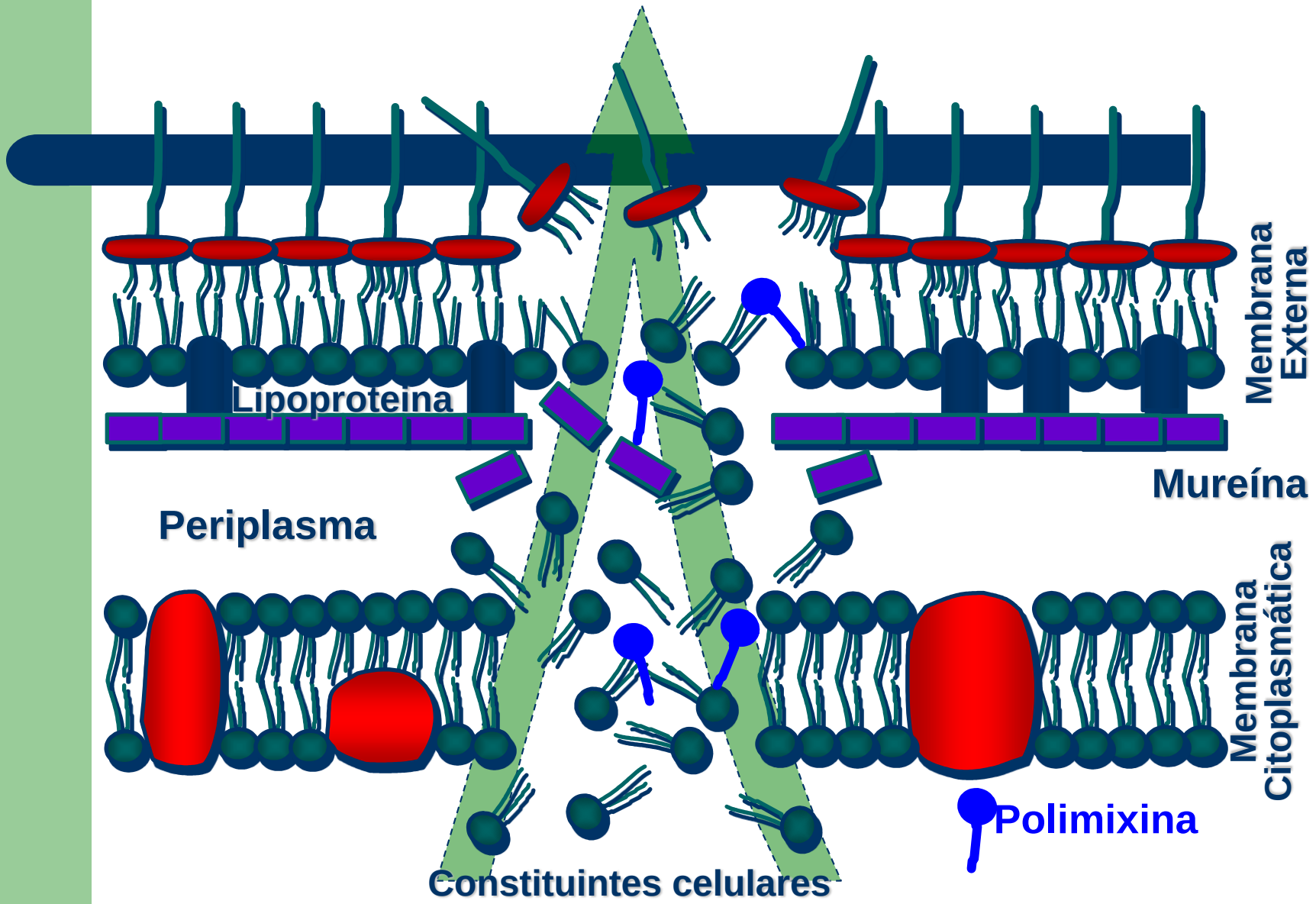
2. Alteração e lise da membrana citoplasmática

- Polimixina B

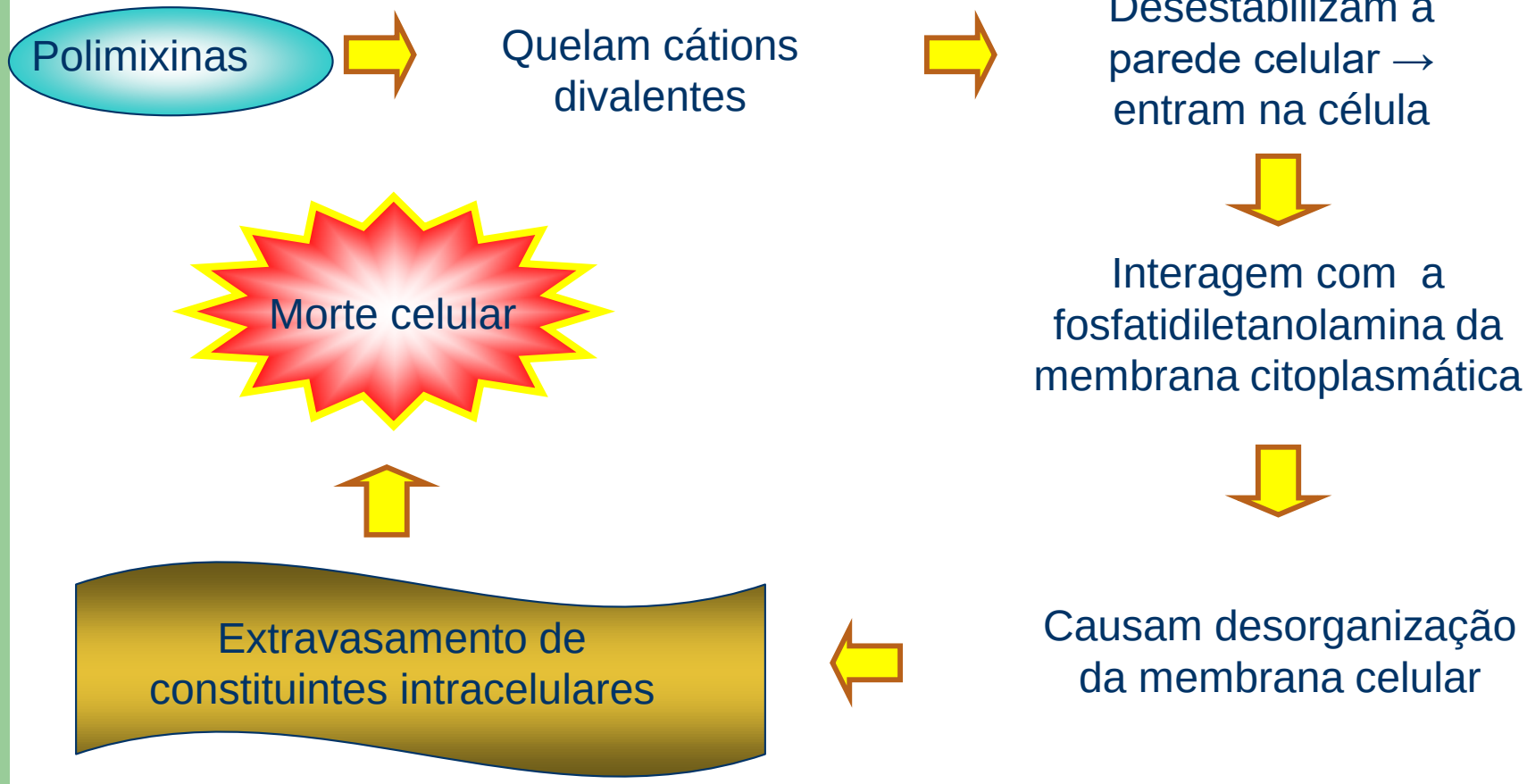


Estrutura da Polimixina B

Antibíóticos que interferem na estrutura da membrana (polimixina B)



Mecanismo de ação



3. Inibição da síntese protéica

Ribossomos

Só age nos ribossomos de PROCARIOTOS.

- **Bloqueio na etapa de iniciação (30S)**

-Aminoglicosídeos - erros na tradução

-Tetraciclina

Bloqueio na etapa de alongamento (50S)

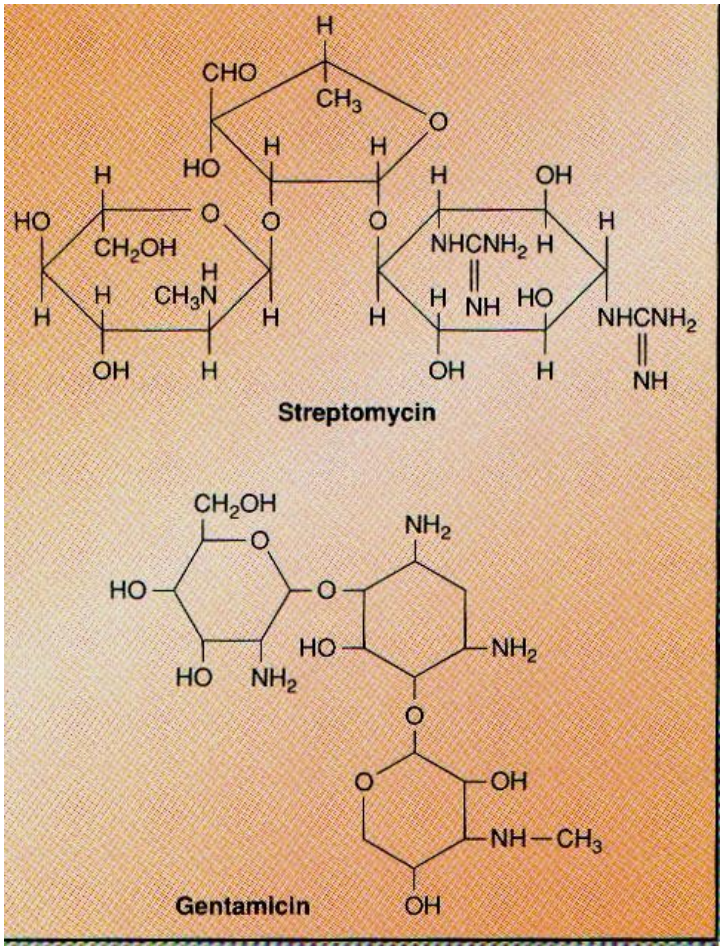
-Cloranfenicol - incorporação do RNAt-aminoacil

-Macrolídeos - Eritromicina, Clindamicina, etc- bloqueio da translocação e liberação prematura do peptídeo nascente

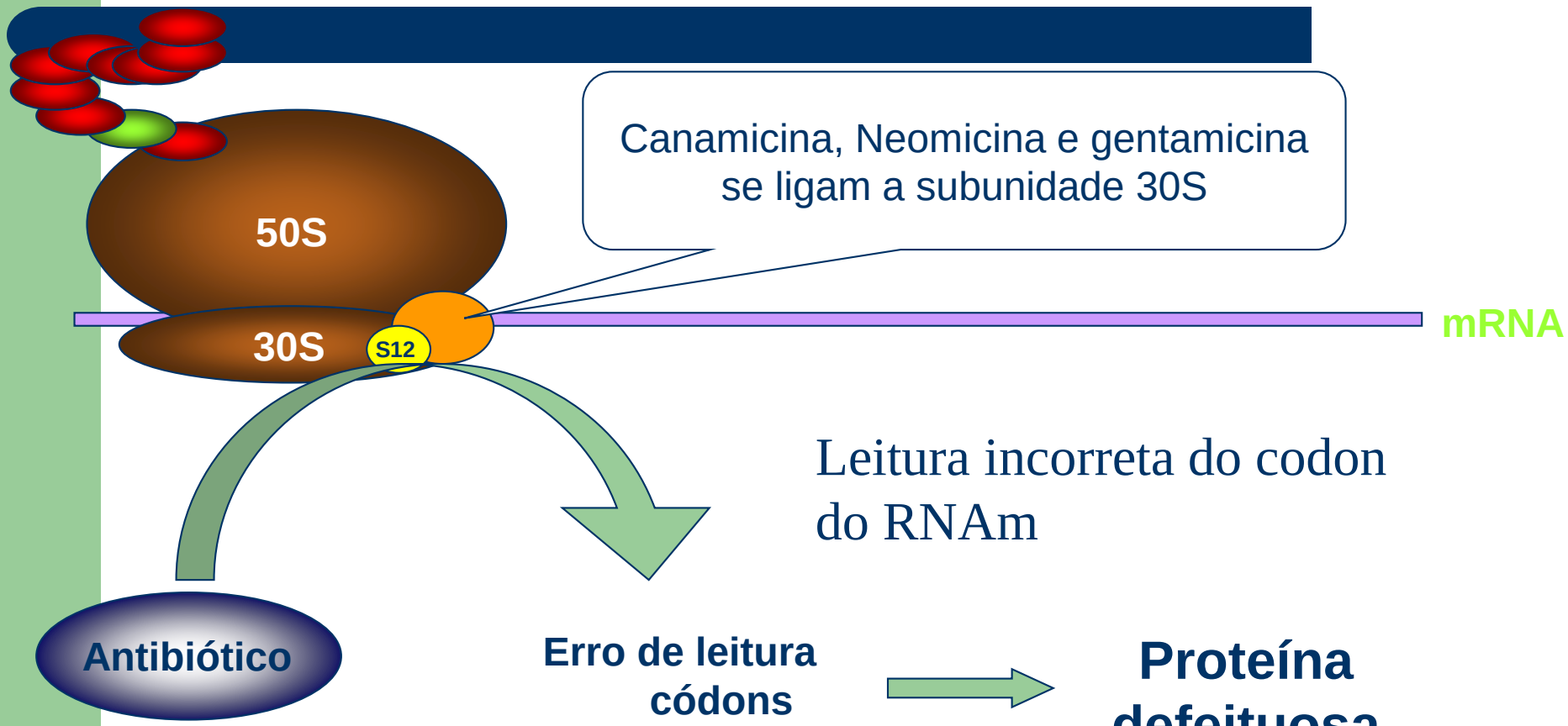
Aminoglicosídeos

- **Estreptomicina**
- **Canamicina**
- **Neomicina**
- **Gentamicina**
- **Amicacina**

- **(30 S)**



Mecanismo de ação



Leitura incorreta do codon do RNAm

Erro de leitura códons → **Proteína defeituosa**

Erro na tradução

Aminoglicosídeo

AMICACINA

Mecanismo de ação: Inibição da síntese proteíca;

Efeito: Bactericída;

Espectro de ação:

AMPLO;

Principais aplicações:

Ação principal contra bactérias GRAM (-);

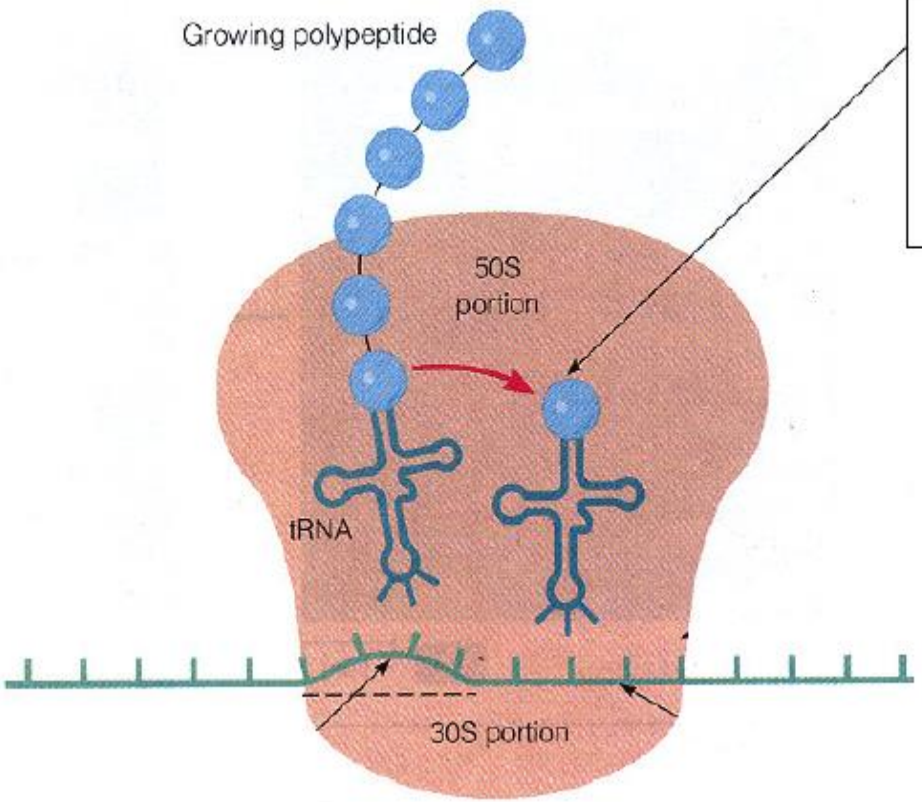
Tetraciclina

- Produzido por *Streptomyces bacterium.*
- Modo de ação: ligação ao aminoacyl tRNA do ribossomo 30S de bactérias – inibe tradução
- Toxicidade: afeta ribossomos de mitocôndrias, efeito teratogênico
- Contra-indicações: manchas em dentes em desenvolvimento; inativado por íons Ca2+ (leite); aluminio, ferro e zinco (anti-ácidos); alergia foto sensível (exposição à luz UV)
- Indicação mais comum – tratamento de acne = G+ e G-

Cloranfenicol

Antibiótico originalmente produzido pelo *Streptomyces venezuelae*, é obtido atualmente por síntese química.

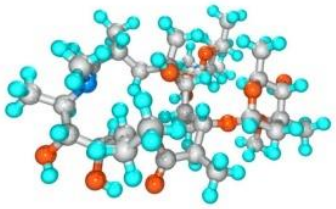
Mecanismo de ação: Inibição da síntese protéica



Inibe a ligação peptídica por ligar-se à peptidiltransferase (formadora da ligação peptídica).

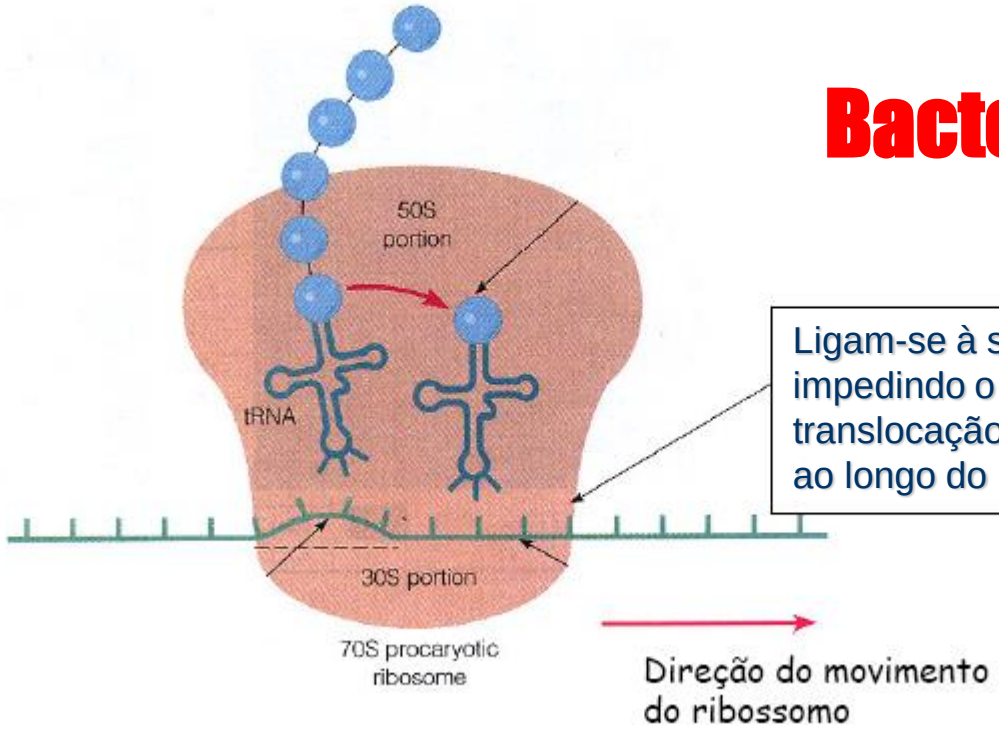
Bacteriostático

Macrolídeos
(Eritromicina, Azitromicina)



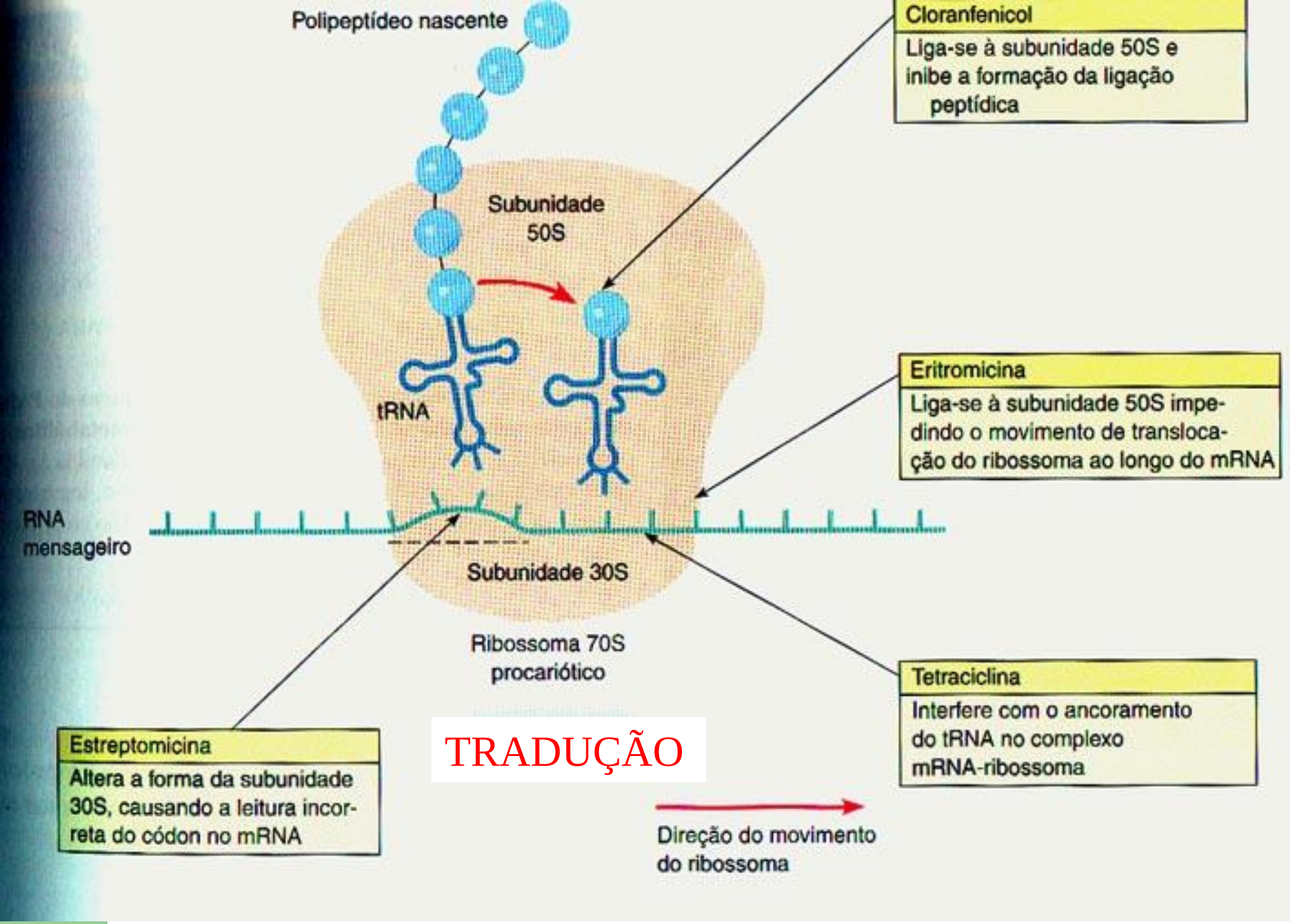
Produzidos por bactérias do gênero *Streptomyces*

Mecanismo de ação: Inibição da síntese protéica



Bacteriostáticos

Ligam-se à subunidade 50S impedindo o movimento de translocação do ribossomo ao longo do mRNA


Polipeptídeo nascente
Cloranfenicol
Liga-se à subunidade 50S e inibe a formação da ligação peptídica
Subunidade 50S
tRNA
Eritromicina
Liga-se à subunidade 50S impedindo o movimento de translocação do ribossoma ao longo do mRNA
RNA mensageiro
Subunidade 30S
Ribossoma 70S procariótico
Tetraciclina
Interfere com o ancoramento do tRNA no complexo mRNA-ribossoma
Estreptomicina
Altera a forma da subunidade 30S, causando a leitura incorreta do códon no mRNA
TRADUÇÃO
Direção do movimento do ribossoma

4. Inibição da síntese da síntese de ácidos nucleicos.

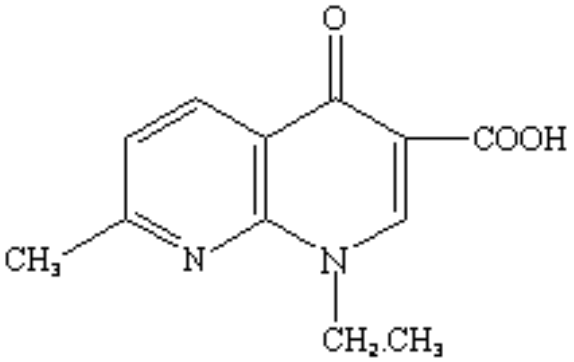
Age sobre as funções do DNA: Autoduplicação e Síntese de proteínas
Só age nas enzimas que participam desses processos em PROCARIOTOS

- Quinolonas: inibem a ação da DNA girase - **replicação**
  Ciprofloxacin
  Novobiocina: se liga a DNA girase, afetando o desenovelamento do DNA, impedindo sua replicação

- Rifampicina; ligação irreversível com a RNA polimerase – bloqueia a **transcrição do RNA**

Quinolonas

- **Sintéticas;**
- **Ácido Nalidíxico;**
- **Entra nas células através de porinas (Omp) e através do LPS;**
- **Alvos: DNA girase e/ou topoisomerase IV;**
- **Bactericida.**



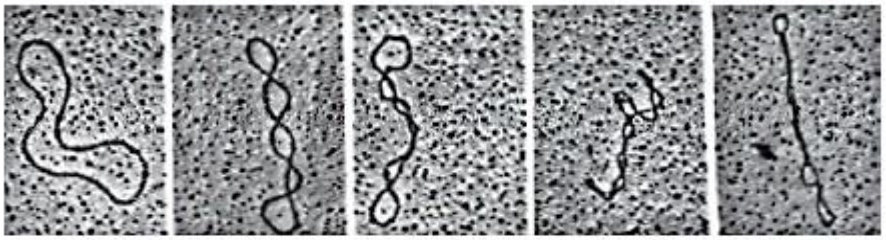
Ácido Nalidíxico

Quinolonas

(Ciprofloxacin)

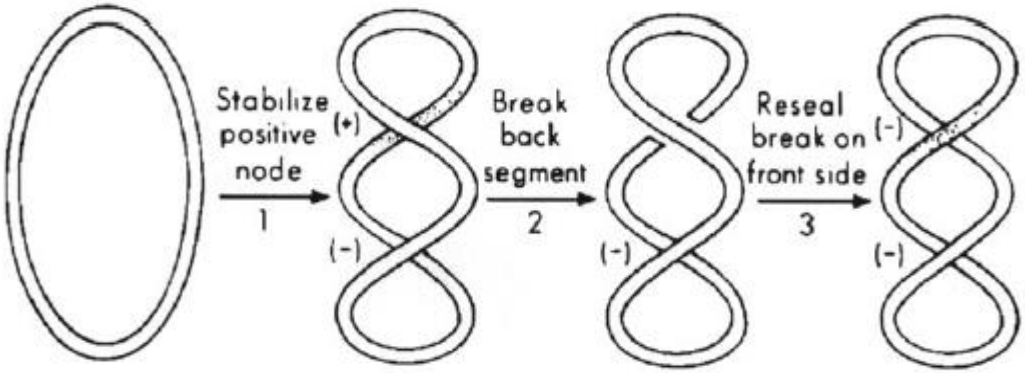
São compostos sintéticos

Mecanismo de ação: Interferem com a síntese de DNA



DNA girase

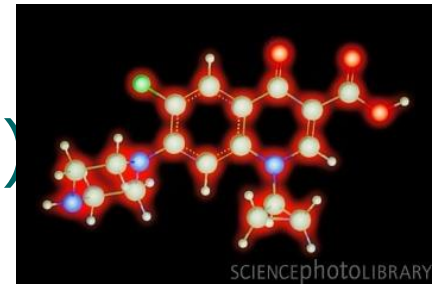
Inibem a ação da **DNA girase**



Bactericidas

Quinolonas

(Ciprofloxacin, Äc Nalidíxico)



Espectro de ação: amplo, possui atividade sobre bactérias Gram (-), especialmente da família Enterobacteriaceae.

- Bactericida

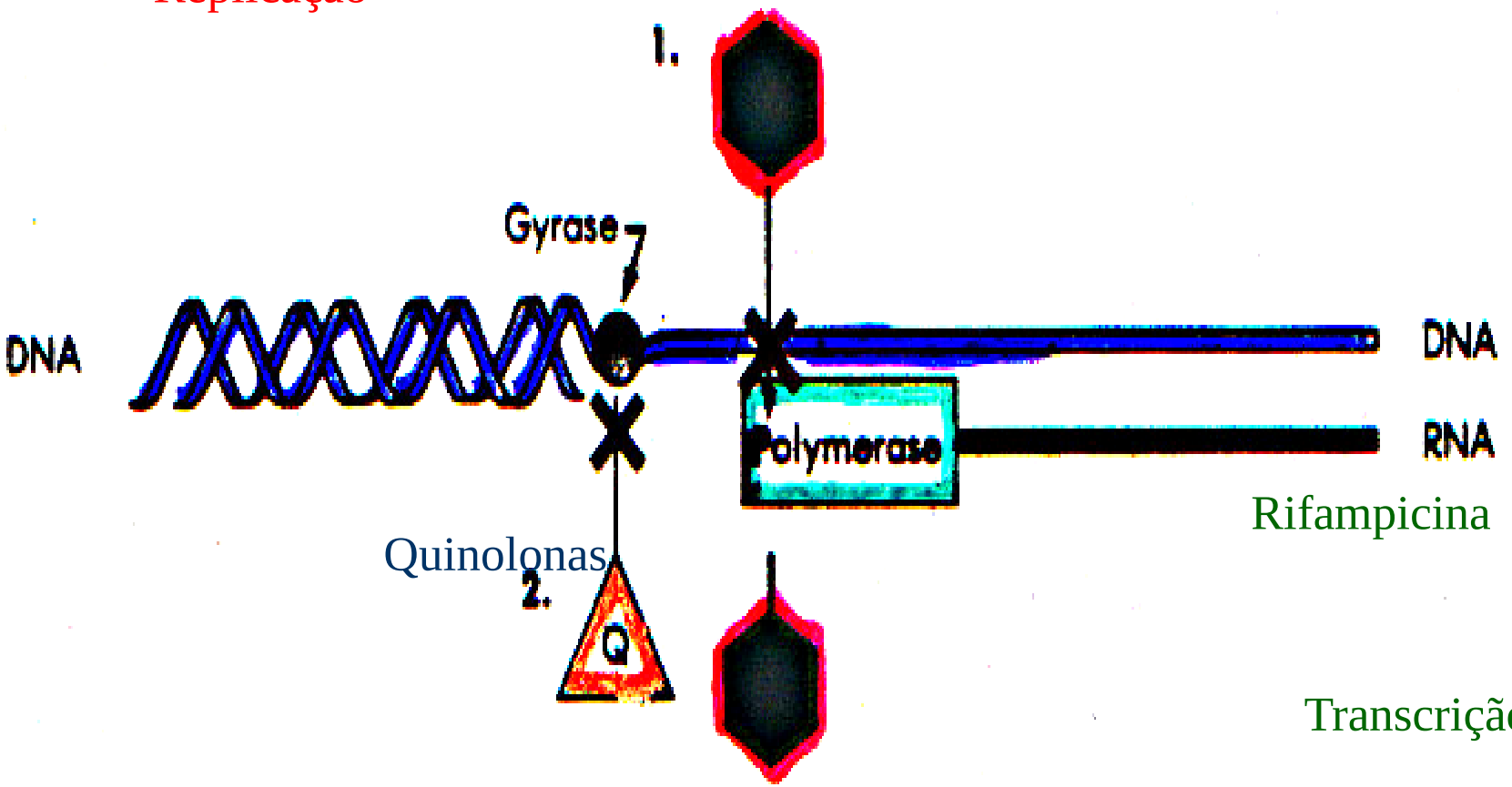
Indicações:

Infecções do trato urinário, patógenos gastrintestinais, infecções p

Neisseria gonorrhoeae, bacilos Gram (-) multirresistentes a β-lactâmicos.

Antibióticos que interferem com síntese de ác. nucléicos

Replicação



5. Metabolismo Intermediário

Metabolismo do **ÁCIDO FÓLICO** (as bactérias produzem essa substância, diferentes dos eucariontes que a obtém através da alimentação).

Ác. Fólico é importante para as bactérias aminoácidos.

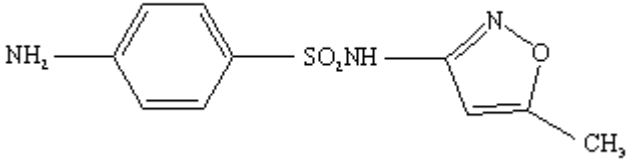
A bactéria incorpora o PABA (sulfa) achando que é Ácido fólico.

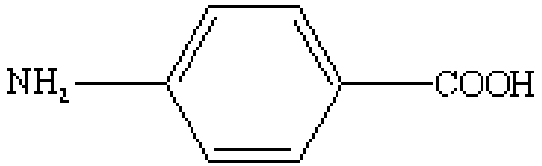
Ex.: Sulfa (sulfonamidas), Trimetoprim.

Sulfonamidas

- **Análogas ao ácido para-aminobenzóico (PABA); Sintética**
- **Inibem síntese de ácido fólico;**
- **Bacteriostática.**
- **Mecanismo de ação:** inibidor da biossíntese do ácido fólico
- **Importante:** quimioterápico administrado em associação do Trimetoprim * SINERGISMO*

sulfametoxazol





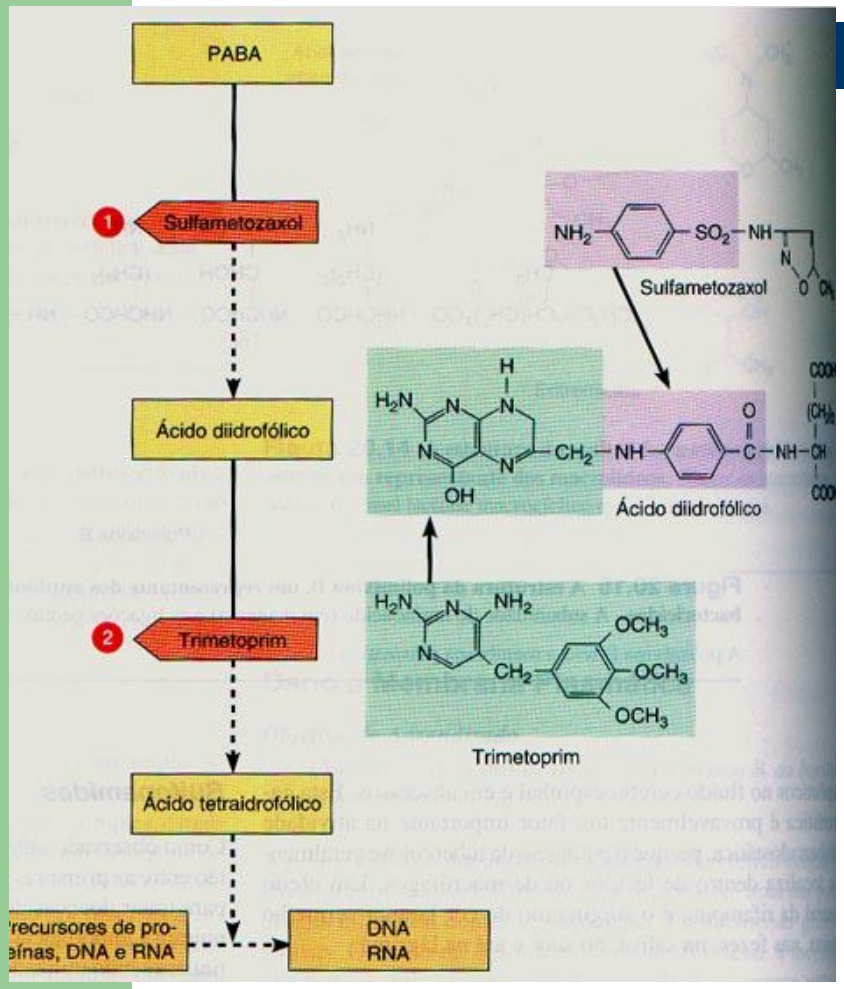
PABA

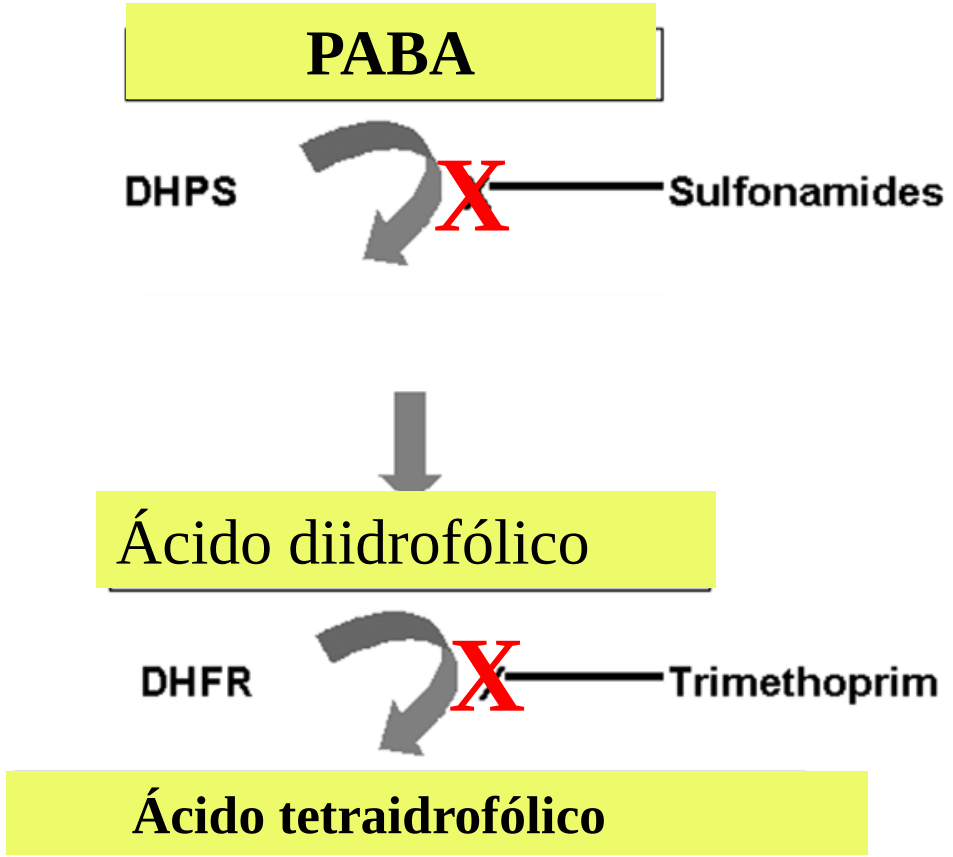
Sulfonamidas

Agem bloqueando a síntese de ác. Fólico, o qual é necessário para "*fabricar*" as bases nitrogenadas do DNA

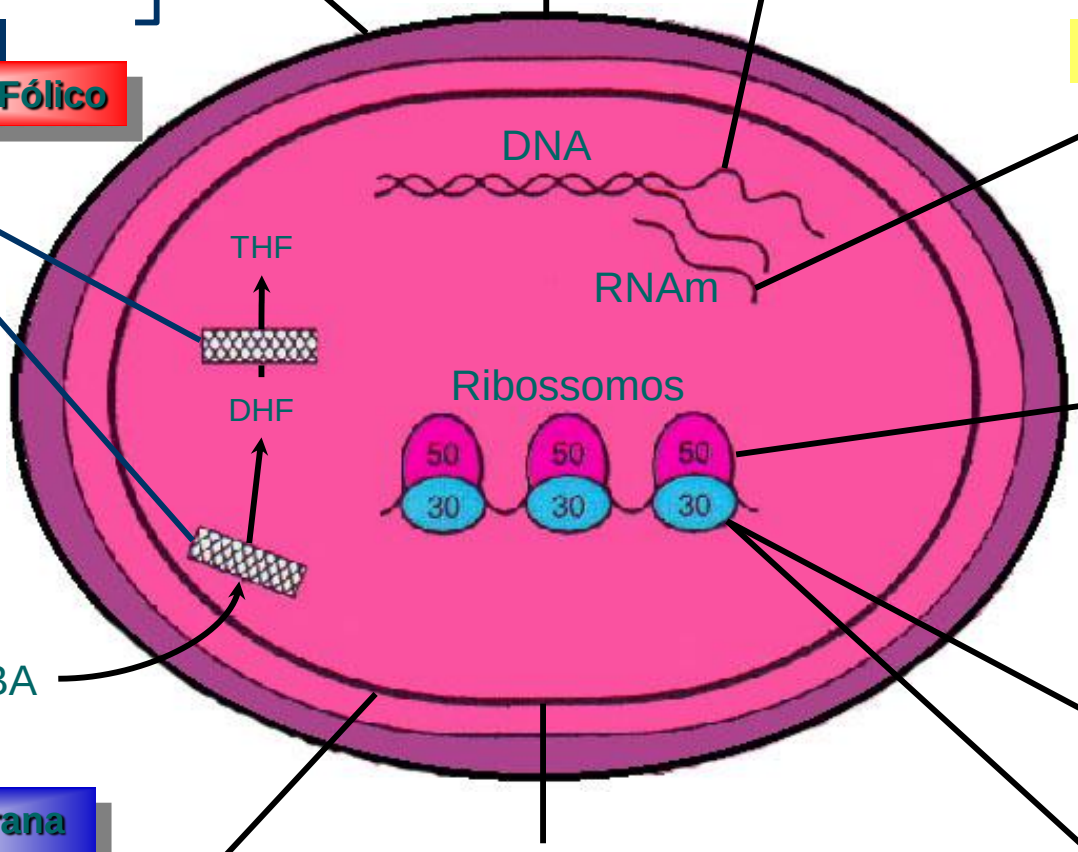


Antibióticos que interferem com o metabolismo do ácido fólico





Mecanismo de ação dos antibióticos



Síntese da Parede Celular
- Cicloserina
- Vancomicina
- Bacitracin
- Penicilinas - (β-lactâmicos)
- Cefalosporinas
- Monobactâmicos
- Carbopeninas

Metabolismo do Ác. Fólico
- Trimetoprim
- Sulfonamidas

Estrutura da Membrana Citoplasmática
- Polimixinas

DNA Girase
- Ác. Nalidíxico
- Norfloxacina
- Novobiocina

(quinolonas)

RNA Polimerase
- Rifampicina

Síntese Proteíca (inibidores de 50S)
- Eritromicina
- Clorafenicol
- Clindamicina
- Lincomicina

Síntese Proteíca (inibidores de 30S)
- Tetraciclina
- Espectinomicina

- Streptomicina
- Gentamicina
- Kanamicina

Outros Grupos de Antimicrobianos

- **Isoniasida**
- **Etambutol**

→ **Micobactérias**

- **Metronidazol** → **Anaeróbios**

- Espectro de ação restrito
- Efeitos colaterais



Antibióticos



Valeu !!!
Obrigada !!!

USE mas não Abuse...

Aula Prática

ANTIBIOGRAMA

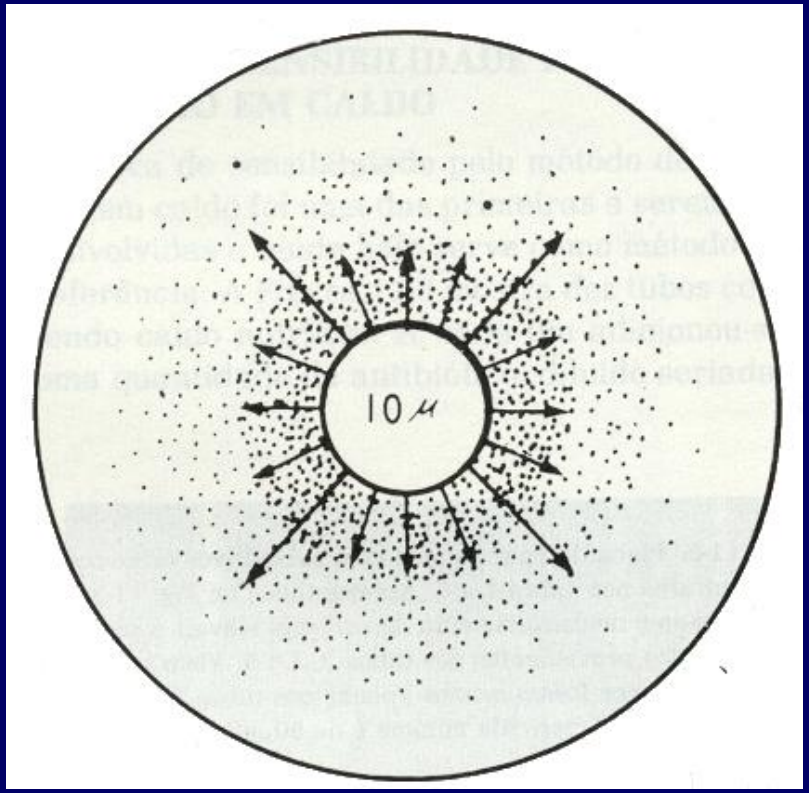
determinação **qualitativa** do perfil de

Objetivo

- Verificar a sensibilidade de determinada bactéria aos antimicrobianos.

TESTE DE DISCO DIFUSÃO EM ÁGAR

Princípio do método



Teste de sensibilidade aos antimicrobianos

Procedimento

Inoculação





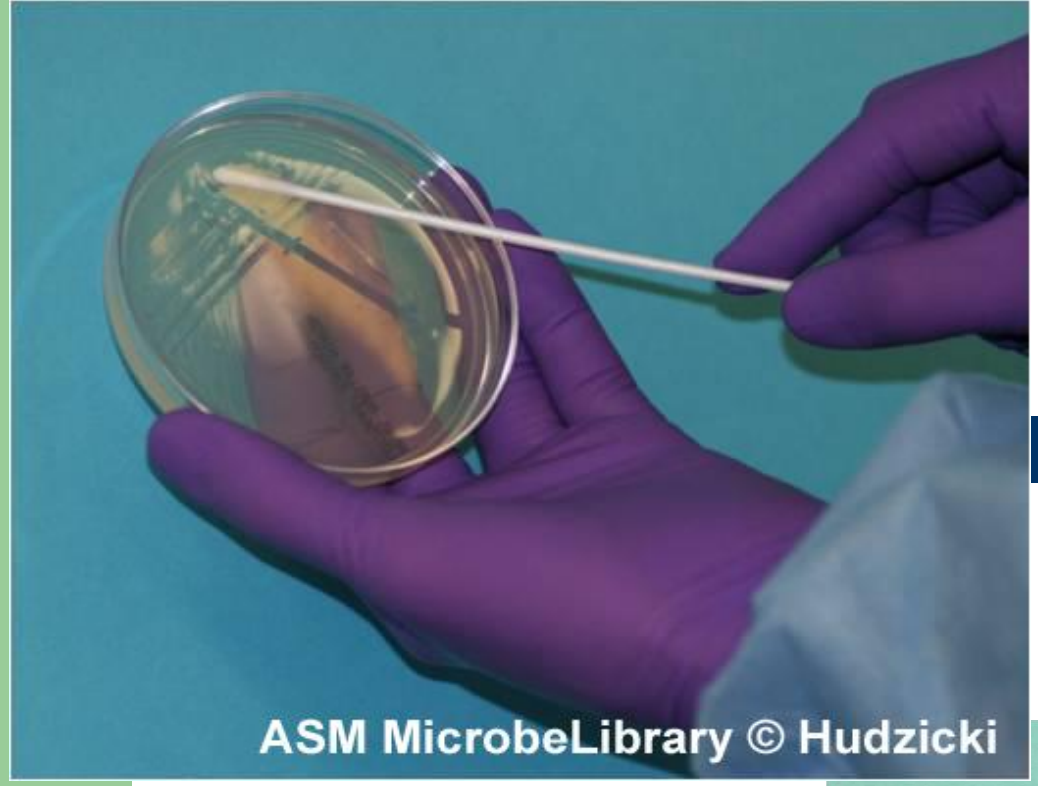
Teste de sensibilidade aos antimicrobianos
Procedimento

Inoculação

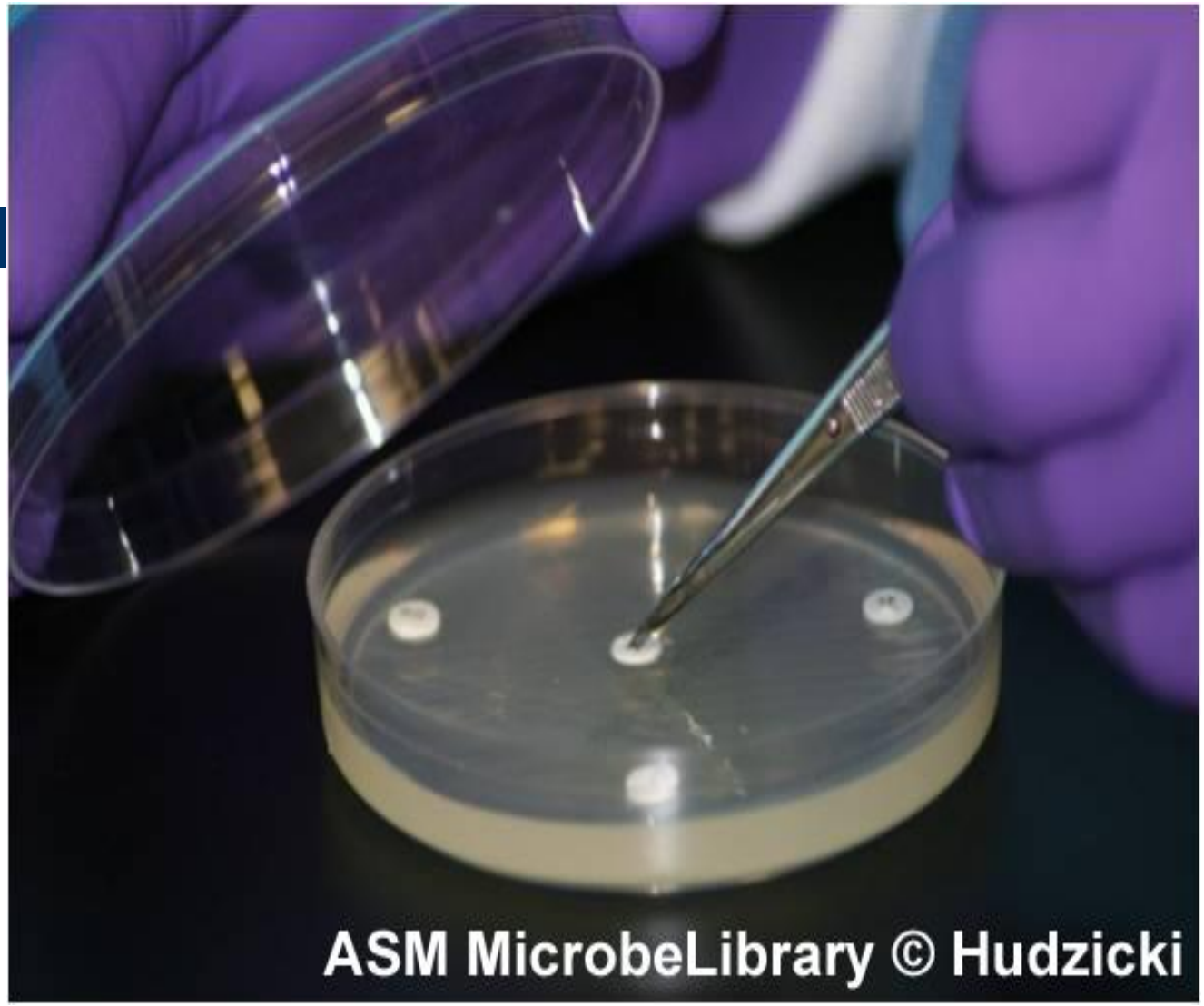
- *E. coli*



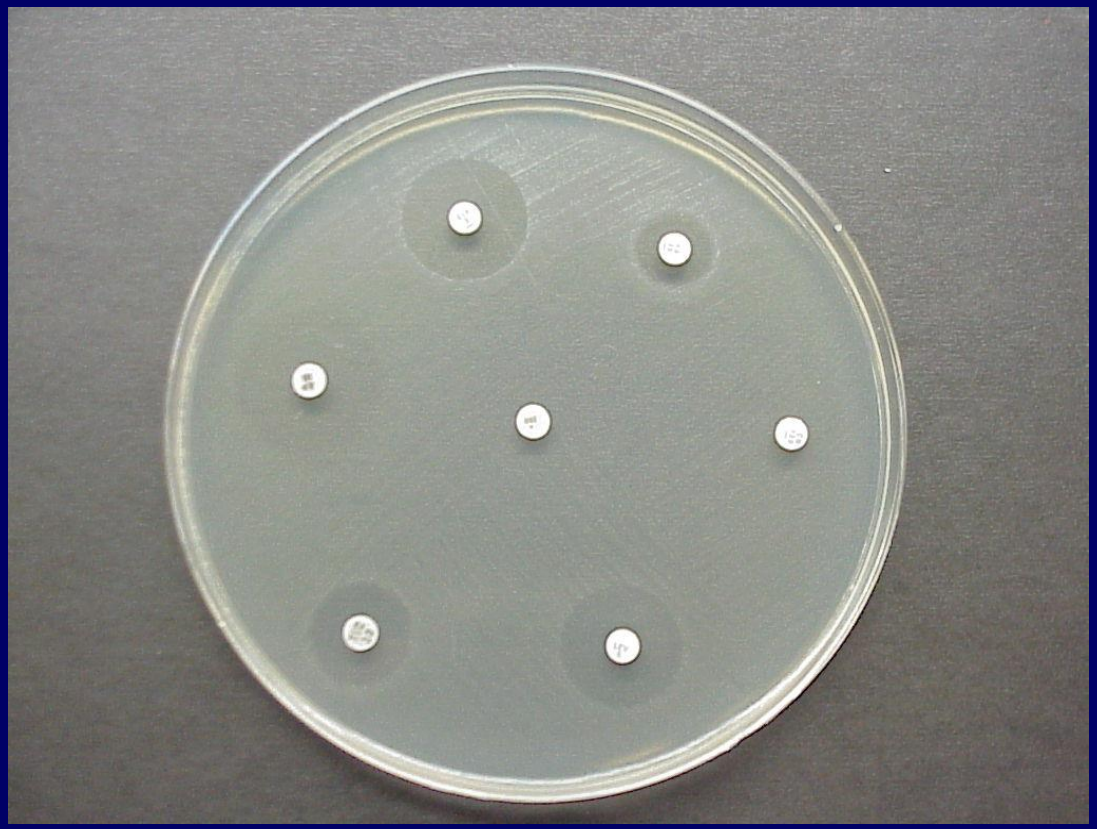
S. aureus


ASM MicrobeLibrary © Hudzicki


ASM MicrobeLibrary © Hudzicki

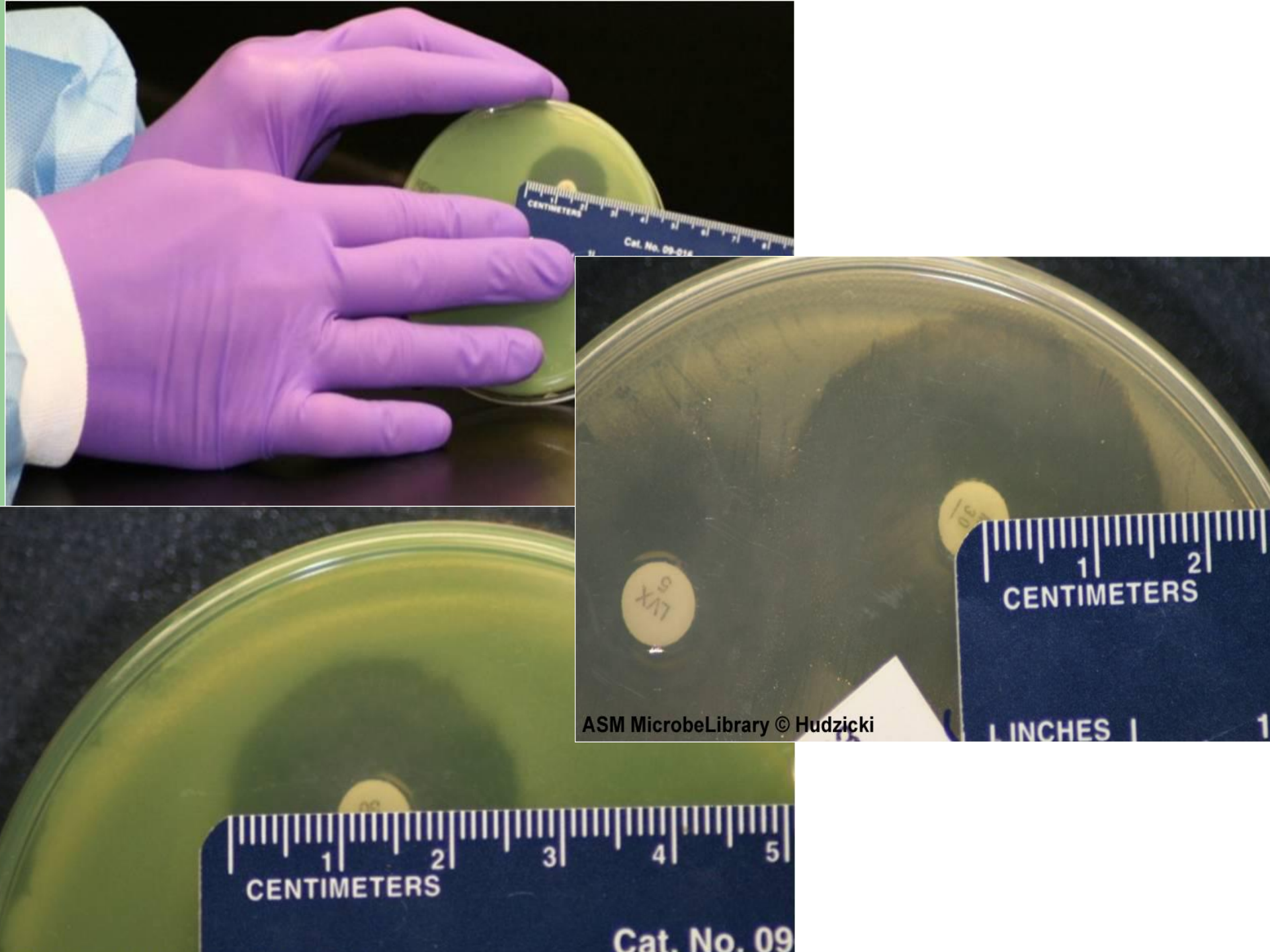

ASM MicrobeLibrary © Hudzicki

Teste de sensibilidade aos antimicrobianos



Leitura da aula de antibiograma

2010


CENTIMETERS
Cat. No. 09
1
2
3
4
5
CENTIMETERS
INCHES
ASM MicrobeLibrary © Hudzicki