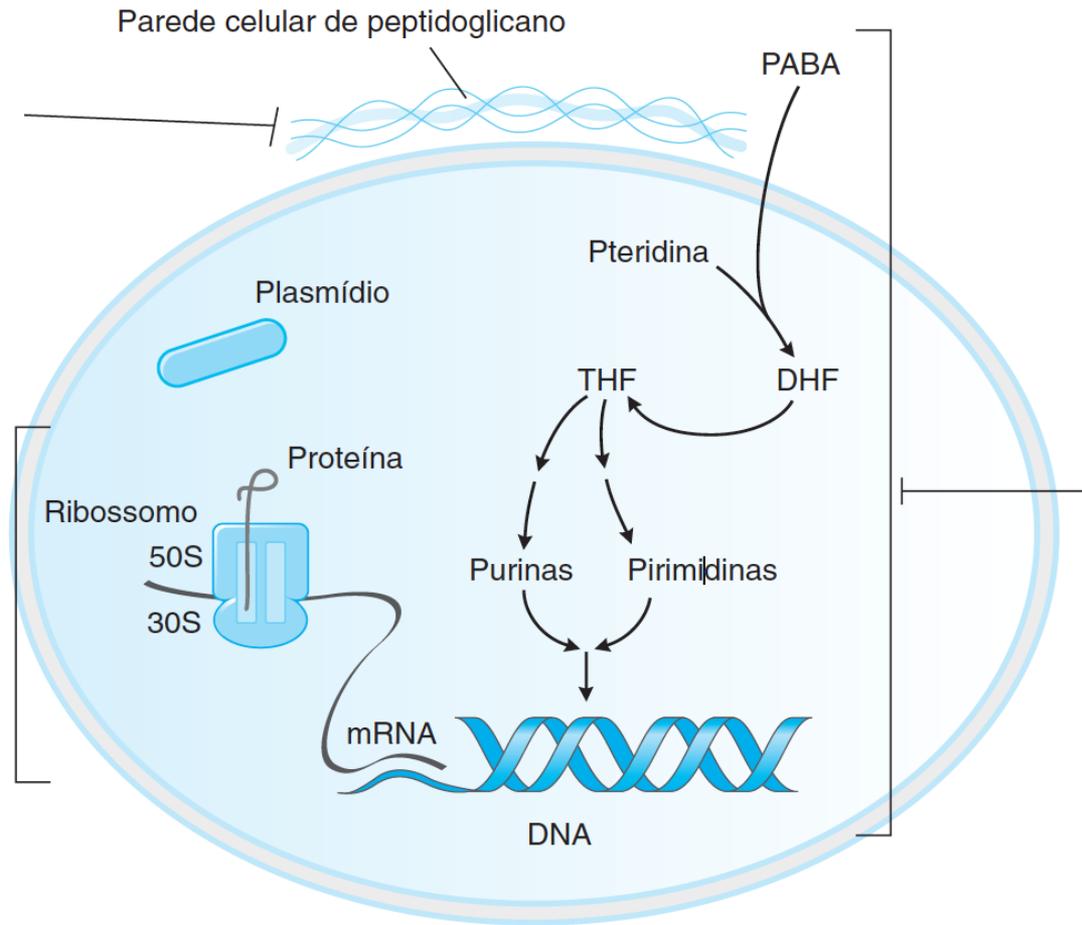


# MECANISMOS DE AÇÃO DE DROGAS ANTIMICROBIANAS

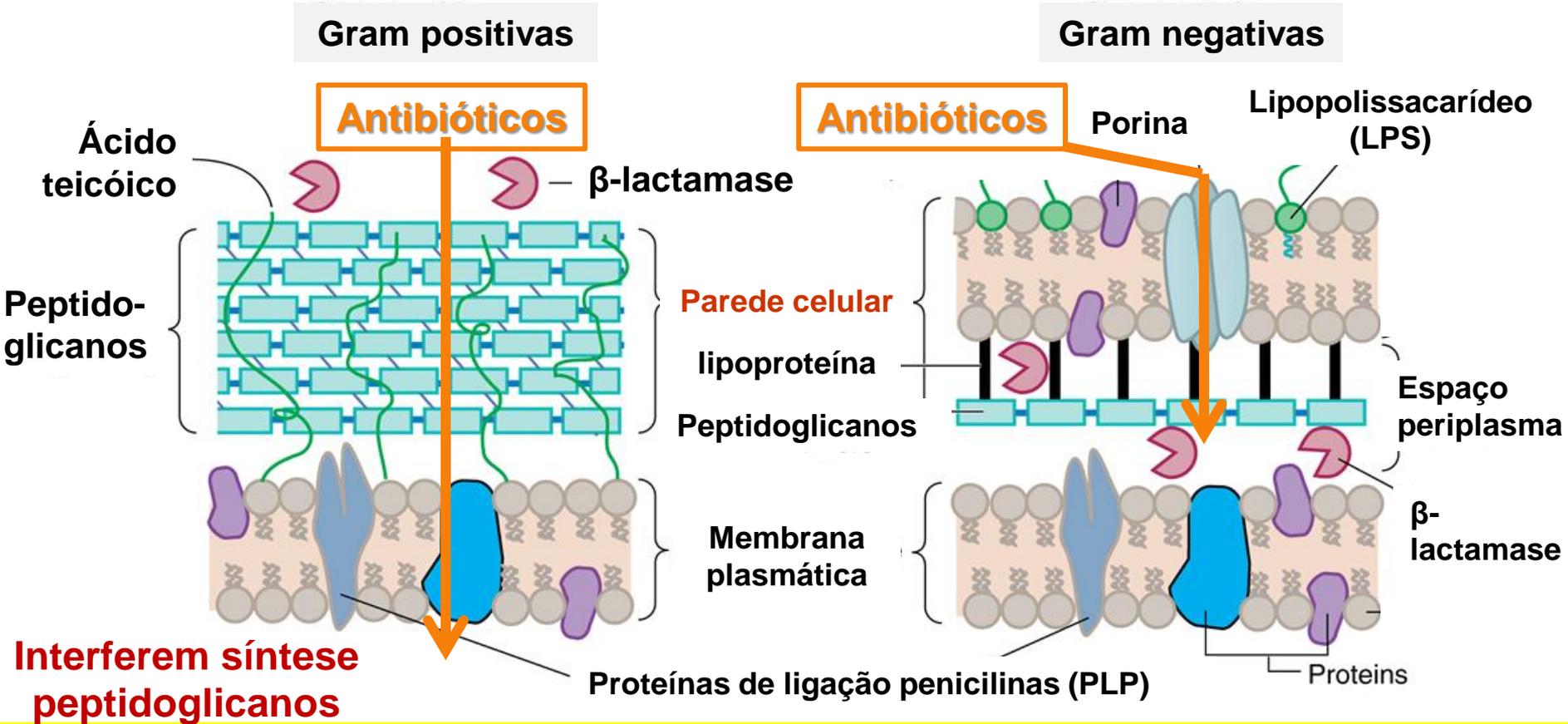
*Prof. Hélio Zangrossi Jr.*

*(zangross@fmrp.usp.br)*

# Classificação mecanismo de ação/toxicidade seletiva

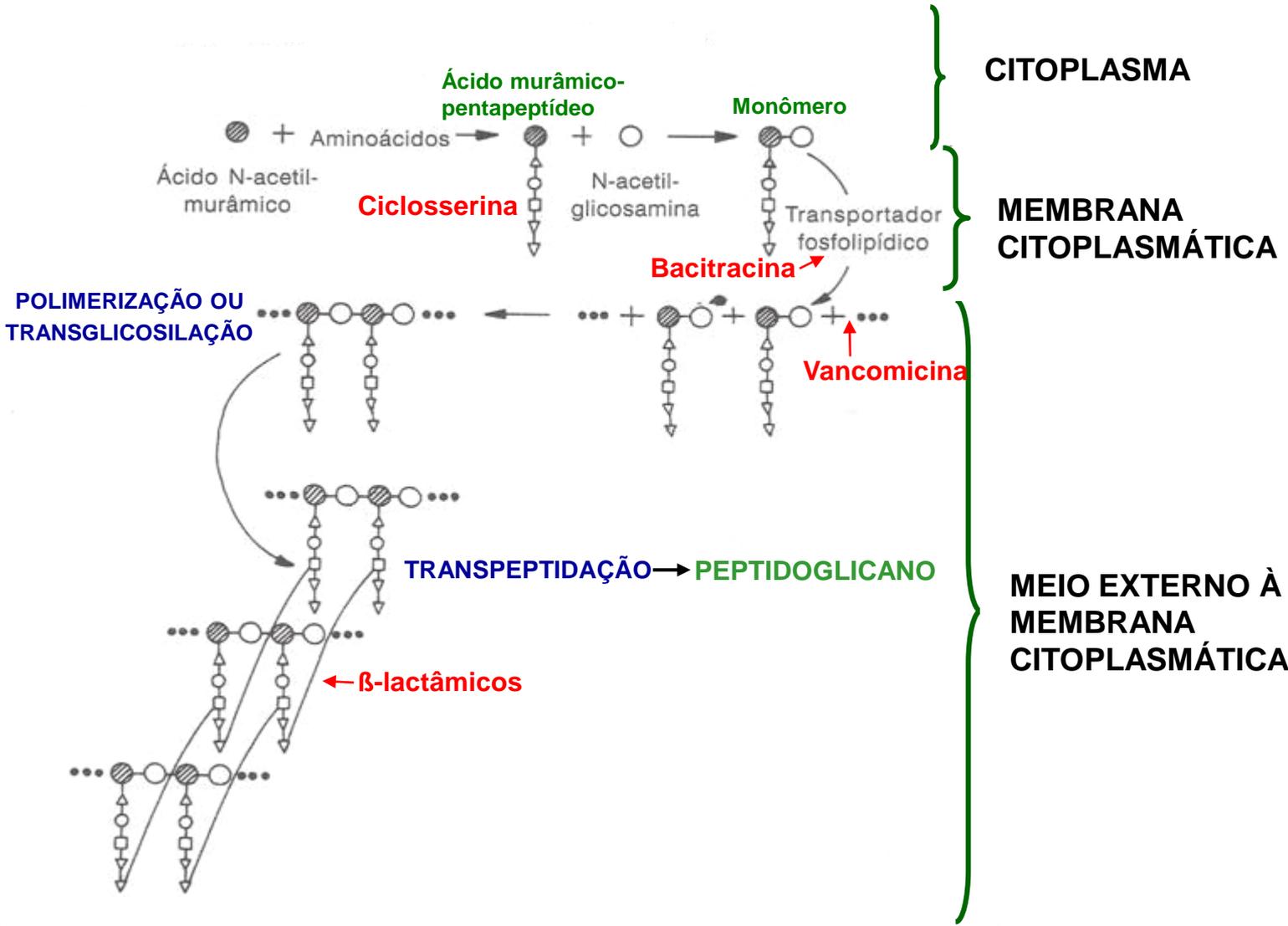


# Mecanismo de ação $\beta$ -lactâmicos

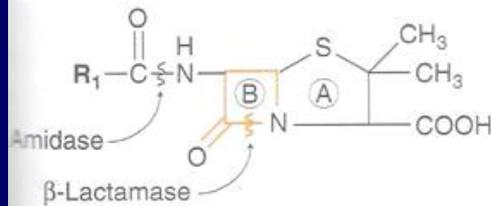


**Peptidoglicanos:** estabilidade mecânica rígida à parede celular. Sustenta a membrana plasmática e evita rompimento frente à pressão osmótica interna.

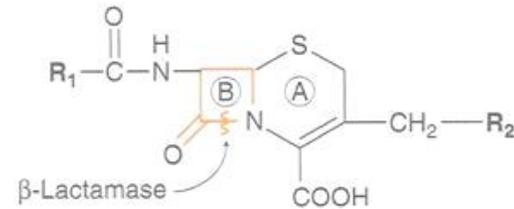
# SÍNTESE DO PEPTIDOGLICANO



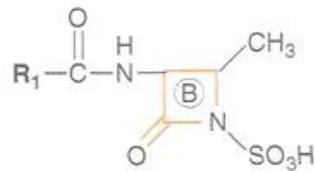
# CARACTERÍSTICAS $\beta$ -LACTÂMICOS



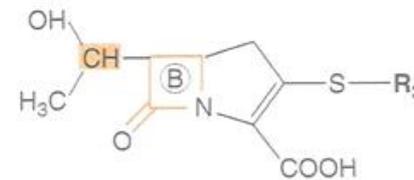
Núcleo da penicilina



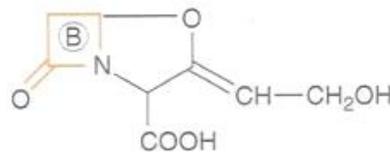
Núcleo da cefalosporina



Núcleo de monobactâmico  
(resistente à  $\beta$ -lactamase)

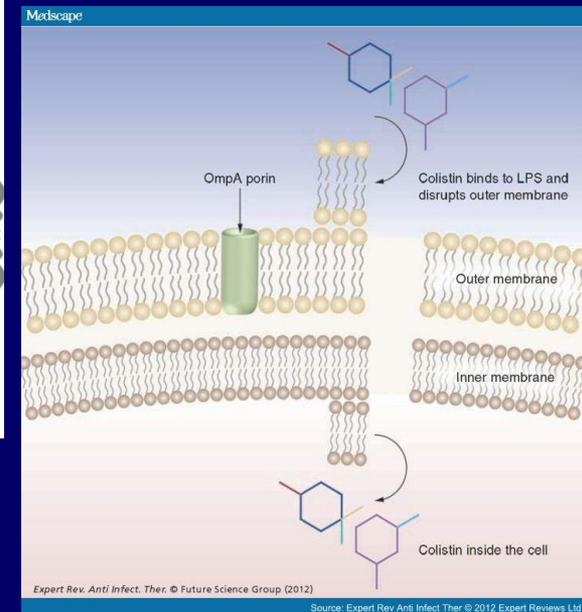
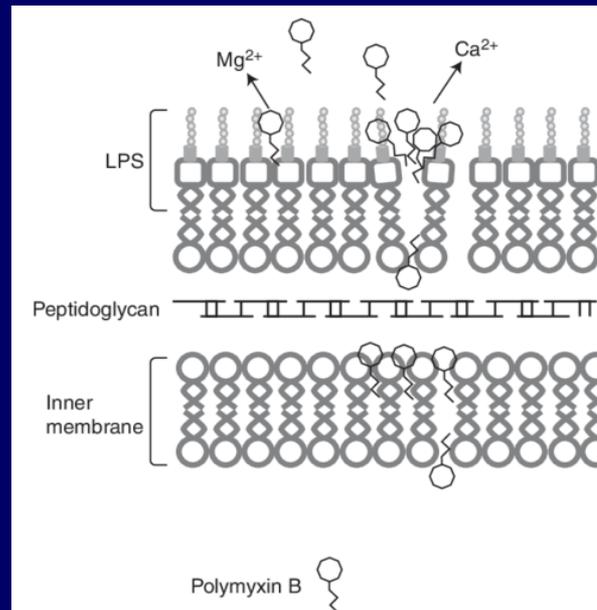
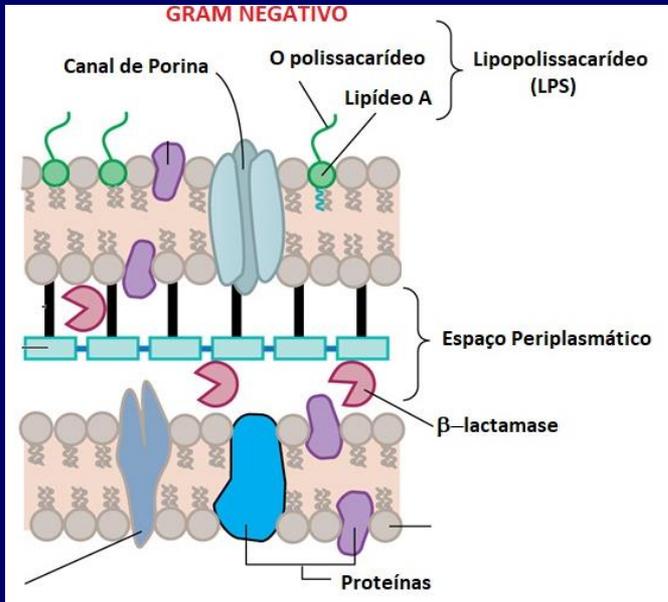


Núcleo de carbapenem  
(alta resistência às  $\beta$ -lactamases)



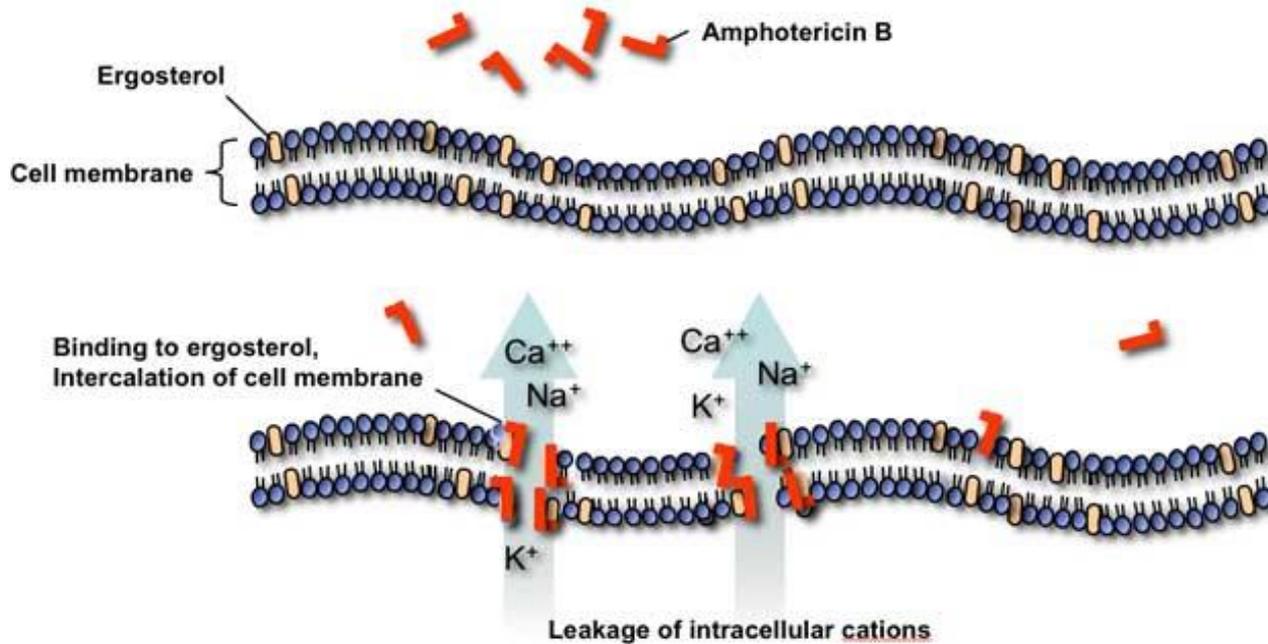
Ácido clavulânico  
(inibe muitas  $\beta$ -lactamases)

# 2- INTERFERÊNCIA COM A MEMBRANA CITOPLASMÁTICA



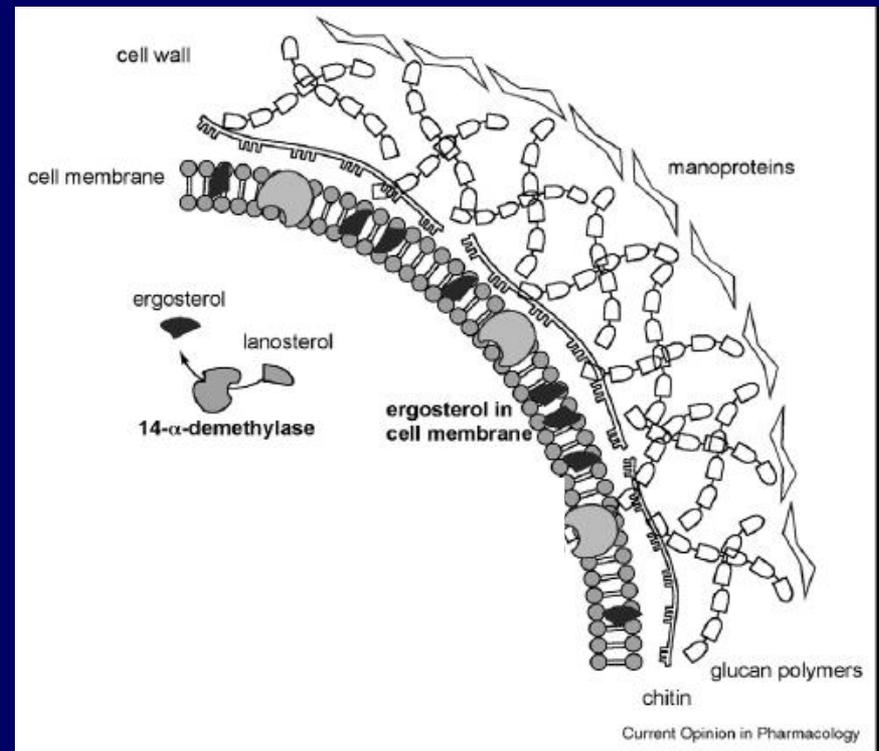
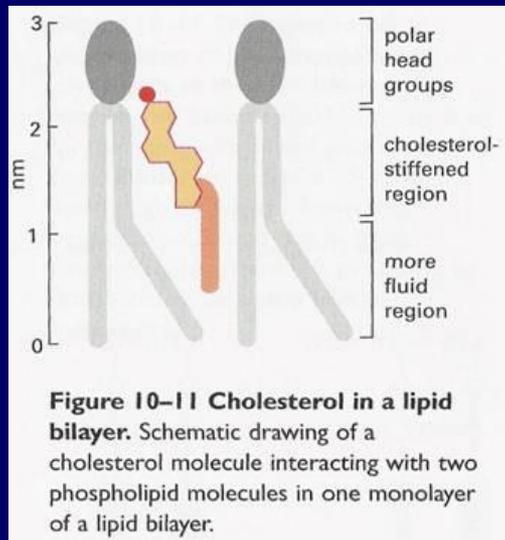
**ANTIBACTERIANOS- POLIMIXINA B,  
COLISTINA – Efeitos em Gram-negativas**

# ANTIFÚNGICOS- ANFOTERICINA B NISTATINA

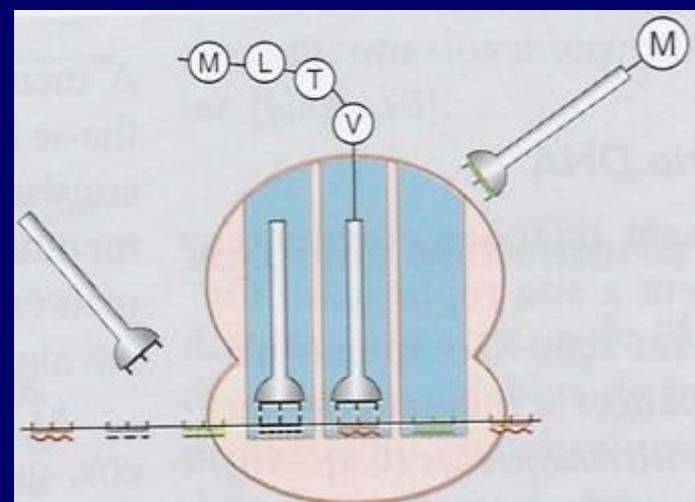
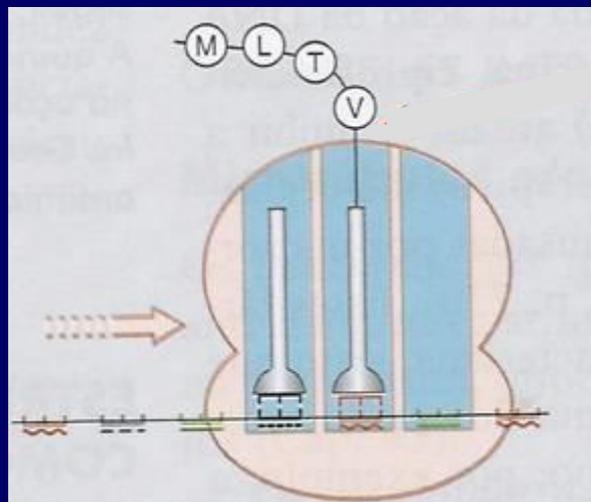
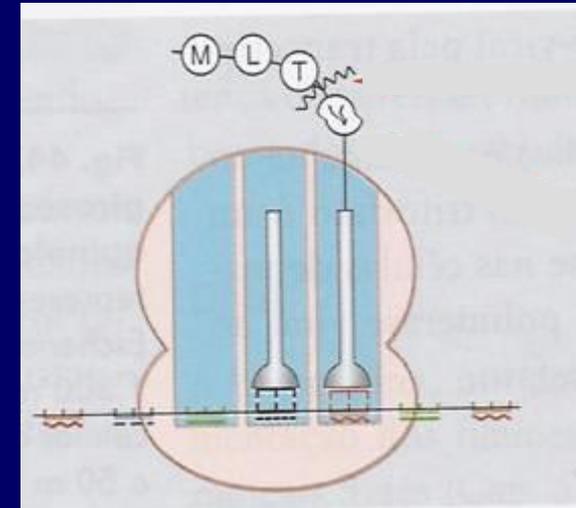
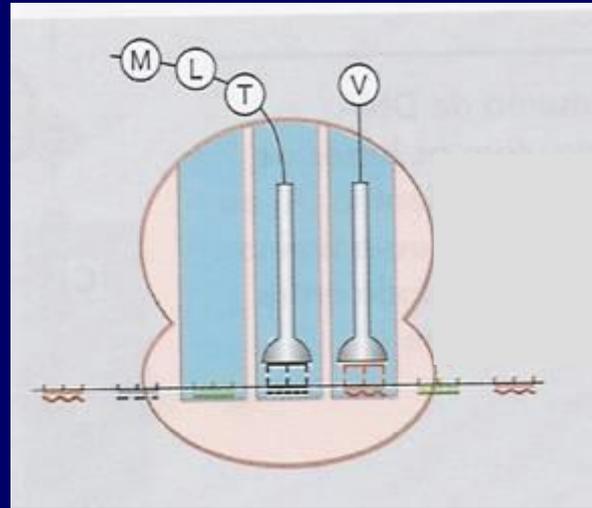
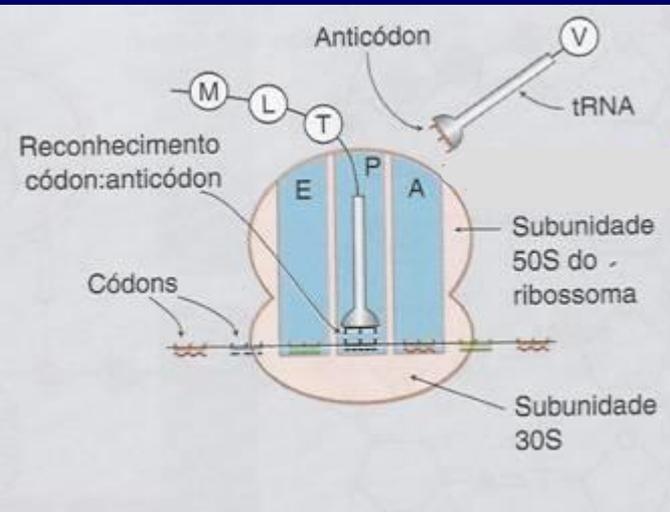


# ANTIFÚNGICOS: INIBIÇÃO DA SÍNTESE DO ERGOSTEROL

AZÓIS ANTIFÚNGICOS - **ex. MICONAZOL, ITRACONAZOL, FLUCONAZOL**



# 3- INIBIÇÃO DA SÍNTESE PROTÉICA

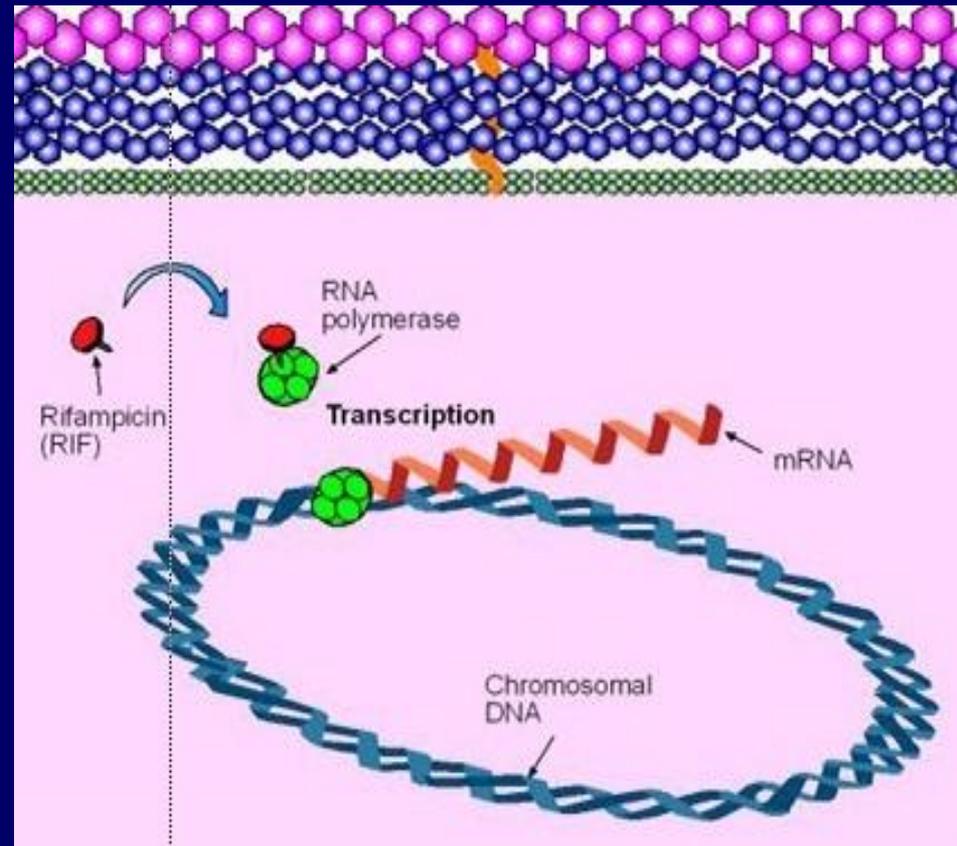


# 4- INTERFERÊNCIA COM O METABOLISMO DE ÁCIDOS NUCLÉICOS

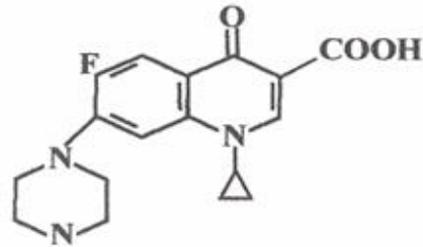
## RIFAMICINAS

### RIFAMPICINA INIBE A RNA POLIMERASE

BACTERIANA e são particularmente ativas contra *M. tuberculosis*



# QUINOLONAS- ex. ciprofloxacina, norfloxacina, levofloxacino



CIPROFLOXACINA

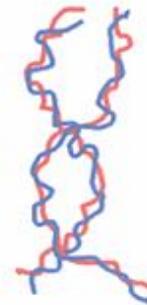
DNA



DNA GIRASE -  
(Topoisomerase IV)

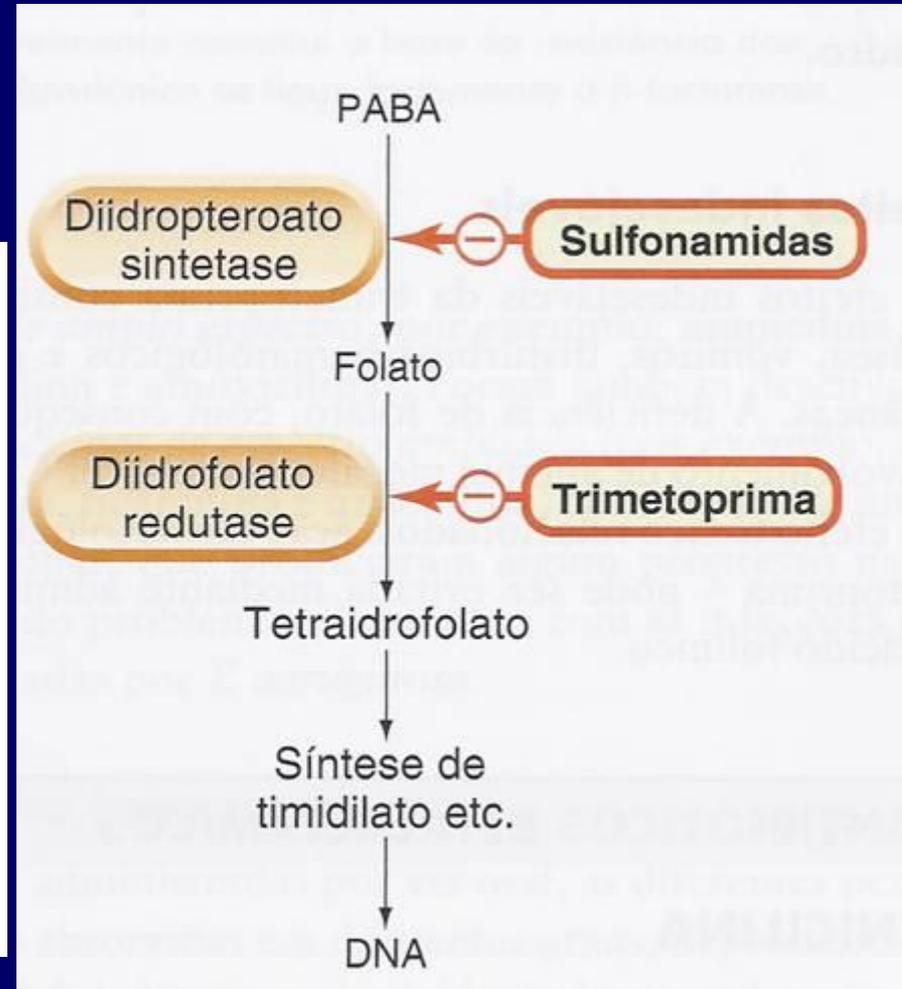
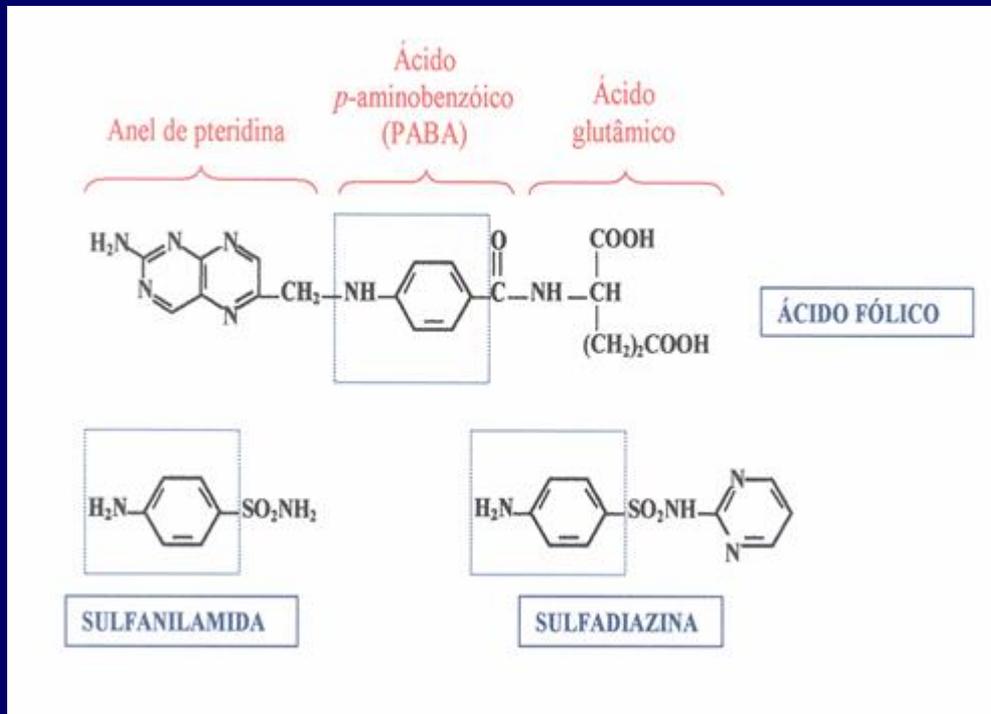


Quinolonas



# 5- INTERFERÊNCIA COM PROCESSOS METABÓLICOS

## SULFONAMIDAS



**Cotrimoxazol = sulfametaxazol + trimetoprima**

# ESPECIFICIDADE DOS INIBIDORES DA DIIDROFOLATO REDUTASE

Inibidor	IC <sub>50</sub> (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 <sup>a</sup>	Inativa

<sup>a</sup> Testado em *Plasmodium berghei*, responsável pela malária de roedores.



# **DROGAS ANTIPARASITÁRIAS**

# DROGAS ANTIPARASITÁRIAS

**PROTOZOÁRIOS E HELMINTOS – 3 bilhões de pessoas infectadas – 445 mil mortes/ano pela malária (2016)**

## **FATORES CONTRIBUENTES:**

- **MÁS CONDIÇÕES SANITÁRIAS**
- **RESISTÊNCIA COMPROMETIDA DO HOSPEDEIRO**
- **OPERAÇÕES MILITARES E VIAGENS PELO MUNDO. AUMENTO DA MIGRAÇÃO POPULACIONAL**
- **RESISTÊNCIA À FÁRMACOS EMPREGADOS PARA QUIMIOTERAPIA E CONTROLE DE VETORES.**

# AGENTES ANTIMALÁRICOS

## MALÁRIA:

*Plasmodium falciparum* – **Febre terçã maligna**

↑ no. de casos fatais

ciclo febril – 36 a 48 hs

*Plasmodium vivax* – **Febre terçã benigna**

ciclo febril – 48 hs

*Plasmodium ovale* – **Febre terçã benigna**

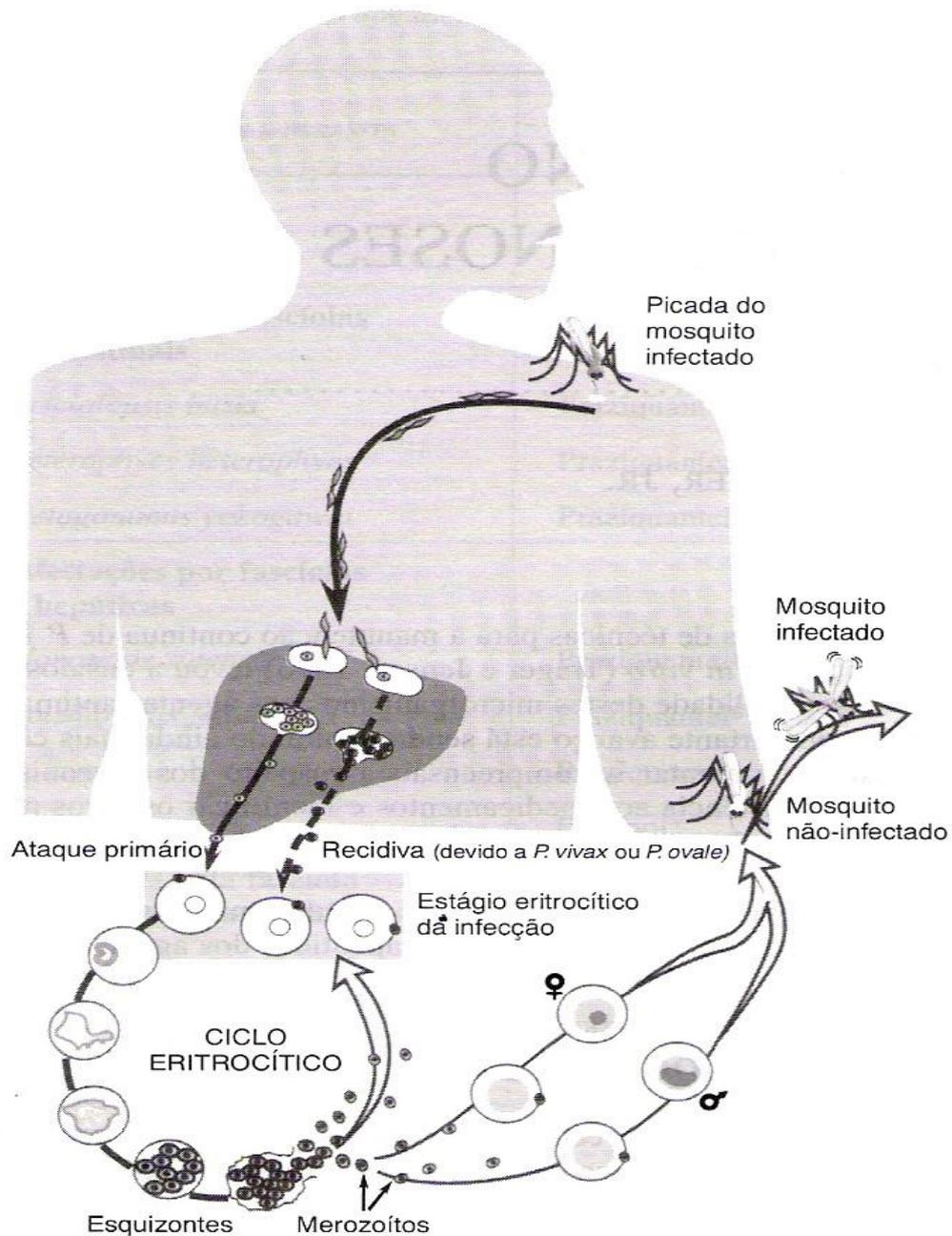
Incidência > África

ciclo febril – 48 hs

*Plamodium malariae* – **Febre quartã**

ciclo febril – 72 hs. ☒

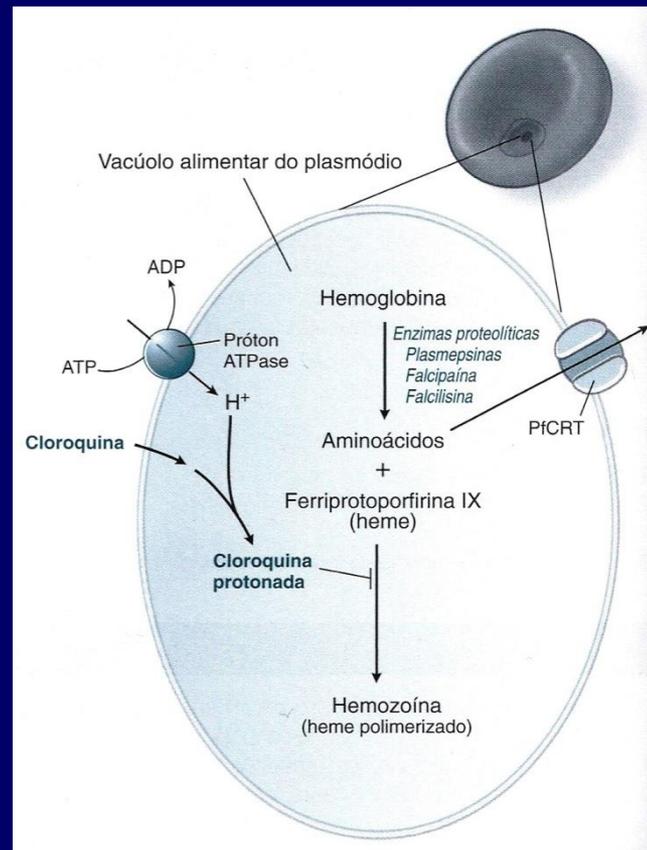
# CICLO DA MALÁRIA



# AGENTES ANTIMALÁRICOS

## AÇÃO RÁPIDA: fase eritrocítica

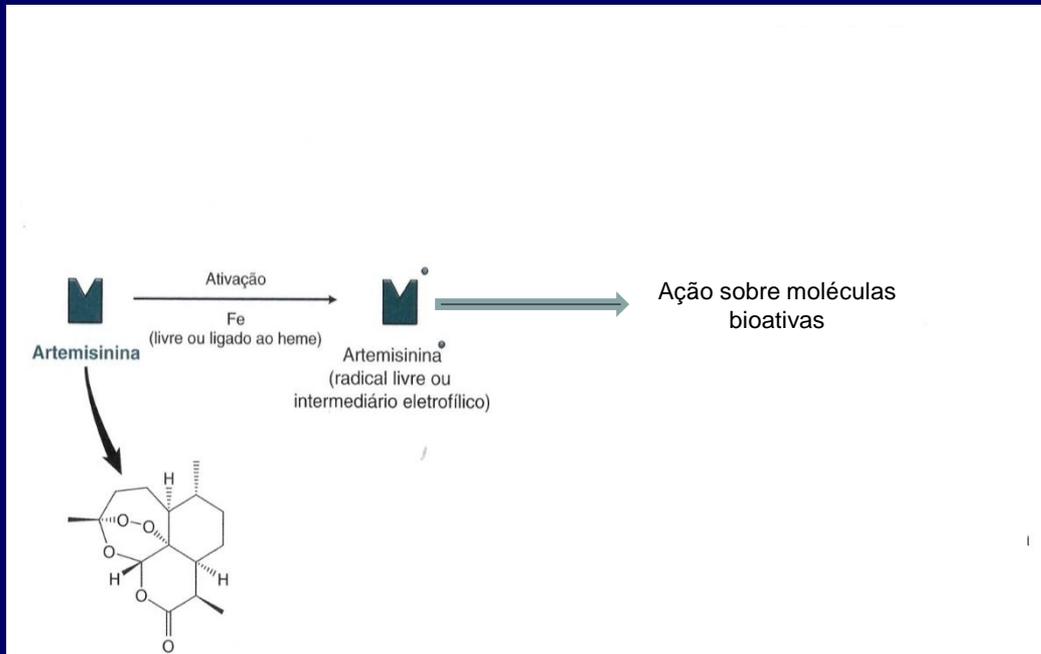
- QUINOLEÍNAS (cloroquina, mefloquina e quinina)



# AGENTES ANTIMALÁRICOS

## AÇÃO RÁPIDA: fase eritrocítica

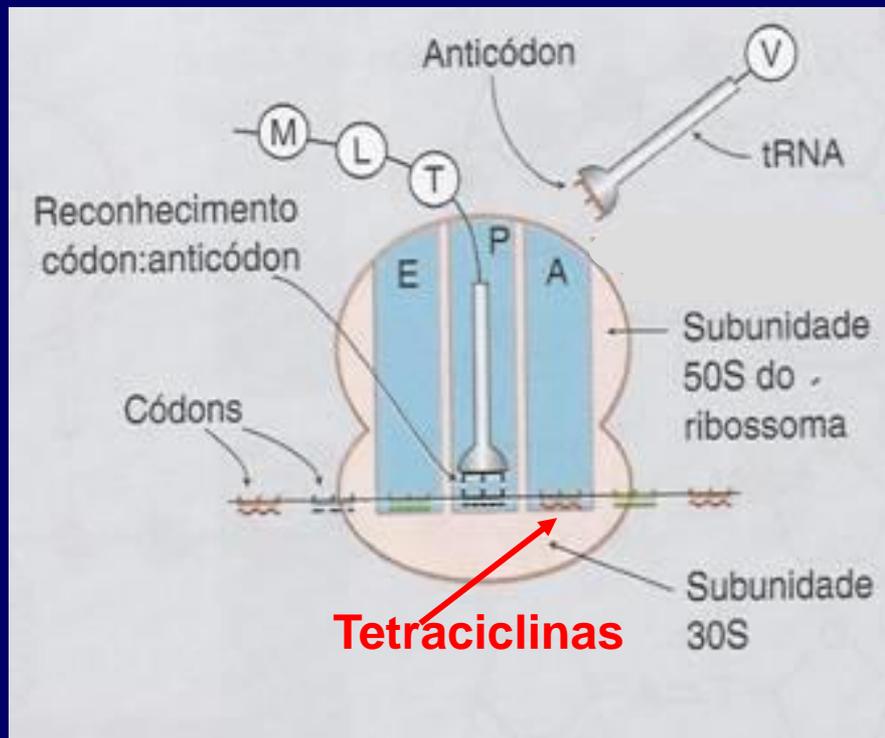
- **ARTEMISININA (artesanato e diidroarteminina)** (Tu YouYou – Prêmio Nobel 2015)



# AGENTES ANTIMALÁRICOS

## AÇÃO LENTA: fase eritrocítica

- TETRACICLINAS (ex. doxiciclina)



# ANTIMALÁRICOS

## AÇÃO LENTA: SULFADOXINA + PIRIMETAMINA



Inibidor	IC <sub>50</sub> (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 <sup>a</sup>	Inativa

<sup>a</sup> Testado em *Plasmodium berghei*, responsável pela malária de roedores.

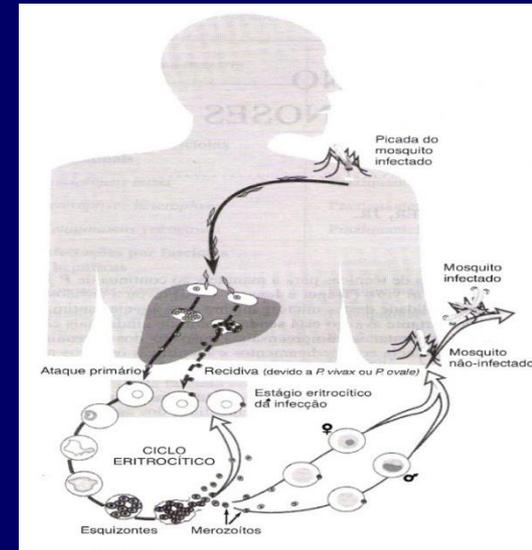
# AGENTES ANTIMALÁRICOS

## AÇÃO HIPNOZOÍTOS HEPÁTICOS (*P. vivax* e *P. ovale*)

- PRIMAQUINA

### Mecanismos pouco conhecidos:

- *Metabólitos causam lesões inespecíficas nas mitocôndrias*
- *Inativa sobre a fase eritrocítica do parasita*



## TAFENOQUINA (GSK) – aprovação ANVISA em 30/10/19

- Também deve ser conjugada com outro antimalárico ação ciclo eritrocítico
- Vantagem: dose única (primaquina de 7 ou 14 dias de tratamento)
- Mecanismo de ação ainda desconhecido (pro-droga)

***FÁRMACOS  
ANTIPROTOZOÁRIOS***

# **PIRIMETAMINA / SULFADIAZINA**

## **USO TERAPÊUTICO:**

**Toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*).** *Indivíduos imunodeprimidos: encefalite toxoplásmica. Toxoplasmose congênita*

## **MECANISMO DE AÇÃO:**

**Inibição diidropteroato sintetase (sulfa)/**

**Inibição diidrofolato redutase (pirimetamina)**

# METRONIDAZOL

**USO TERAPÊUTICO:** Anaerobicida

**Bactérias:** *Bacteroides, Helicobacter, Clostridium*

**Protozoários causadores da:** *Amebíase, Giardíase, Tricomoníase,*

Amebicida sistêmico (abscessos amebianos – fígado).

Cistos na luz intestinal – ex. **Paramomicina** (aminoglicosídeo, baixa absorção)

**MECANISMO DE AÇÃO:** (pro-droga)

Redução intracelular (ferredoxinas) → produtos intermediários → complexos com o DNA → inibição replicação e transcrição do DNA.

## **ANTIMONIAIS PENTAVALENTES:**

Ex: estibogliconato de sódio.

### **USO TERAPÊUTICO:**

Leishmaniose (*L. braziliensis*, *L. donovani*). Picada  
*Flebótomo.*

Cutânea, mucocutânea, visceral (calazar: *hepatomegalia* e  
*esplenomegalia*)

### **MECANISMO DE AÇÃO:**

*Incerto:* pro-droga - produção de radicais reativos

*Mais recentemente: uso da anfotericina B no tratamento*

# FÁRMACOS ANTI-HELMÍNTICOS

## HELMINTÍASES:

### VERMES NO TUBO DIGESTIVO:

**Nematódeos intestinais:** *Ascaris lombricoides*, *Enterobius vermicularis* (oxiúro), *Strongyloides stercoralis*, *Necator americanus*, *Ancylostomo duodenale*.

**Cestódeos - Tênia** (*T. solium*, *T. saginata*)

### VERMES NOS TECIDOS:

**Nematódeos extra-intestinais** – Filárias (*Onchocerca volvulus*, *Wuchereria bancrofti*)

**Trematódeos** – Schistosomas (*S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*).

# **EFEITO DROGAS ANTI-HELMÍNTICAS**

- **COORDENAÇÃO NEUROMUSCULAR**
- **INTEGRIDADE DOS MICROTÚBULOS**

## **BENZIMIDAZÓIS:**

Ex: Mebendazol, Albendazol

## **USO TERAPÊUTICO:**

Amplo espectro - sobretudo nematódeos intestinais:  
*Ascaridíase, enterobíase, estrongiloidíase e ancilostomíase.*

## **EFEITOS ADVERSOS:**

Mebendazol e albendazol – ↓ toxicidade

## **MECANISMO DE AÇÃO:** ☒

# BENZIMIDAZÓIS

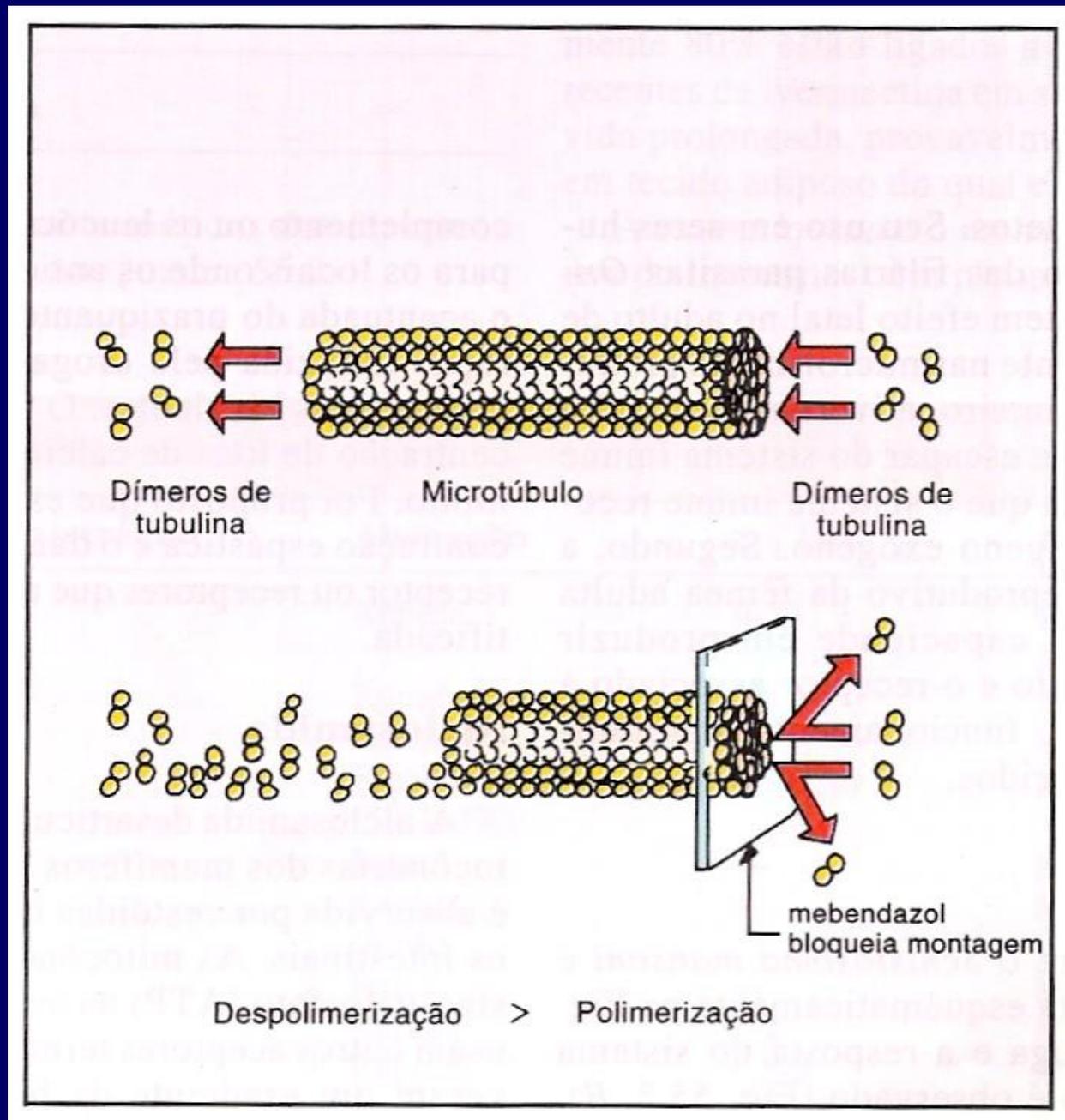
## Ligação $\beta$ -tubulina $\rightarrow$

Bloqueio da polimerização

microtúbulos  $\rightarrow$

Inibição secreção de  
enzimas e transporte de  
glicose, replicação DNA

> Afinidade  $\beta$ -tubulinas dos  
parasitas



# **PAMOATO DE PIRANTEL**

## **USO TERAPÊUTICO:**

**Amplo espectro, sobretudo nematódeos intestinais**

## **MECANISMO DE AÇÃO:**

- **Bloqueador neuromuscular despolarizante (paralisia espática) → ativação acentuada e persistente receptores nicotínicos**

- **Inibição acetilcolinesterase.**

**↓ toxicidade (baixa absorção)**

# PRAZIQUANTEL

## USO TERAPÊUTICO:

Amplo espectro – Esquistossomose (vermes localizados nas veias), *Tenia solium* → cisticercose)

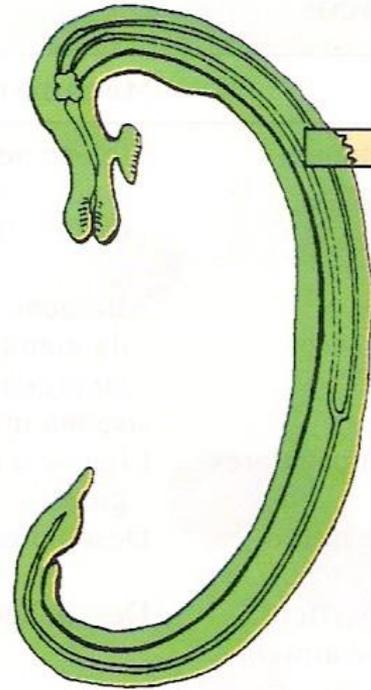
## MECANISMO DE AÇÃO:

↑ Permeabilidade ao  $\text{Ca}^{+2}$  → ↑ atividade muscular → contração persistente (paralisia espática) → deslocamento do tecido;

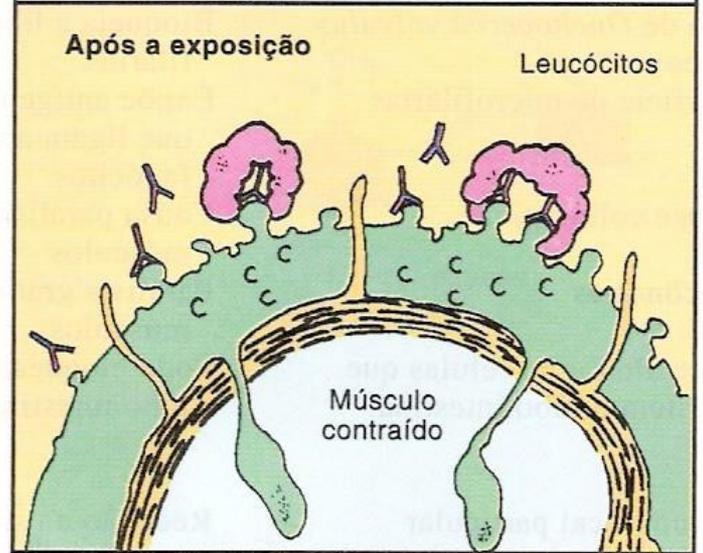
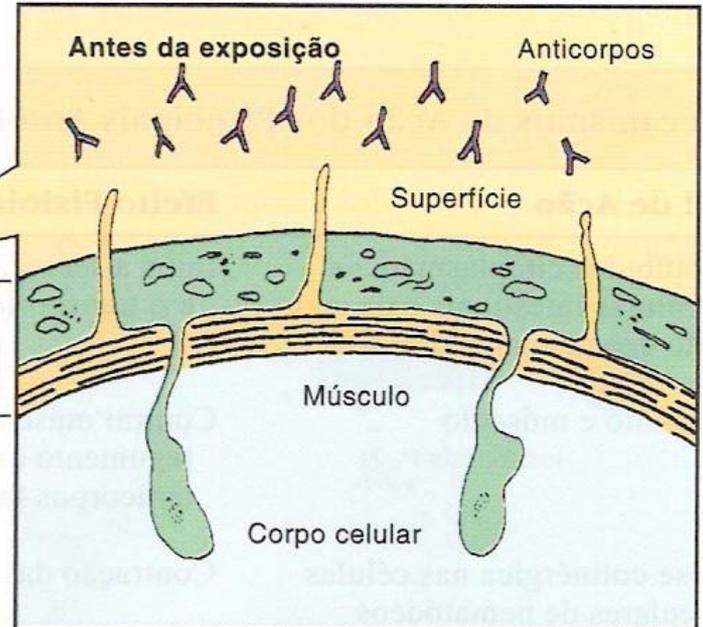
Dano Tegumentar - ☹

# PRAZIQUANTEL

Esquistossomo macho normal



Tegu-mento



# **IVERMECTINA** (*Satoshi Omura – Prêmio Nobel 2015*)

## **USO TERAPÊUTICO:**

Nematódeos intestinais, (uso veterinário: ácaros, carrapatos, piolhos)

Nematódeos extra-intestinais: Oncocercose (cegueira do rio), Filarioses (Filariose linfática – elefantíase - *W. bancrofti*).

## **MECANISMO DE AÇÃO:**

Paralisa muscular → canais de Cl<sup>-</sup> regulados pelo glutamato → hiperpolarização