

MECANISMOS DE AÇÃO DE DROGAS ANTIMICROBIANAS

Prof. Hélio Zangrossi Jr.

(zangross@fmrp.usp.br)

QUIMIOTERÁPICOS

Substâncias químicas utilizadas no tratamento de doenças infecciosas e neoplásicas em concentrações toleradas pelo hospedeiro.

- **Drogas antimicrobianas:** Agentes antibacterianos, antifúngicos, antivirais
- **Drogas antiparasitárias**
- **Drogas antineoplásicas**

Antibióticos – Substâncias produzidas por alguns microrganismos (bactérias, fungos, actinomicetos) que matam outros microrganismos ou inibem o seu crescimento.

TOXICIDADE SELETIVA – Existência de diferenças bioquímicas exploráveis entre o microrganismo e o hospedeiro.

OBJETIVOS:

CLASSIFICAR AS DROGAS ANTIMICROBIANAS

**DISCUTIR OS FATORES ENVOLVIDOS NA ESCOLHA
DE UM AGENTE ANTIMICROBIANO**

**ANALISAR OS PRINCIPAIS ANTIMICROBIANOS
UTILIZADOS CLINICAMENTE.**

EFEITO DOS ANTIBIÓTICOS NO ÍNDICE DE LETALIDADE DE ALGUMAS INFECÇÕES COMUNS

<i>Doença</i>	<i>Letalidade %</i>	
	<i>Era pré-antibiótica</i>	<i>Era pós-antibiótica</i>
Pneumonia pneumocócica	20-85	cerca 5
Endocardite bacteriana subaguda	99	5
Meningite por <i>H. influenzae</i>	100	2-3
Meningite pneumocócica	100	8-10
Meningite meningocócica	20-90	1-5
Febre tifóide	8-10	1-2

Fonte: Weinstein, Barza. Am J Med Sci 273: 5, 1977.

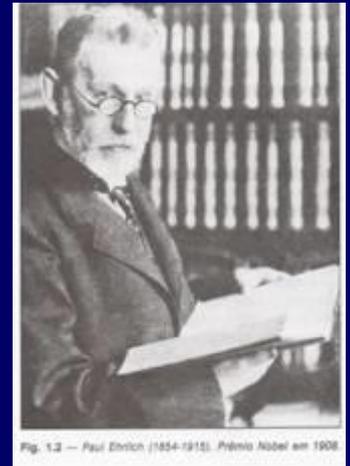
HISTÓRICO

1878 – PASTEUR E KOCH: Micróbios como origem de doenças infecciosas

1899 – PAUL EHRLICH:

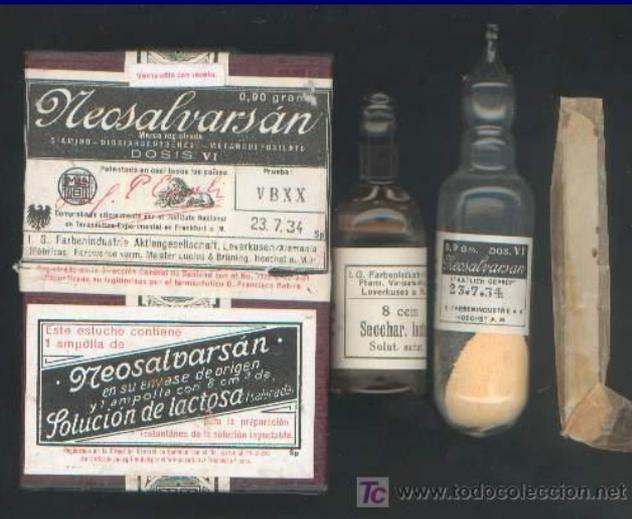
Princípios básicos da quimioterapia

- Ação antimicrobiana de compostos do arsênio
- Índice Terapêutico
- Introdução do **Salvarsan** para o tratamento da sífilis (1910)

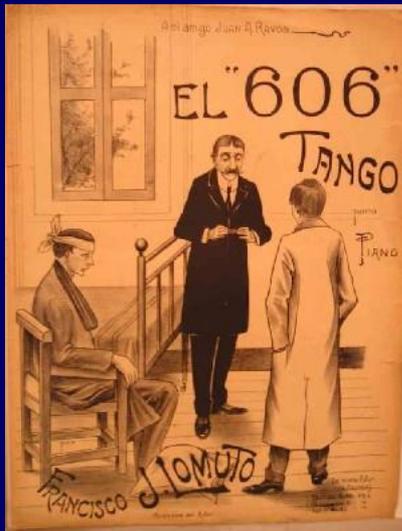




**Composto 606
Salvarsan**



**Composto 914
Neosalvarsan**



1911



1940 – Dir. William Dieterle

HISTÓRICO

1935 – GERHARD DOMAGK: Início uso clínico das sulfonamidas (**Prontosil**)

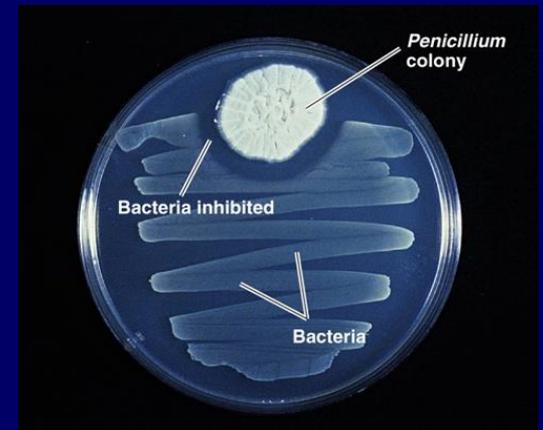
1943 – ALEXANDRE FLEMING / CHAIN e FLOREY:
Início uso clínico da **penicilina**

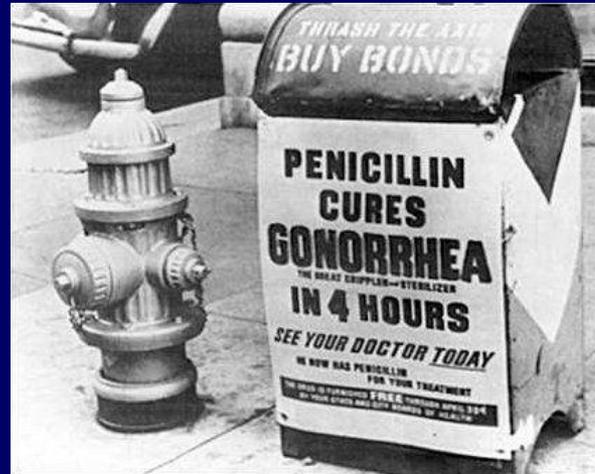
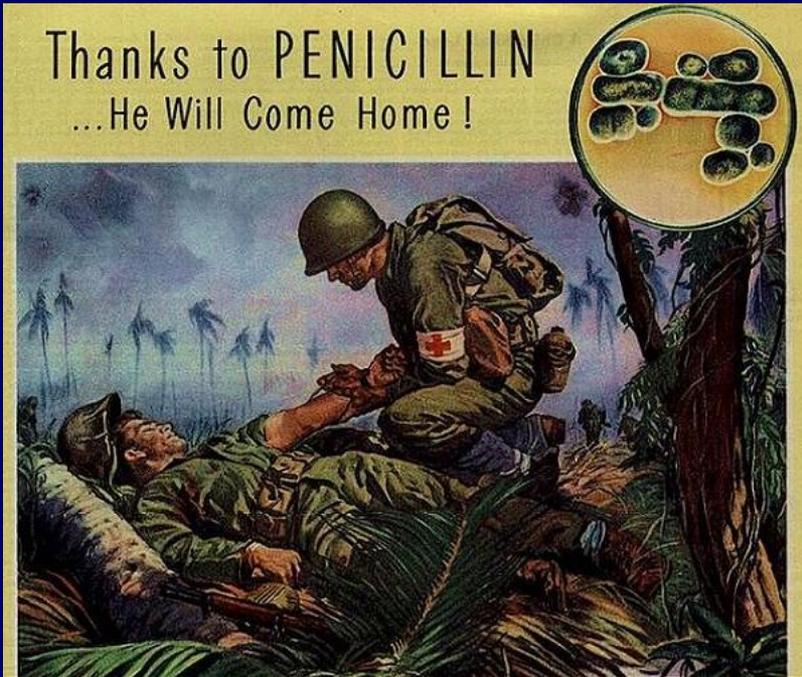
Inibição *S. aureus* pela contaminação com o *Pennicillium*

notatum #

1928

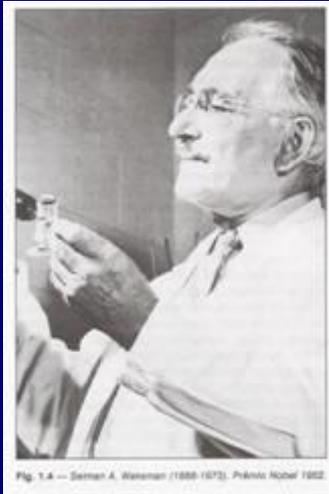
Alexander Fleming





HISTÓRICO

1944 – SELMAN WAKSMAN:



Uso clínico da estreptomicina – tratamento da tuberculose. **Nobel em 1952**

1950 – LAB. PARK DAVIS:

Síntese do cloranfenicol – antibiótico de largo espectro de ação

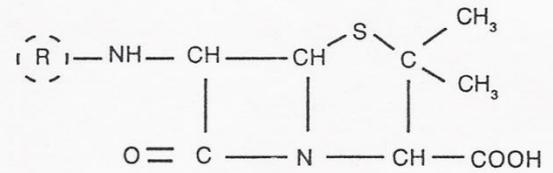
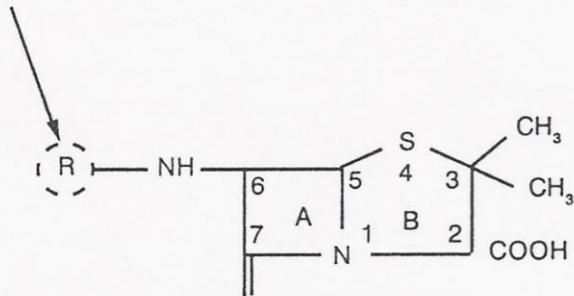
HISTÓRICO

1959 – LAB. BRISTOL E BEECHAM: Início da era dos antibióticos semi-sintéticos

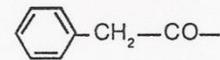
- Obtenção facilitada do ácido 6-aminopenicilânico

PENICILINAS SEMI-SINTÉTICAS

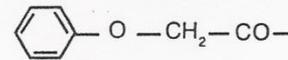
Cadeia lateral



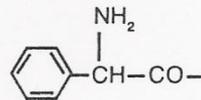
Estrutura básica das penicilinas



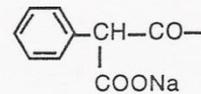
Benzil-penicilina (penicilina G)



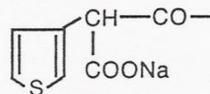
Fenoximetil-penicilina (penicilina V)



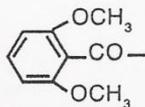
Ampicilina



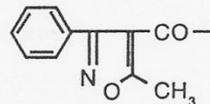
Carbenicilina



Ticarcilina



Meticilina



Oxacilina

HISTÓRICO

**20 anos após surgimento dos semi-sintéticos –
ESTIMADA A EXISTÊNCIA DE:**

- 5.500 antibióticos naturais
- 20.000 penicilinas semi-sintéticas
- 4.000 cefalosporinas
- 2.500 tetraciclinas

**DISPONÍVEL NO BRASIL CERCA DE 100
APRESENTAÇÕES**

CARACTERÍSTICAS DO ANTIBIÓTICO IDEAL

- **“Ampla espectro de atividade antibacteriana” (?)**
- **Absorção oral e parenteral**
- **Fácil distribuição pelos tecidos e líquidos orgânicos**
- **Não sofrer destruição por enzimas tissulares**
- **Não provocar efeitos irritantes, tóxicos ou alérgicos**
- **Não induzir o desenvolvimento de germes resistentes**
- **Não ter efeito teratogênico**
- **Produzir concentrações elevadas e por tempo prolongado**
- **Fácil obtenção industrial → baixo custo.**

CLASSIFICAÇÃO DOS AGENTES ANTIBACTERIANOS

CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA

CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO ESPECTRO DE AÇÃO
(Walter Tavares, 3ª Edição, Antibióticos e
Quimioterápicos para o clínico)

CLASSIFICAÇÃO FARMACOLÓGICA

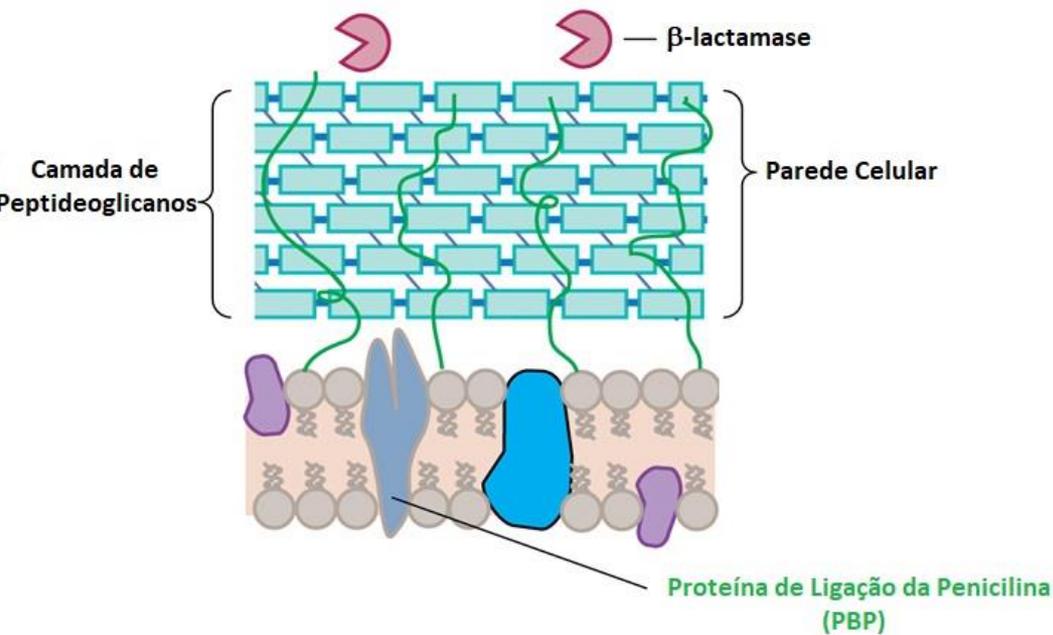
CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO O ESPECTRO DE AÇÃO

Alvo/Espectro de Ação	Classe
Protozoários	Paromomicina, Tetraciclinas , Anfotericina B
Fungos	Nistatina, Anfotericina B, Griseofulvina
Algas	Anfotericina B
Bactérias gram-positivas	Penicilina-G, Macrolídeos, Bacitracina
Bactérias gram-negativas	Polimixinas, Aminoglicosídeos
Bactérias gram-positivas e gram-negativas (Ampla espectro)	Cloranfenicol, Tetraciclinas , Ampicilina, Cefalosporinas
Micobactérias	Rifampicina, Estreptomicina, Ciclosserina, Claritromicina
Riquetsias, micoplasmas e clamídias	Tetraciclinas , Cloranfenicol, Macrolídeos
Espiroquetas	Penicilinas, Eritromicina, Tetraciclinas

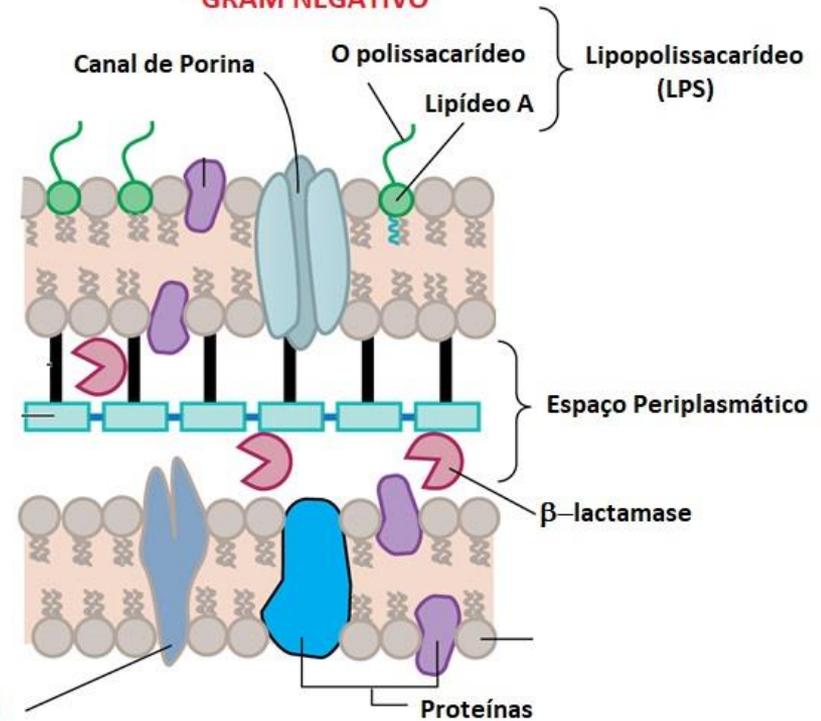
Bactericidas x Bacteriostáticos

ESTRUTURA DA PAREDE CELULAR

GRAM POSITIVO

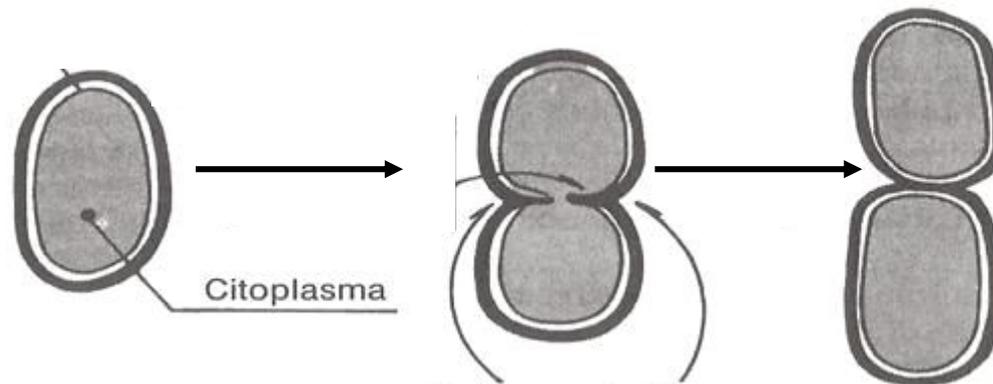


GRAM NEGATIVO

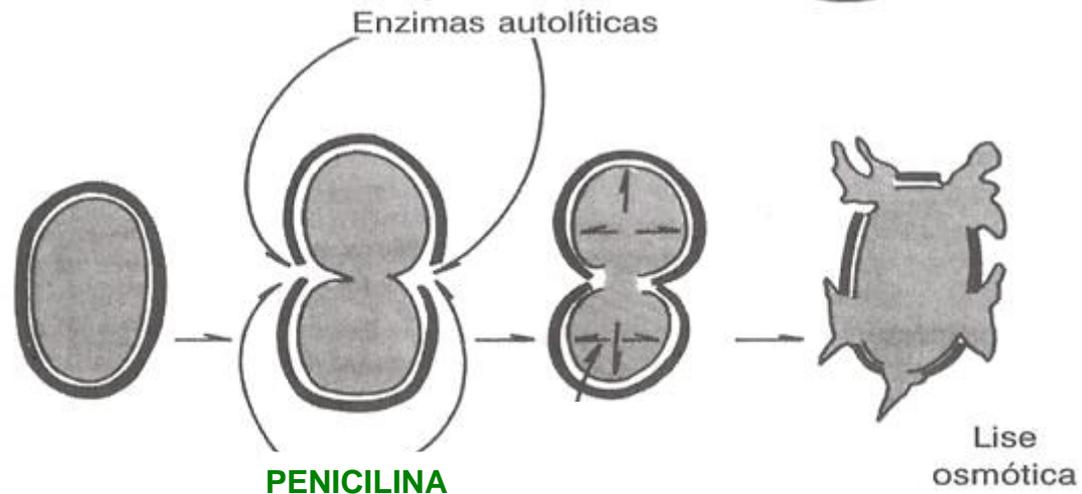


AÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS SOBRE A PAREDE CELULAR

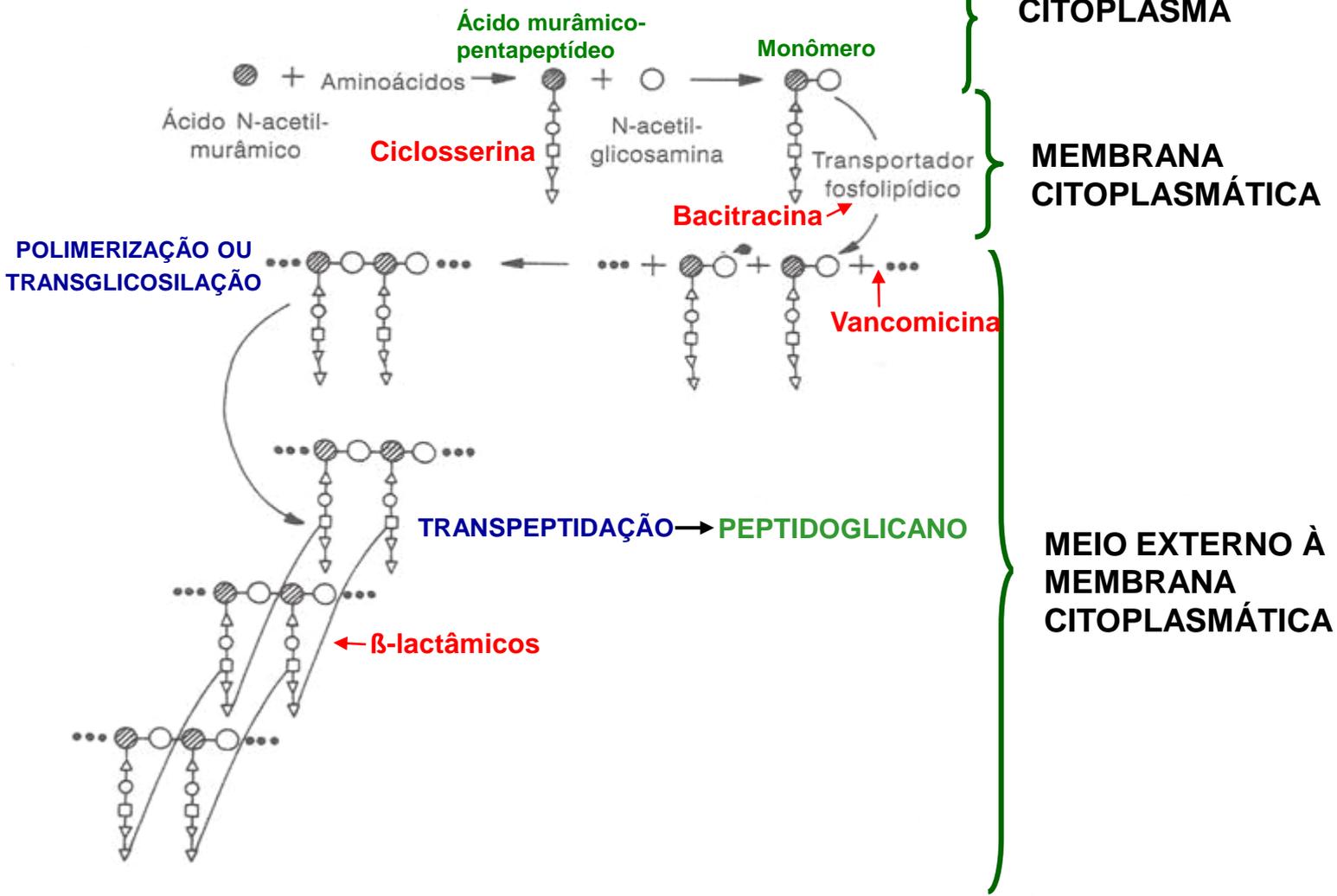
**DIVISÃO BINÁRIA
DA BACTÉRIA SEM
ANTIBIÓTICO**



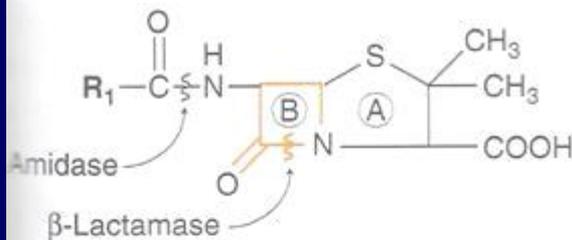
**DIVISÃO COM UM
ANTIBIÓTICO
INIBIDOR DA
SÍNTESE DA
PAREDE CELULAR**



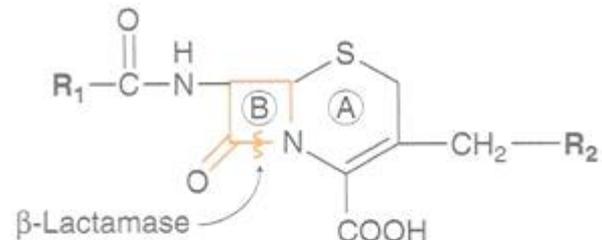
SÍNTESE DO PEPTIDOGLICANO



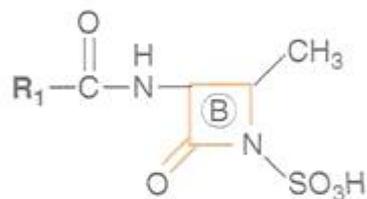
CARACTERÍSTICAS β -LACTÂMICOS



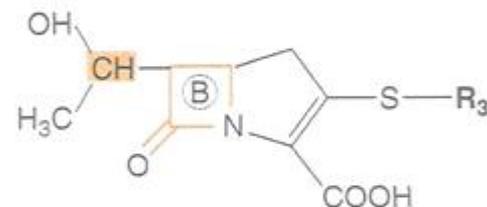
Núcleo da penicilina



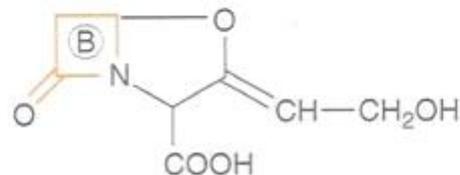
Núcleo da cefalosporina



Núcleo de monobactâmico
(resistente à β -lactamase)

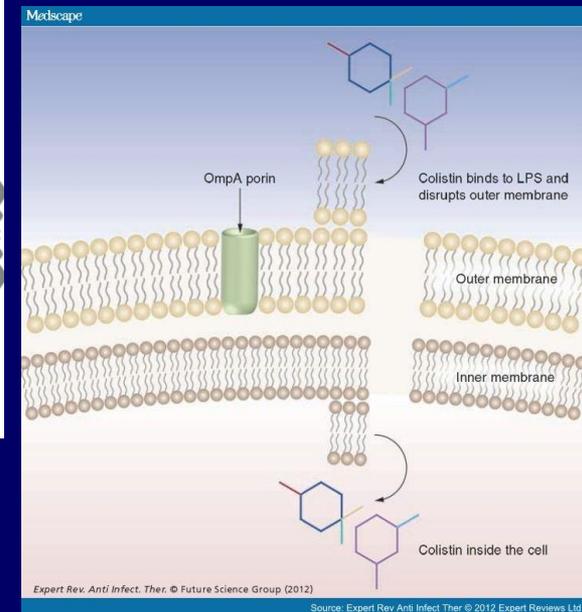
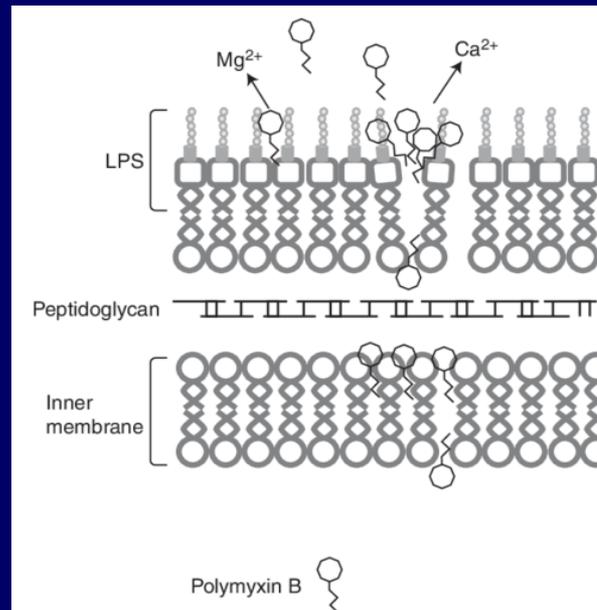
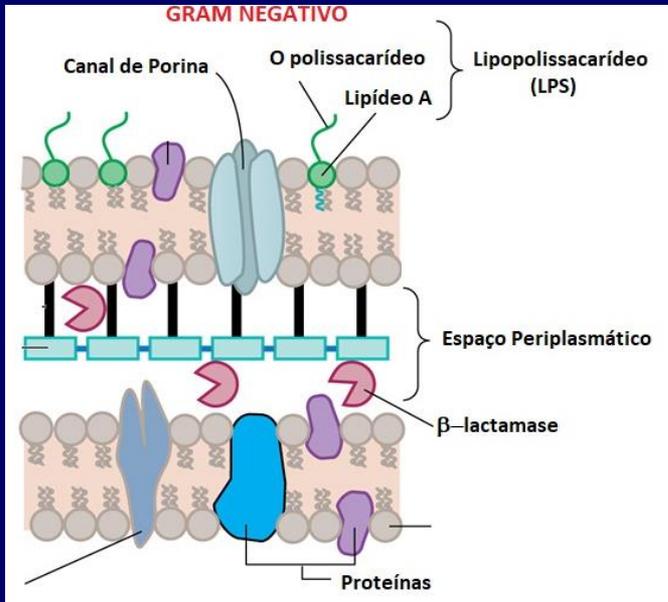


Núcleo de carbapenem
(alta resistência às β -lactamases)



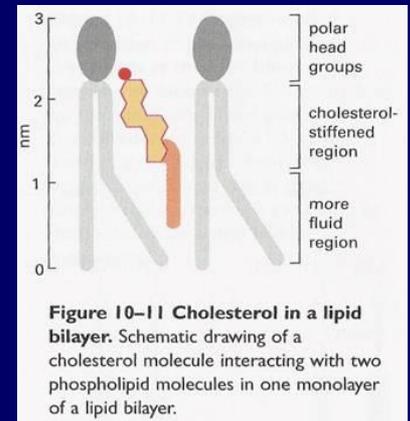
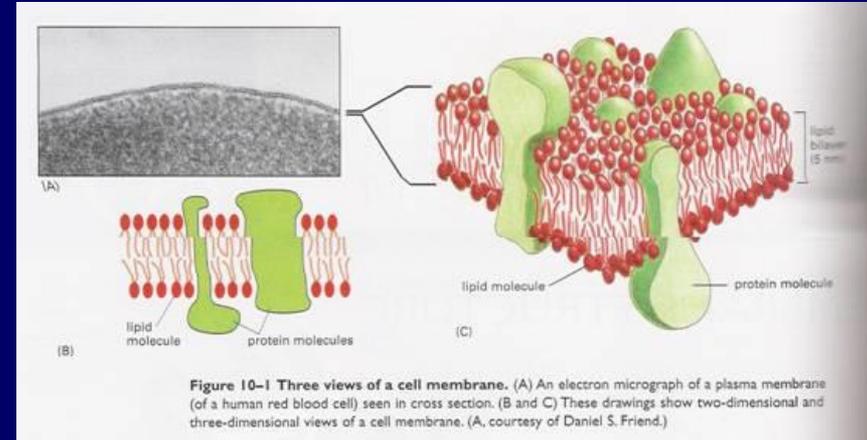
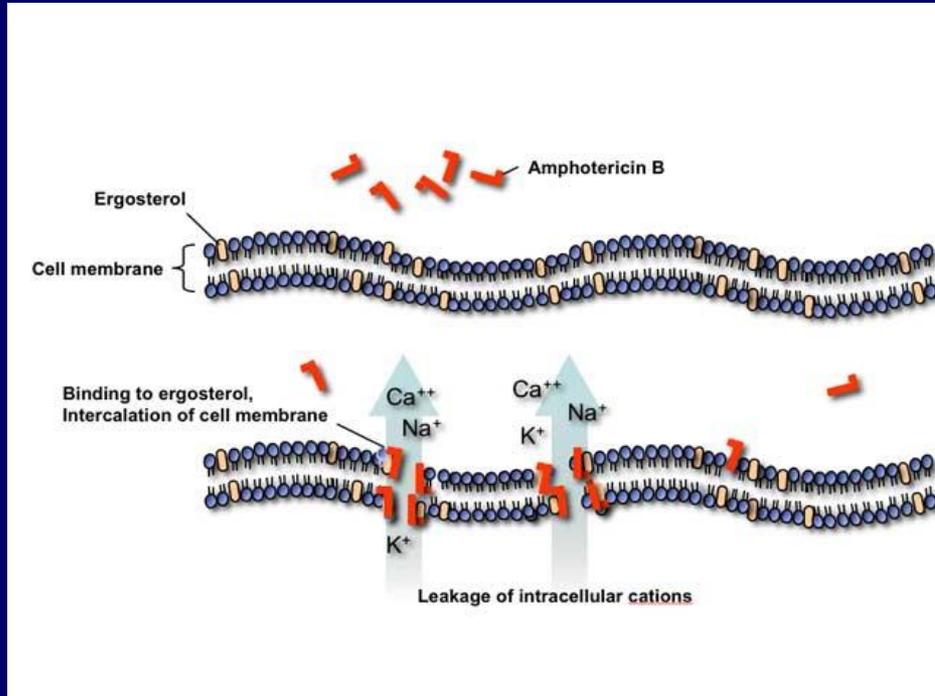
Ácido clavulânico
(inibe muitas β -lactamases)

2- INTERFERÊNCIA COM A MEMBRANA CITOPLASMÁTICA



**ANTIBACTERIANOS- POLIMIXINA B,
COLISTINA – Efeitos em Gram-negativas**

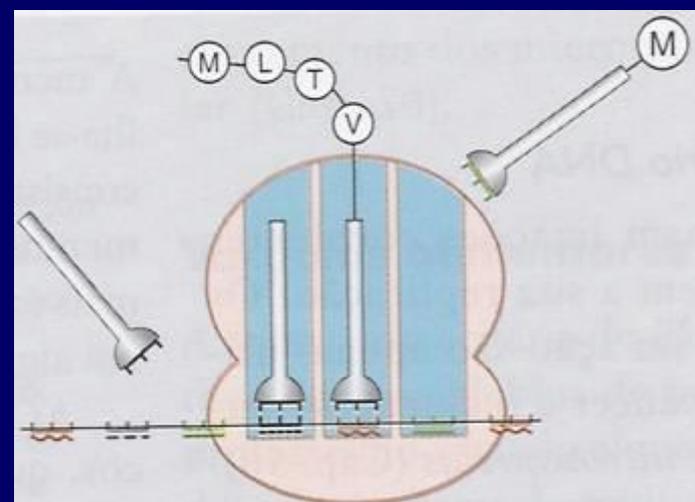
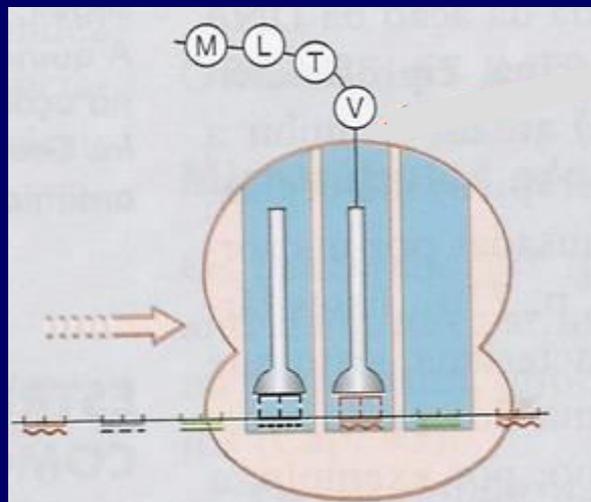
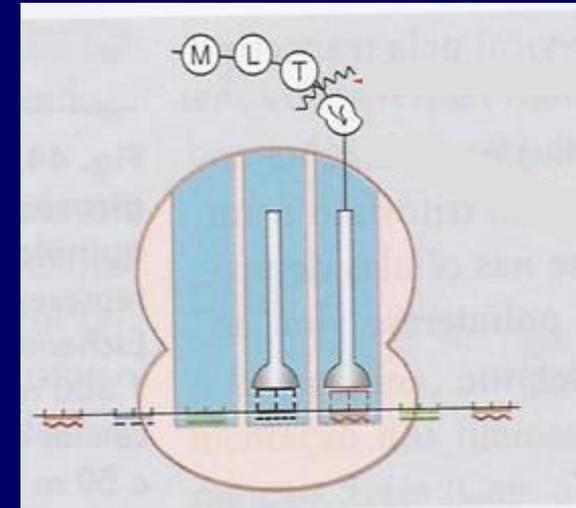
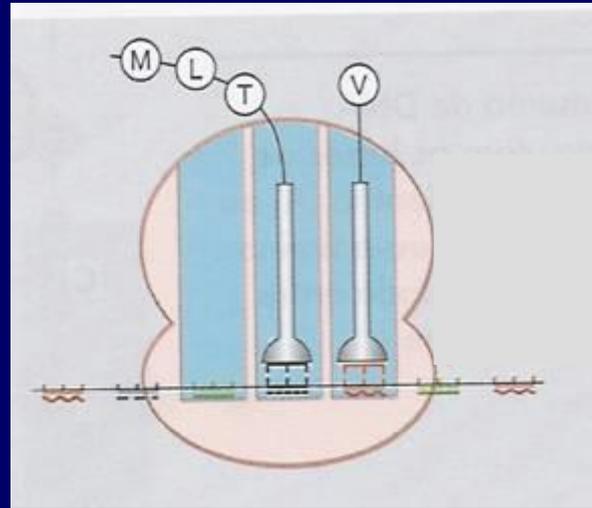
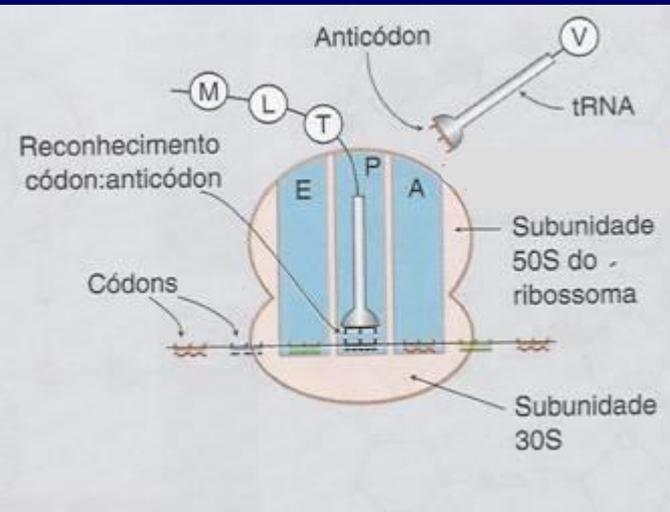
2-INTERFERÊNCIA COM A MEMBRANA CITOPLASMÁTICA



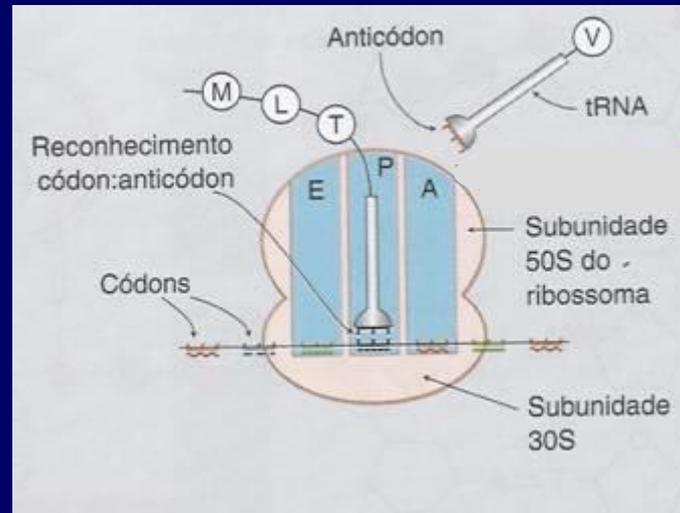
ANTIFÚNGICOS- ANFOTERICINA B
NISTATINA

AZOÍIS ANTIFÚNGICOS- ex. miconazol, fluconazol, itraconazol – Inibição da síntese do ergosterol

SÍNTESE PROTÉICA



3- INIBIÇÃO DA SÍNTESE PROTÉICA



Reversível (bacteriostáticos):

tetraciclinas, macrolídeos, lincosamidas e cloranfenicol.

Irreversível (bactericida):

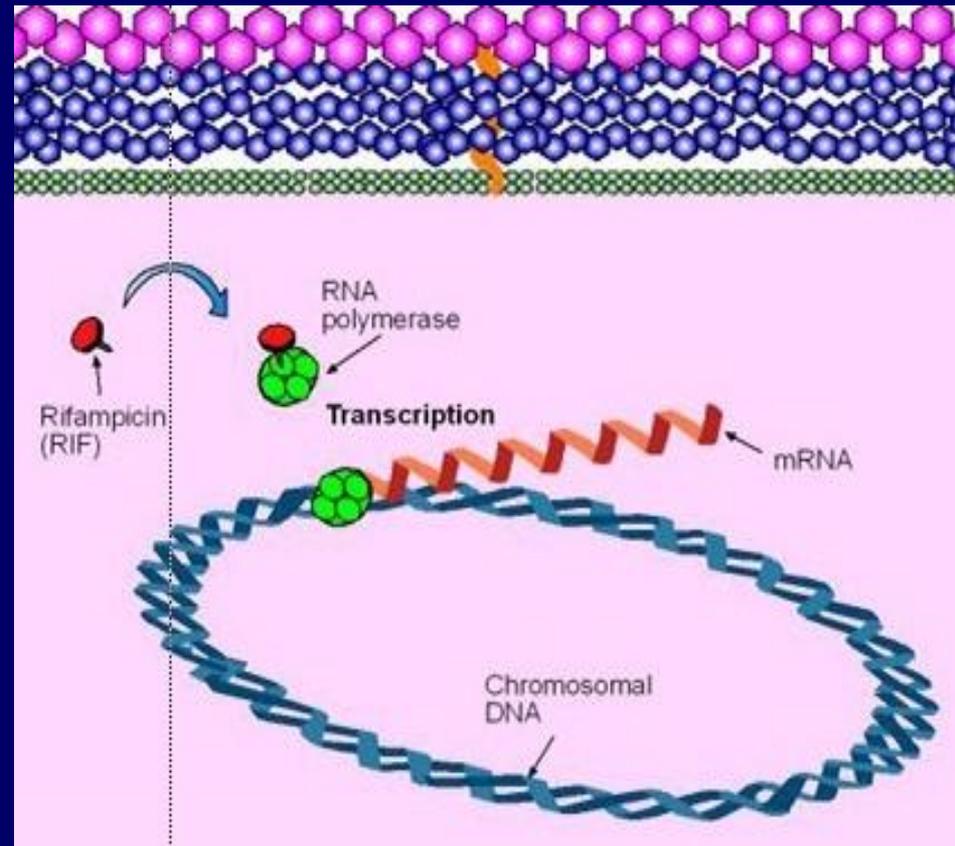
aminoglicosídeos (ex. gentamicina, neomicina e estreptomicina)

4- INTERFERÊNCIA COM O METABOLISMO DE ÁCIDOS NUCLÉICOS

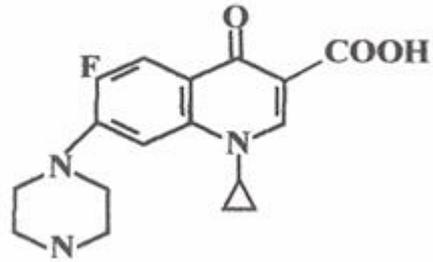
RIFAMICINAS

RIFAMPICINA INIBE A RNA POLIMERASE

BACTERIANA e são particularmente ativas contra *M. tuberculosis*



AÇÃO QUINOLONAS



CIPROFLOXACINA

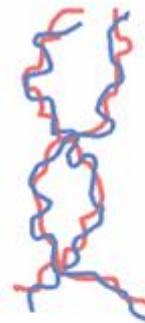
DNA



DNA GIRASE -
(Topoisomerase IV)

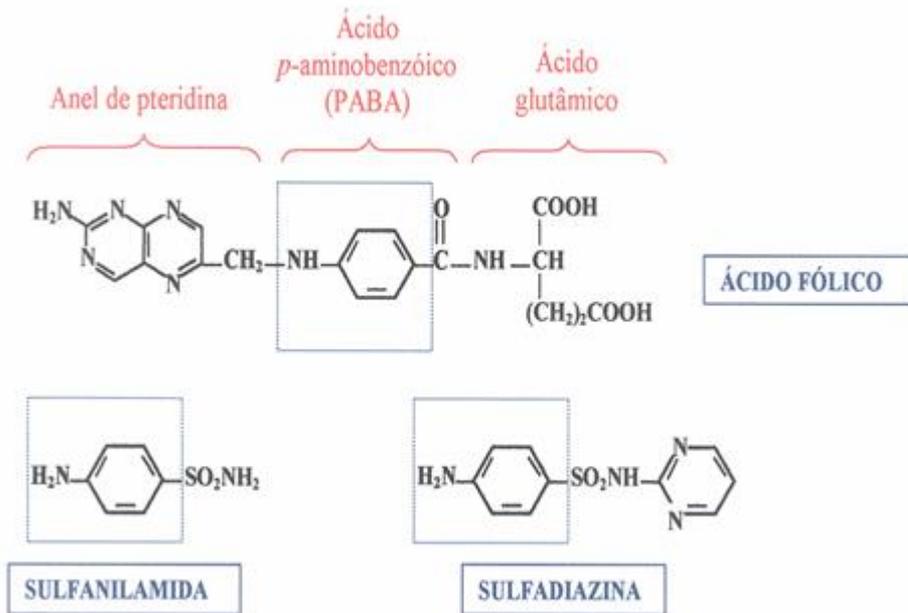


Quinolonas



5- INTERFERÊNCIA COM PROCESSOS METABÓLICOS

SULFONAMIDAS

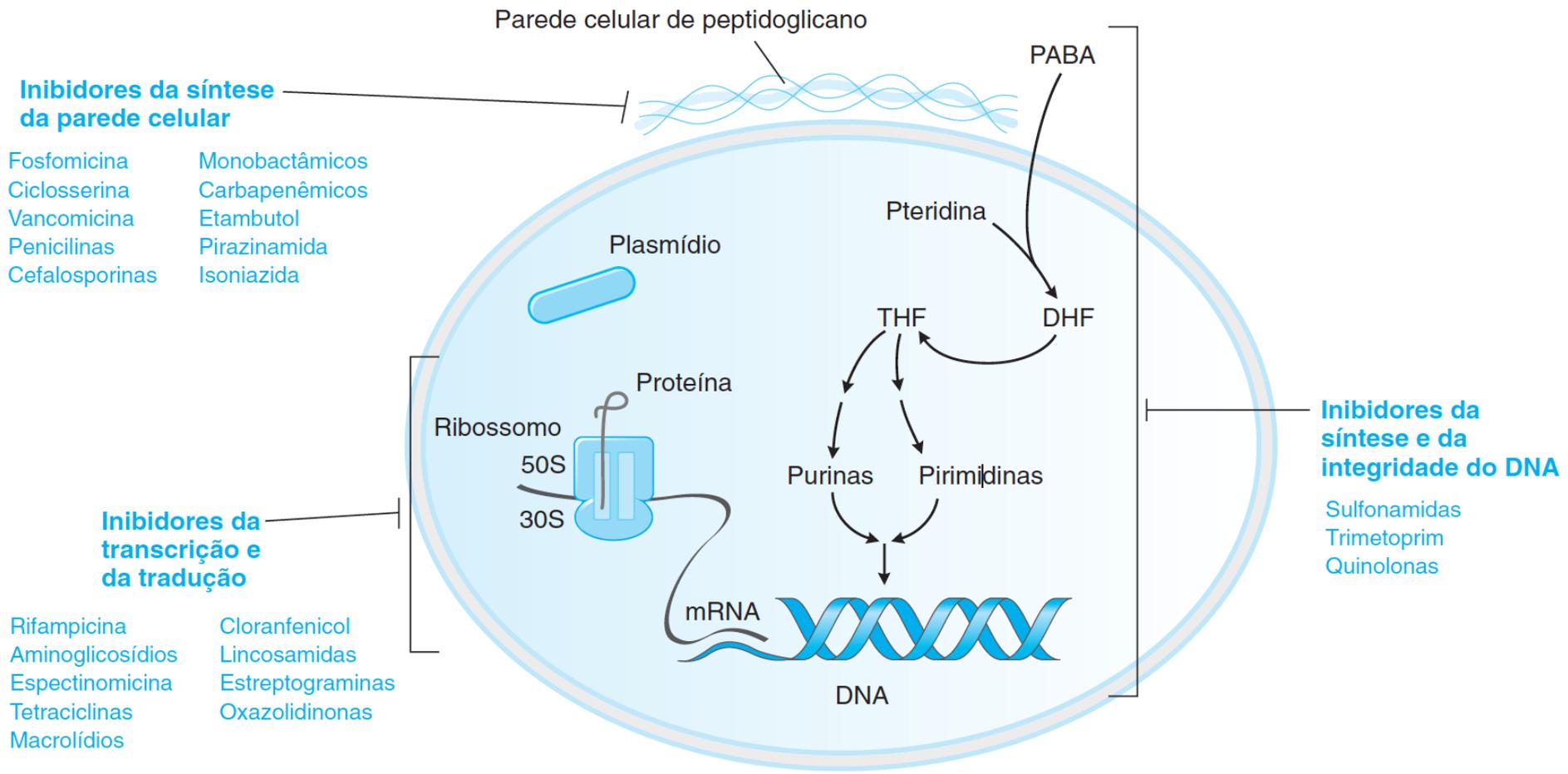


ESPECIFICIDADE DOS INIBIDORES DA DIIDROFOLATO REDUTASE

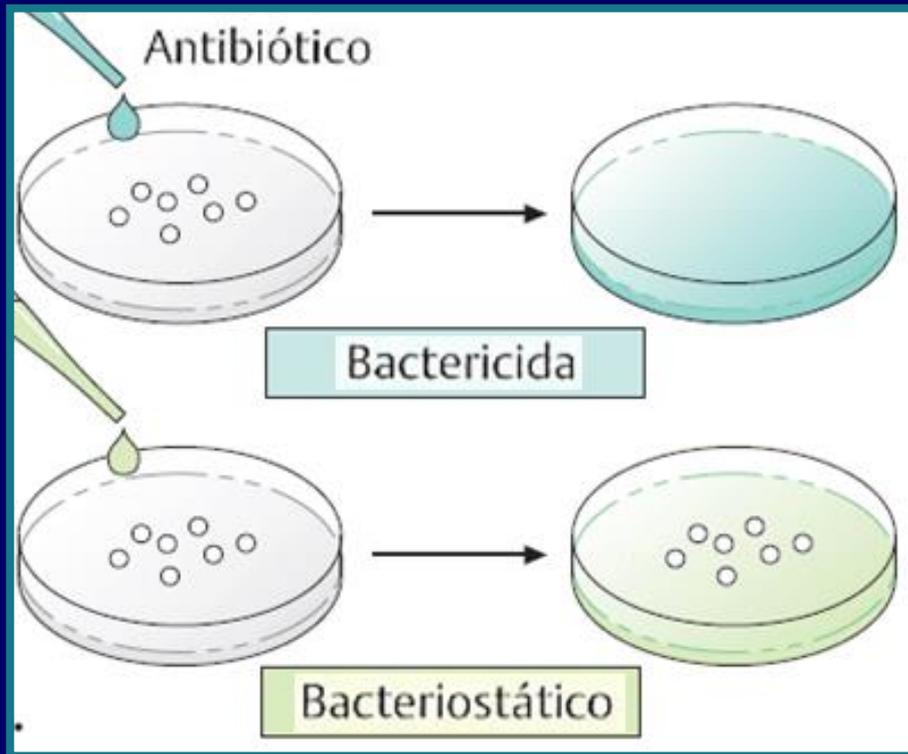
Inibidor	IC ₅₀ (μmol/l) para a diidrofolato redutase		
	Humana	Protozoária	Bacteriana
Trimetoprima	260	0,07	0,005
Pirimetamina	0,7	0,0005	2,5
Metotrexato	0,001	~0,1 ^a	Inativa

^a Testado em *Plasmodium berghei*, responsável pela malária de roedores.

Classificação mecanismo de ação/toxicidade seletiva



Bactericida e Bacteriostático: concentração

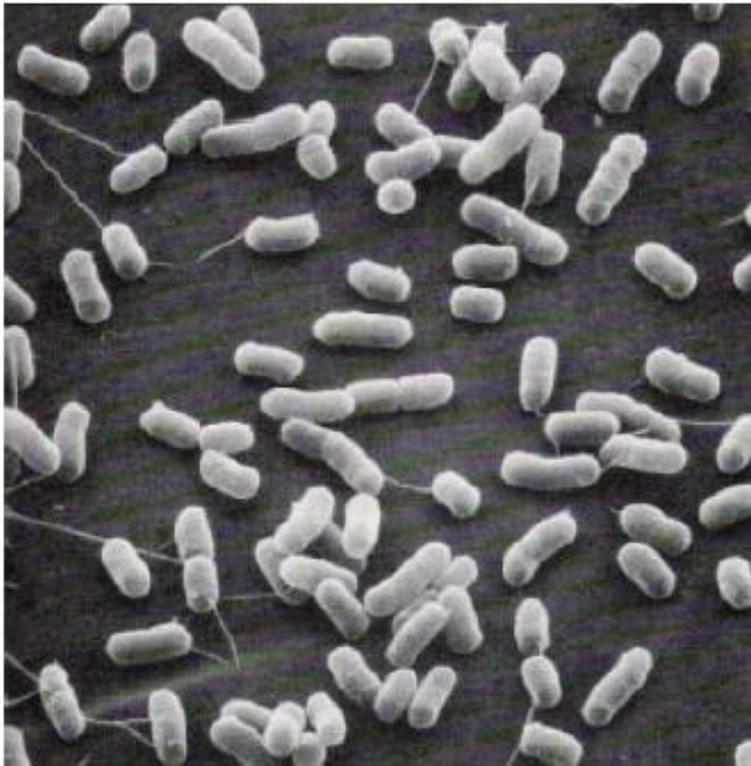


Bacteriostático
inibe vias metabólicas do crescimento, mas não destrói as bactérias. Eliminação depende da imunidade.

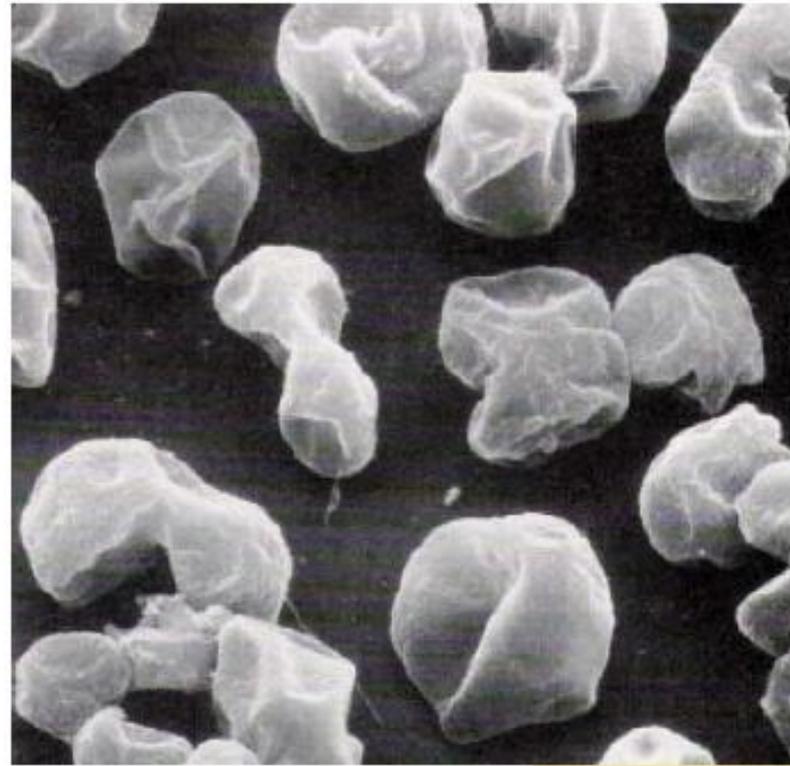
Bactericida:
destrói as bactérias

Mecanismo de ação β -lactâmicos

Sem β -lactâmicos



Com penicilina



5 μ m

Enterobacter aerogenes: [A] morfologia normal (cultivo 8h)

[B] morfologia em cultivo contendo 2 μ g/mL de amdinocilina (penicilinas)