



# Mecanismos de Ação de Antimicrobianos e Resistência Antimicrobiana

Prof. Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Departamento de Patologia  
Faculdade de Odontologia de Bauru – Curso de Medicina



burns@usp.br

# Infecções matam muito?

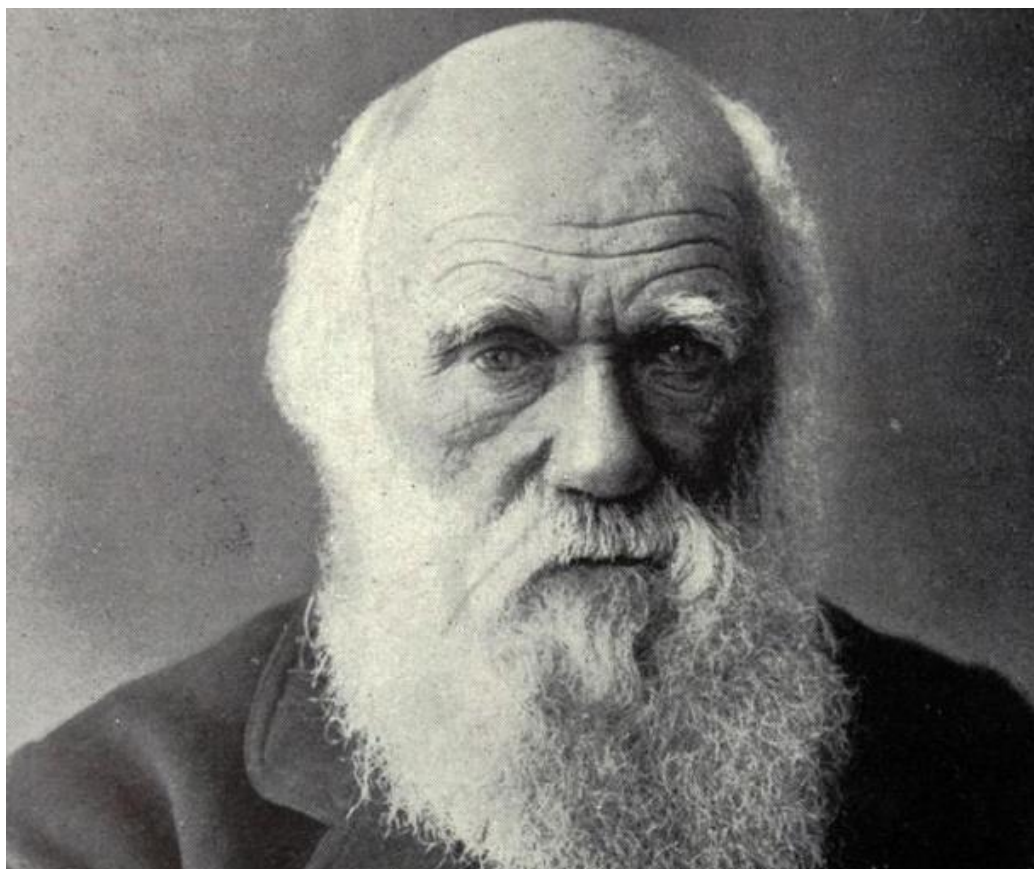


# Dilemas do Tratamento Bacteriano

- Pré-Antibiótico
  - Infecções bacterianas = Principal causa de óbito
  - Hipócrates
    - Lavagem de Ferimentos com vinho
    - Bolores tostados para doenças genitais femininas
  - China → Coalhada mofada em furúnculos
  - Fracastórus (Séc XVI) → Mercúrio na sífilis
  - Paracelso (Séc XVII) → Arsênico na sífilis

# Dilemas do Tratamento Bacteriano

- Pós-Antibiótico → Resistência Bacteriana



# Uso Clínico e Resistência

Antibacteriano	Uso clínico	Resistência
Sulfonamidas	1935	1940
Penicilinas	1942	1945
Estreptomicina	1944	1958
Tetraciclina	1948	1954
Cloranfenicol	1949	1956
<b>Colistina</b>	<b>1949</b>	<b>2015*</b>
Vancomicina	1955	1982
<b>Cefalosporinas</b>	<b>1964</b>	<b>1969</b>
Quinolonas	1967	1969
<b>Carbapenems</b>	<b>1985</b>	<b>1998</b>
Ciprofloxacina	1987	1990
Linezolida	2000	2003

\* Mediada por plasmídeos



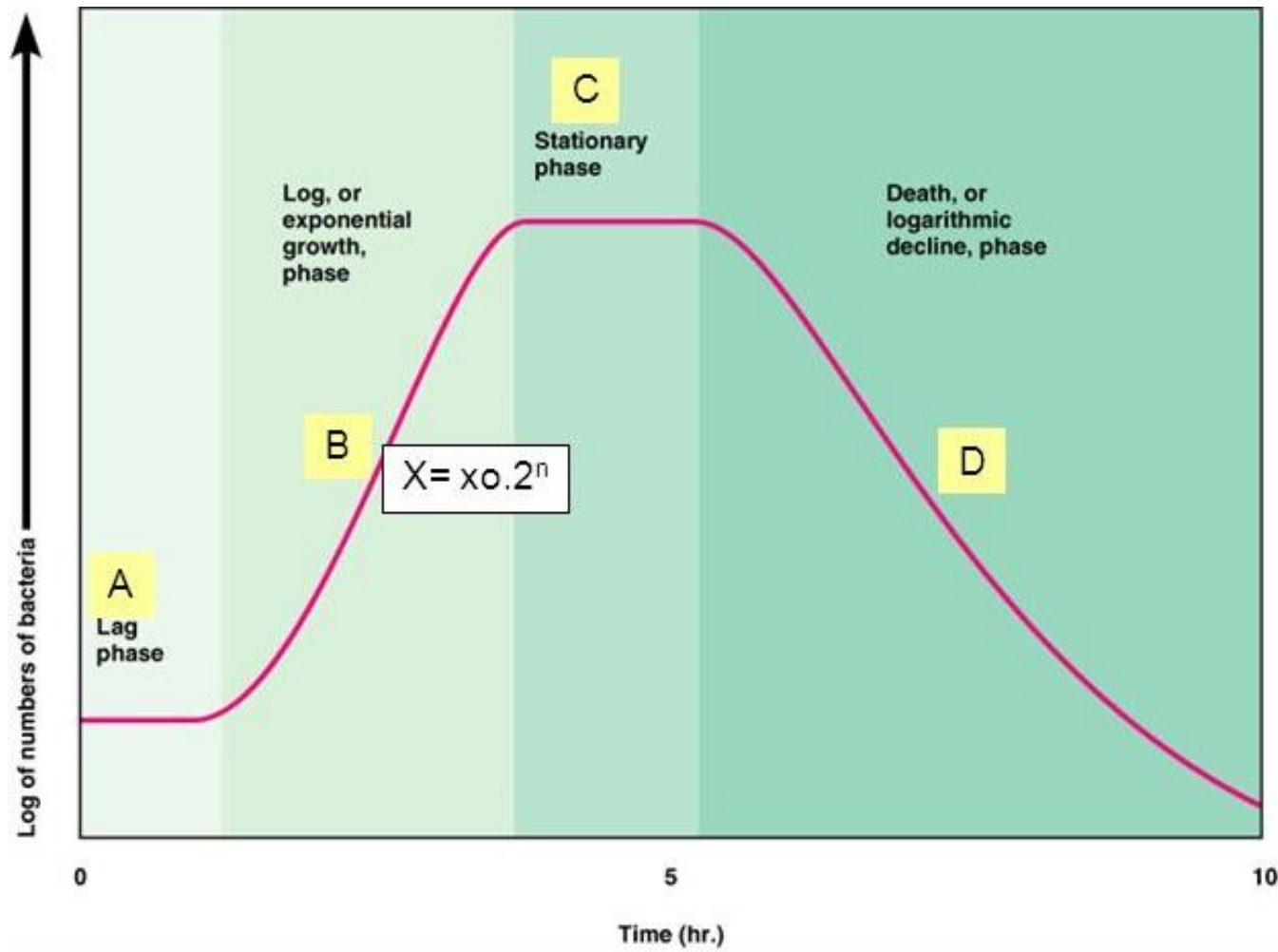
# Quimioterápicos e Antibióticos

- Quimioterápicos → SINTÉTICOS
  - Compostos sintéticos ou modificados quimicamente que matam ou inibem o crescimento de bactérias
  - Quinolonas → Ciprofloxacina, Norfloxacina, Levofloxacina
  - Sulfonamidas → Sulfametoxazol-Trimetoprim (Bactrim)
  - Paul Ehrlich
    - 1882 - Corantes e organometálicos → Azul de metileno
    - Derivados de Arsenio - Salvarsan
- Antibióticos → NATURAIS
  - Compostos naturais produzidos por microorganismos de baixo peso molecular que matam ou inibem o crescimento de bactérias
  - Produzidos por microorganismos
    - Penicilina, Estreptomicina, Cloranfenicol, etc.
  - Fleming – 1928

# Quimioterápicos e Antibióticos



# Antibióticos – Pontos de Efeito

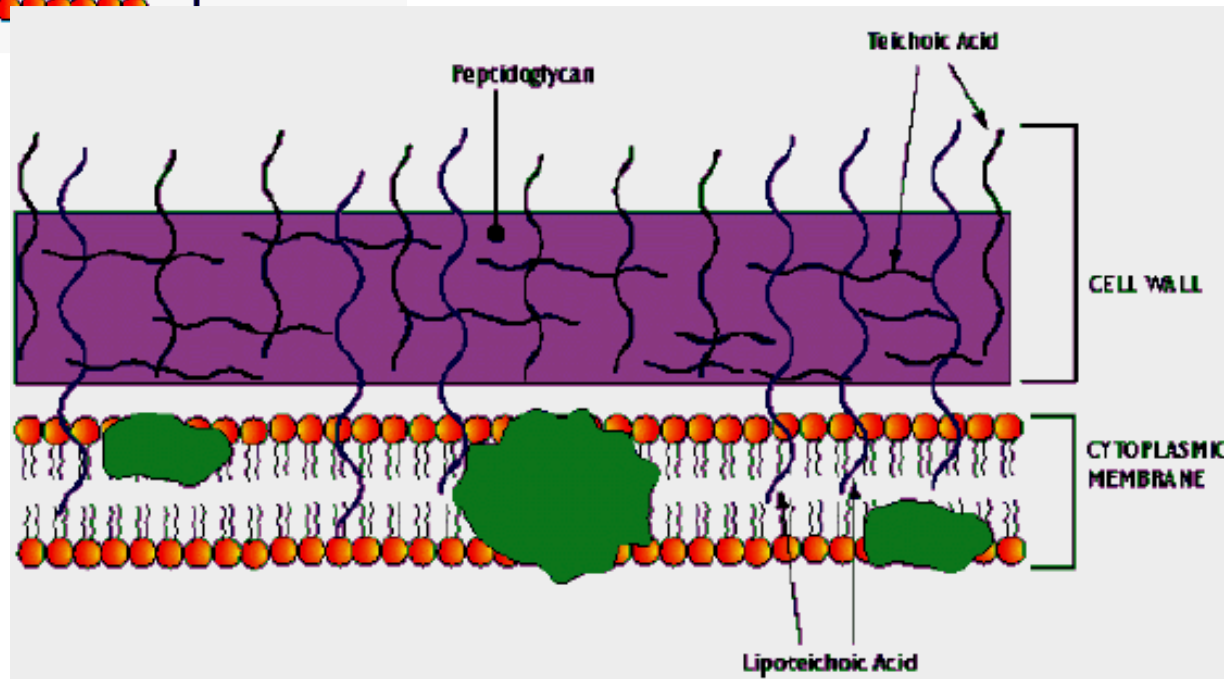
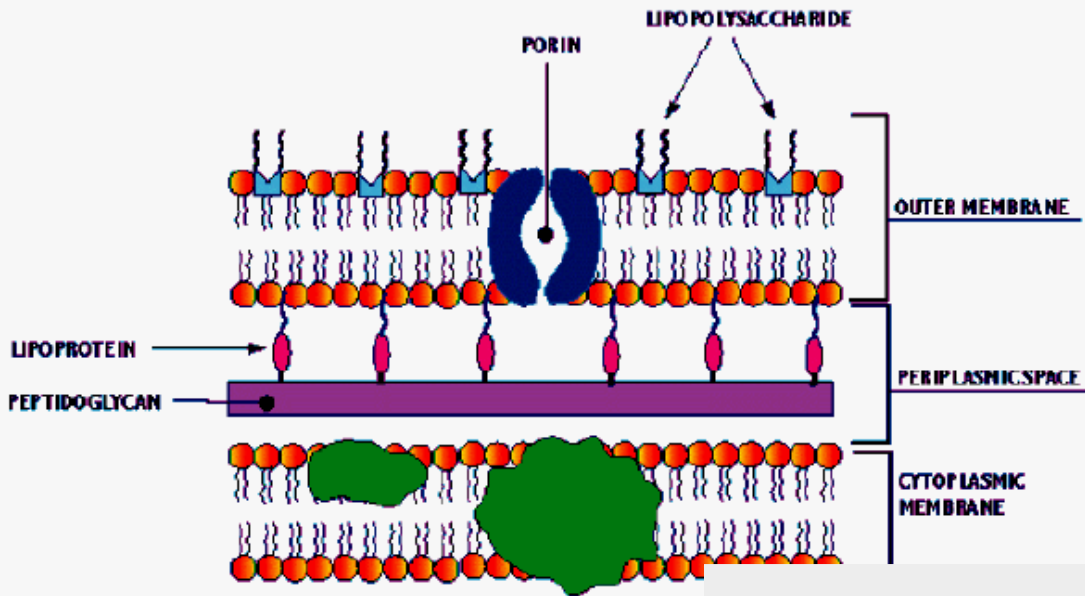




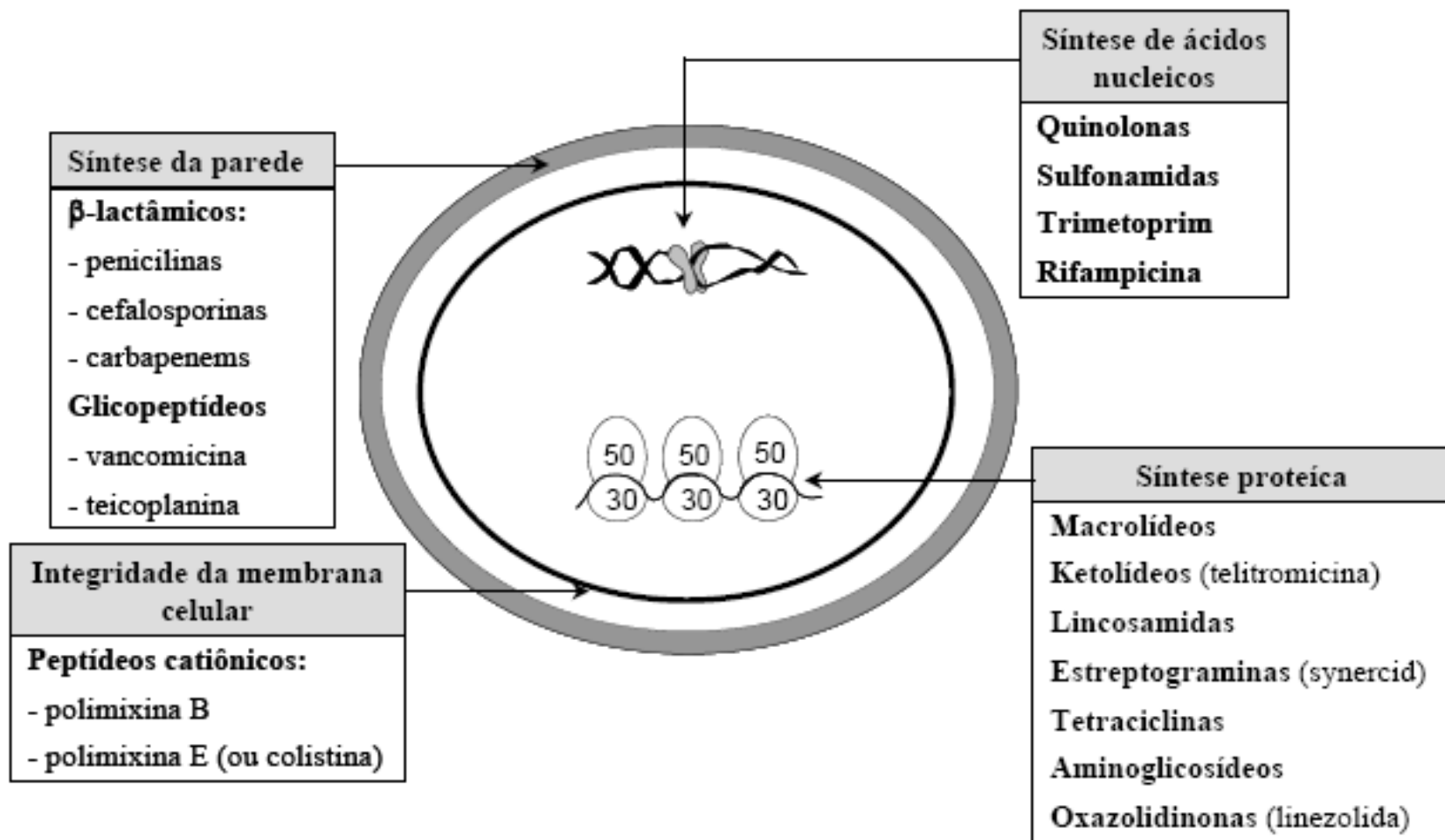
# Classificação dos Antibacterianos

- Espectro de Atividade
  - Espectro dirigido
  - Amplo espectro
- Estrutura Química
- Ação
  - Bacteriostático
  - Bactericida

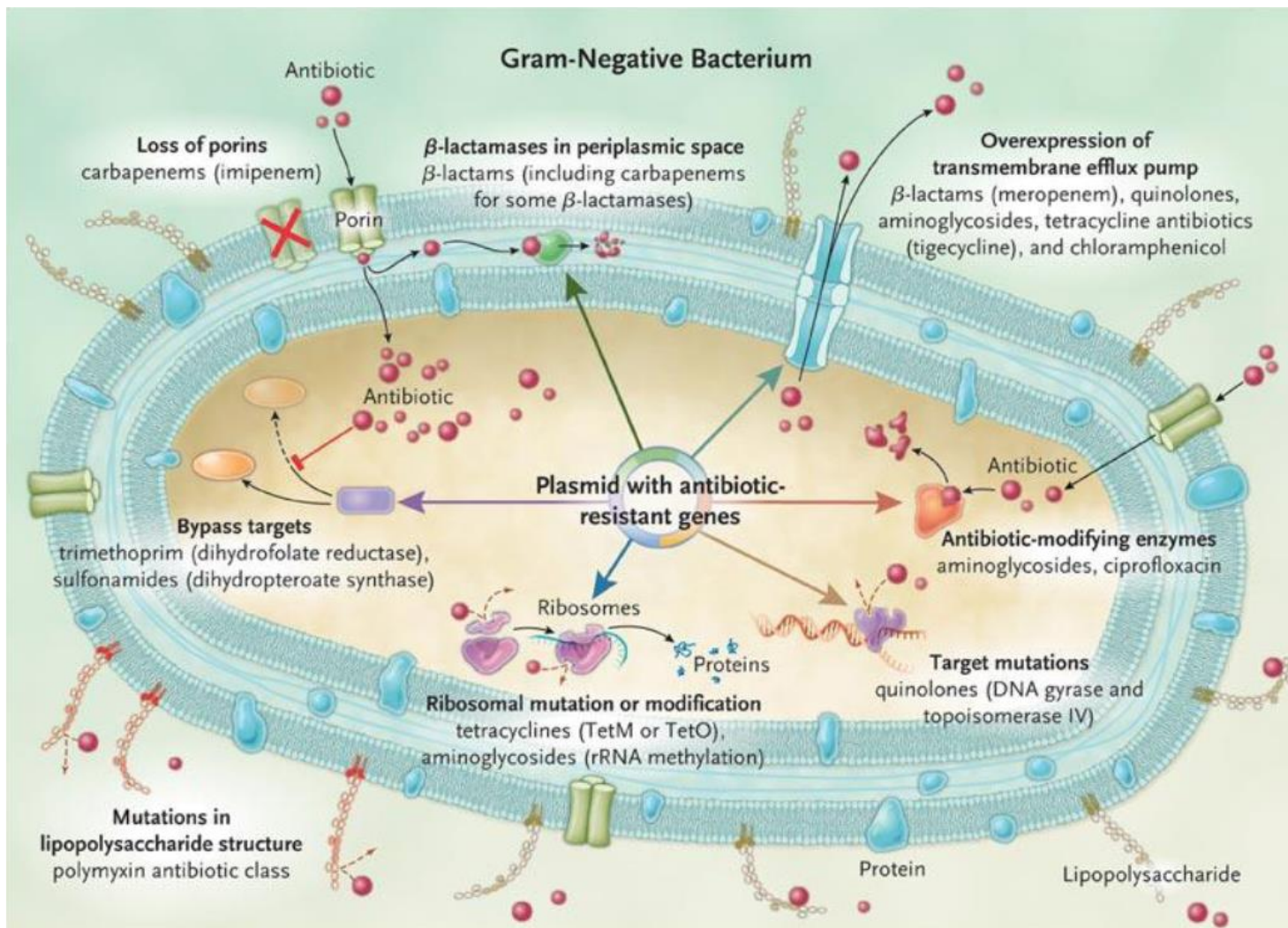
# Características Estruturais Relevantes



# Mecanismos de Ação

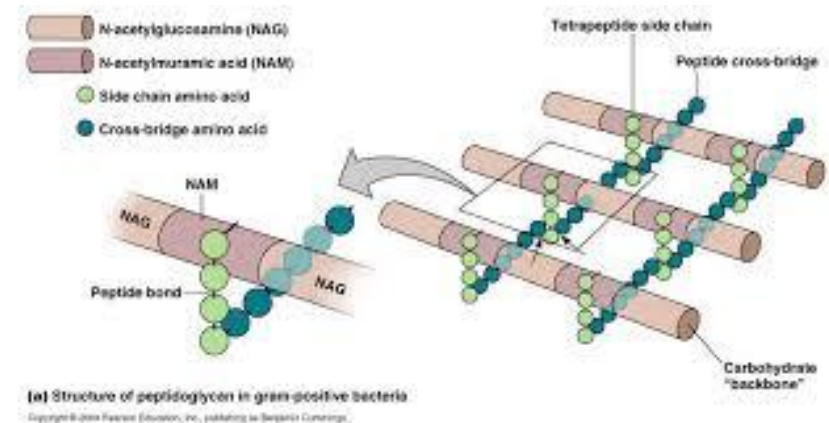


# Mecanismos de Ação



# Estrutura Química – Beta-Lactâmicos

- Alvo
  - Transpeptidase (Protein binding penicillin)
- Ação
  - Inibem síntese da parede
  - Bactericida
- Espectro:
  - Gram-positivos
  - Gram-negativos



# Estrutura Química – Beta-Lactâmicos

- Penicilinas
  - Naturais → Penicilina G / Penicilina Benzatina
  - Amino Penicilinas → Ampicilina / Amoxicilina
  - Anti Estafilocócica → Oxacilina
  - Anti Pseudomonas → Carbenicilina / Piperacilina



# Estrutura Química – Beta-Lactâmicos

- Cefalosporinas
  - 1ª Geração → Cefalotina (Keflin) / Cefazolina
  - 2ª Geração → Cefaclor / Cefuroxima
  - 3ª Geração → Cefotaxima / Ceftriaxone (Rocefin) / Ceftazidima
  - 4ª Geração → Cefepime (Maxipime)
- Novas gerações tem espectro ampliado!

# Estrutura Química – Beta-Lactâmicos

- Carbapenenos
  - Imipenem
  - Meropenem
  - Ertapenem
- Amplo espectro → Última alternativa terapêutica

# Estrutura Química – Beta-Lactâmicos

- Monobactâmicos
  - Aztreonam
  - Alérgicos a penicilinas!

# Estrutura Química – Glicopeptídeos

- Alvo
  - Subunidades N-ácido acetilmuramico e N-acetilglucosamina
- Ação
  - Inibem síntese da parede
  - Bactericida
- Espectro:
  - Gram-positivos
- Exemplos:
  - Vancomicina e Teicoplanina

# Estrutura Química – Quinolonas

- Alvo
  - DNA Girase
- Ação
  - Inibem transcrição de DNA
  - Bactericida
- Espectro:
  - Gram-positivos e Gram-negativos

# Estrutura Química – Quinolonas

- 1ª Geração
  - Ácido Nalidíxico
  
- 2ª Geração
  - Norfloxacin
  - Ciprofloxacina
  
- 3ª Geração
  - Levofloxacina
  - Gatifloxacina



# Estrutura Química – Aminoglicosídeos

- Alvo
  - Subunidade 30S do ribossoma
- Ação
  - Inibem a síntese protéica
  - Bactericida
- Espectro:
  - Gram-positivos e Gram-negativos
- Exemplos:
  - Gentamicina / Tobramicina / Amicacina

# Estrutura Química – Macrolídeos

- Alvo
  - Subunidade 50S do ribossoma
- Ação
  - Inibem a síntese protéica
  - Bacteriostático
- Espectro:
  - Gram-positivos
- Exemplos:
  - Eritromicina / Azitromicina / Claritromicina

# Estrutura Química – Tetraciclinas

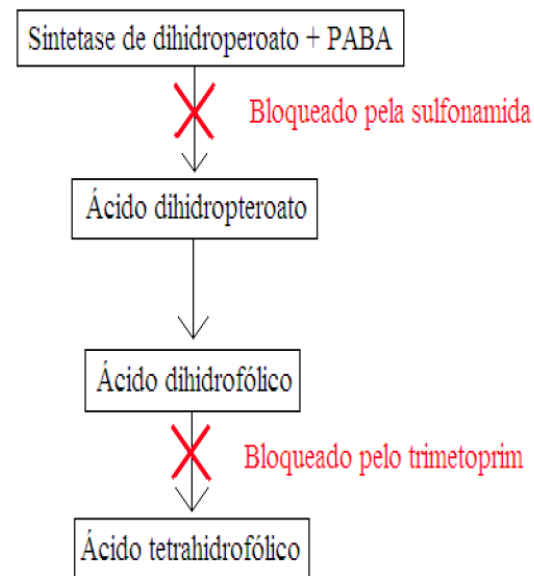
- Alvo
  - Subunidade 30S do ribossoma
- Ação
  - Inibem a síntese protéica
  - Bacteriostático
- Espectro:
  - Gram positivos e Gram negativos, Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia.
- Exemplos:
  - Tetraciclina / Doxiciclina

# Estrutura Química – Polimixinas

- Alvo
  - Membrana Plasmática
- Ação
  - Disrupção da membrana
  - Bactericida
- Espectro:
  - Gram negativos
- Exemplos:
  - Polimixina B / Polimixina E (Colistina)

# Estrutura Química – Sulfonamidas

- Alvo
  - Enzimas bacterianas
- Ação
  - Bloqueio da produção de ácido tetrahidrofólico
    - Fundamental para a bactéria
- Espectro:
  - Gram negativos e alguns Gram Positivos
- Exemplos:
  - Sulfametoxazol + Trimetoprim (Bactrim)

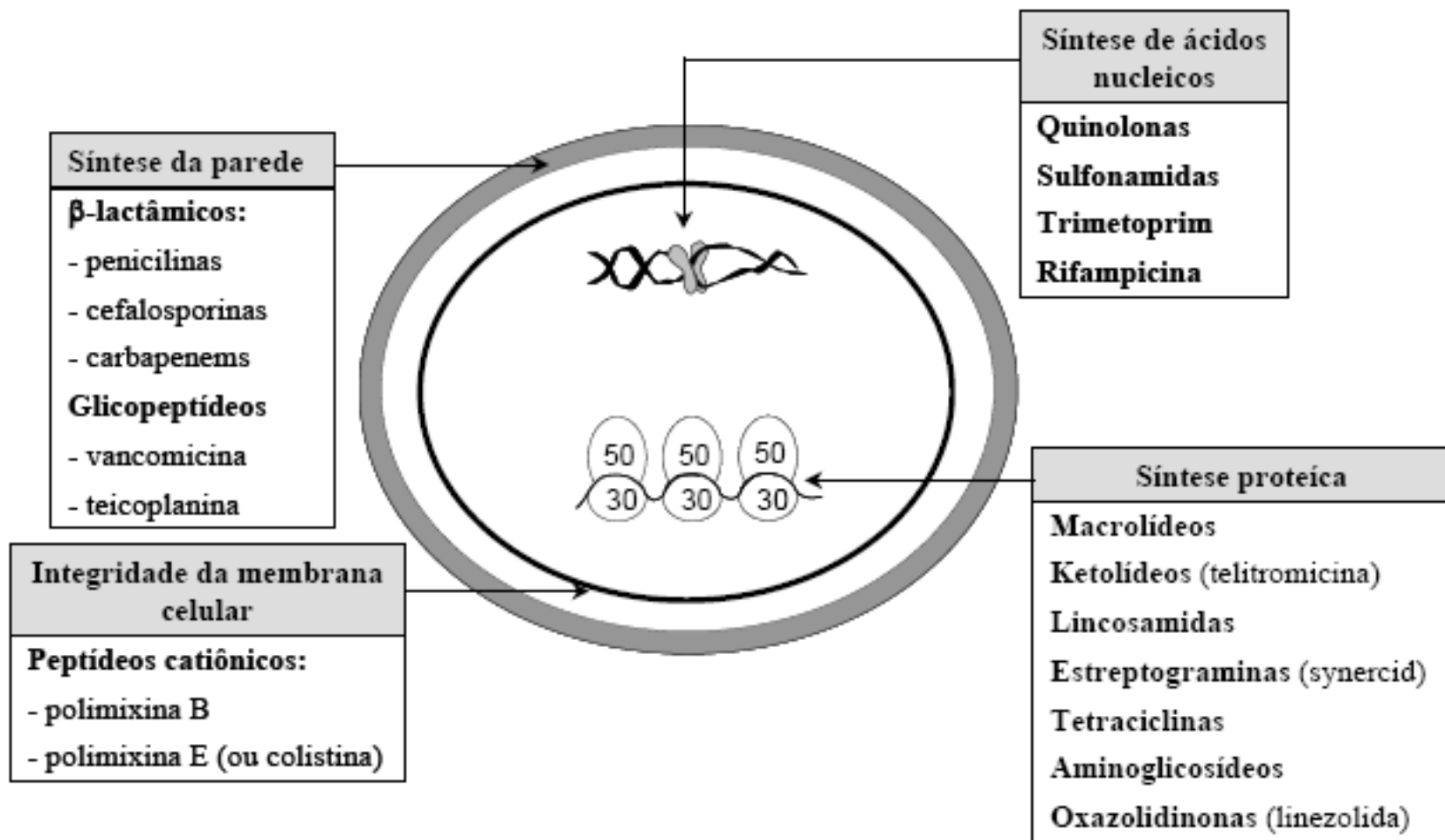


# Mecanismos de Ação

- Bacteriostáticos
  - Sulfonamidas
  - Tetraciclina
  - Eritromicina
- Bactericidas
  - Penicilinas
  - Cefalosporinas
  - Vancomicina
  - Aminoglicosídeos
  - Polipeptídeos
  - Quinolonas

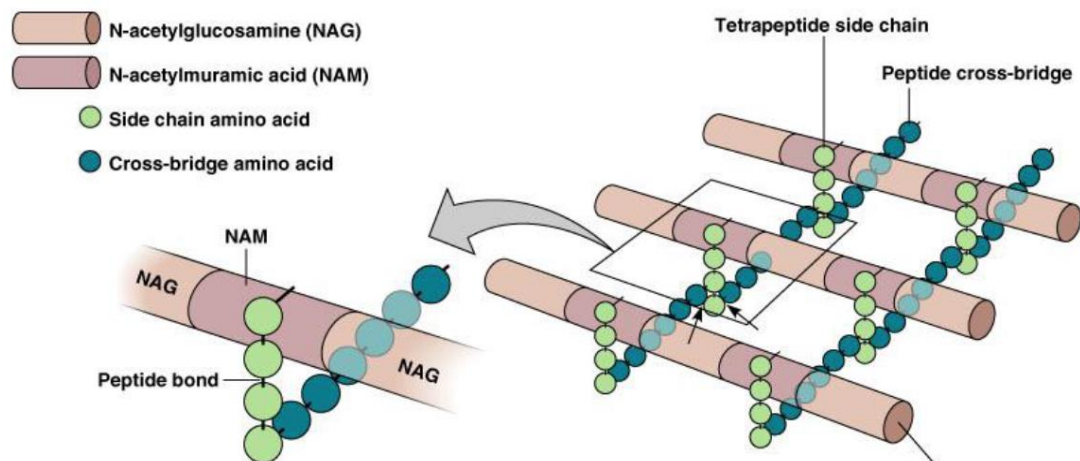


# Mecanismos de Ação



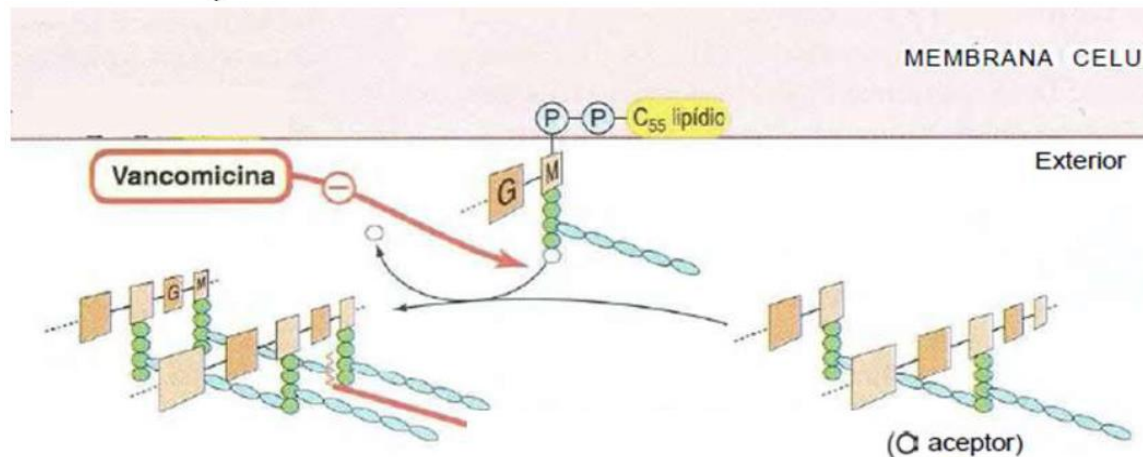
# Mecanismos de Ação – Inibição da Sínt. de Parede

- Beta-lactâmicos: PBPs (protein binding penicillin)
- Glicopeptídeos: Precursores do peptidoglicano



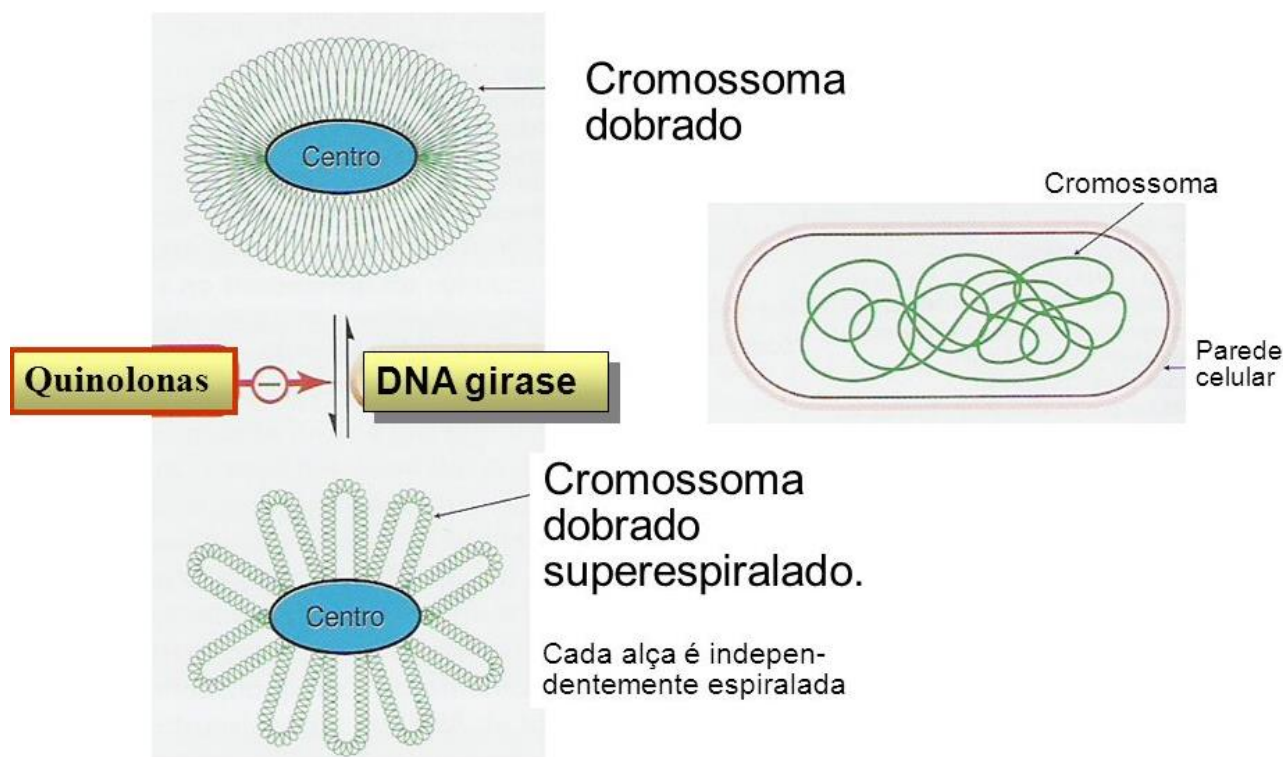
(a) Structure of peptidoglycan in gram-positive bacteria

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



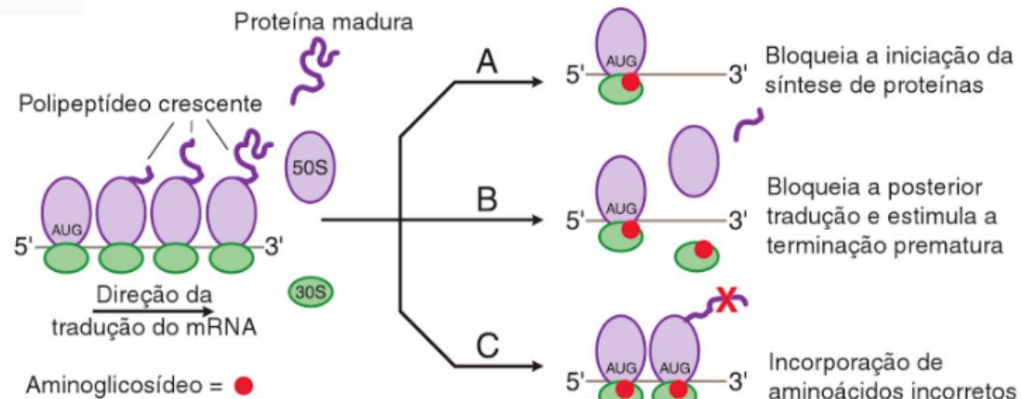
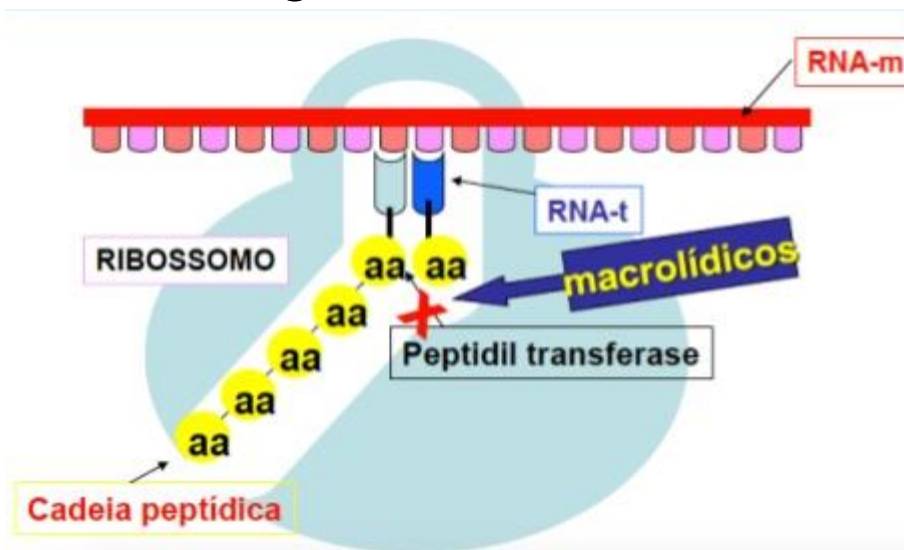
# Mecanismos de Ação – Inibição da Transc. DNA

- Quinolonas
  - Bloqueio da DNA-Girase (Toposimerase)
  - Se não espirala → Aumenta mutação e quebra
  - Bacteriostático → Bactericida



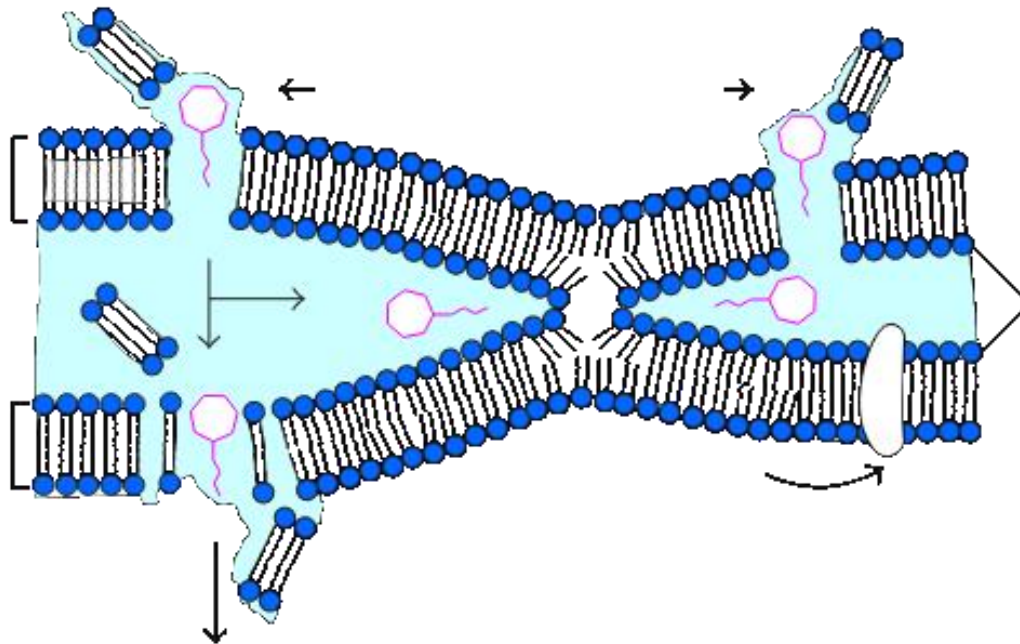
# Mecanismos de Ação – Inibição Síntese Protéica

- Macrolídeos
- Aminoglicosídeos



# Mecanismos de Ação – Disrupção de Parede

- Polimixinas



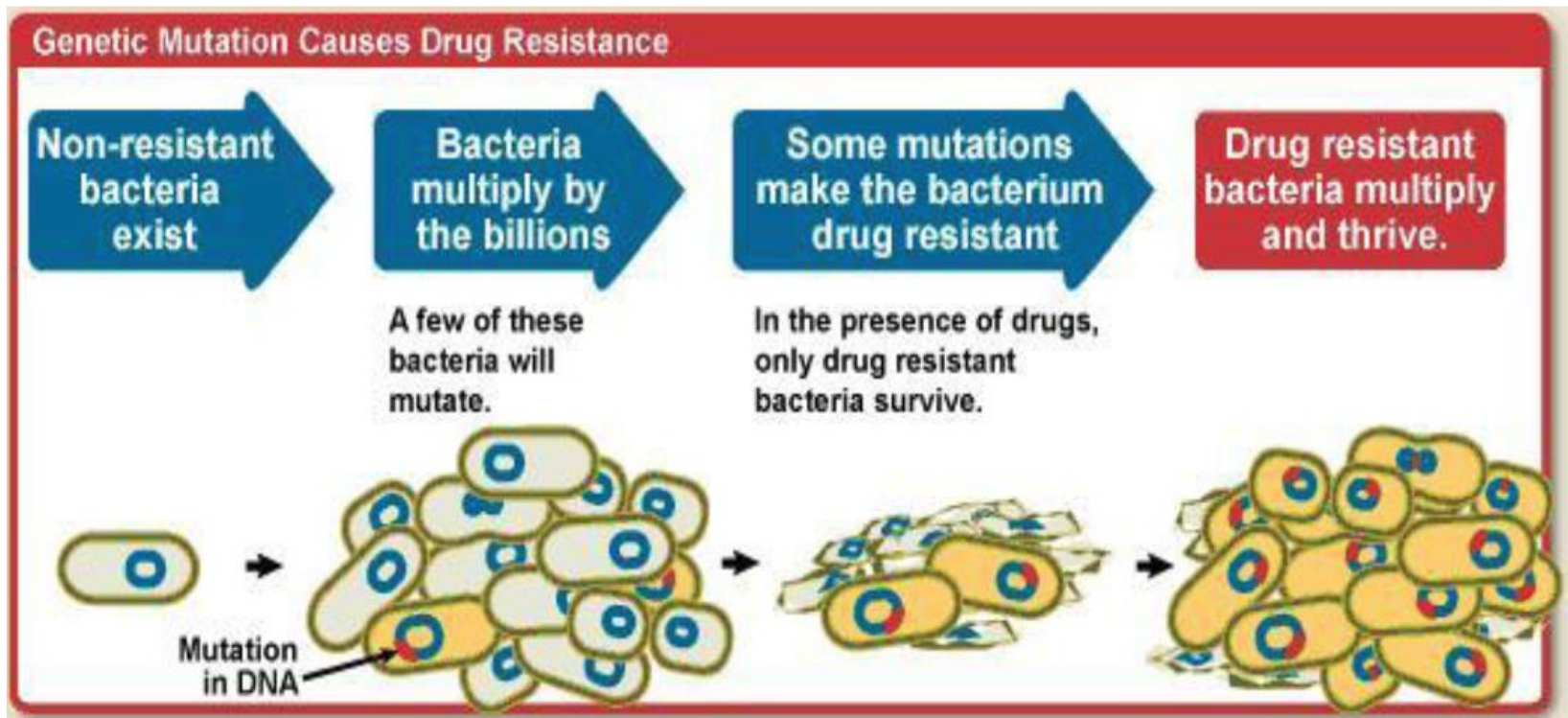
# Mecanismos de Resistência – Como é Gerada?

- Capacidade adquirida de resistir ao efeito de um antibacteriano!



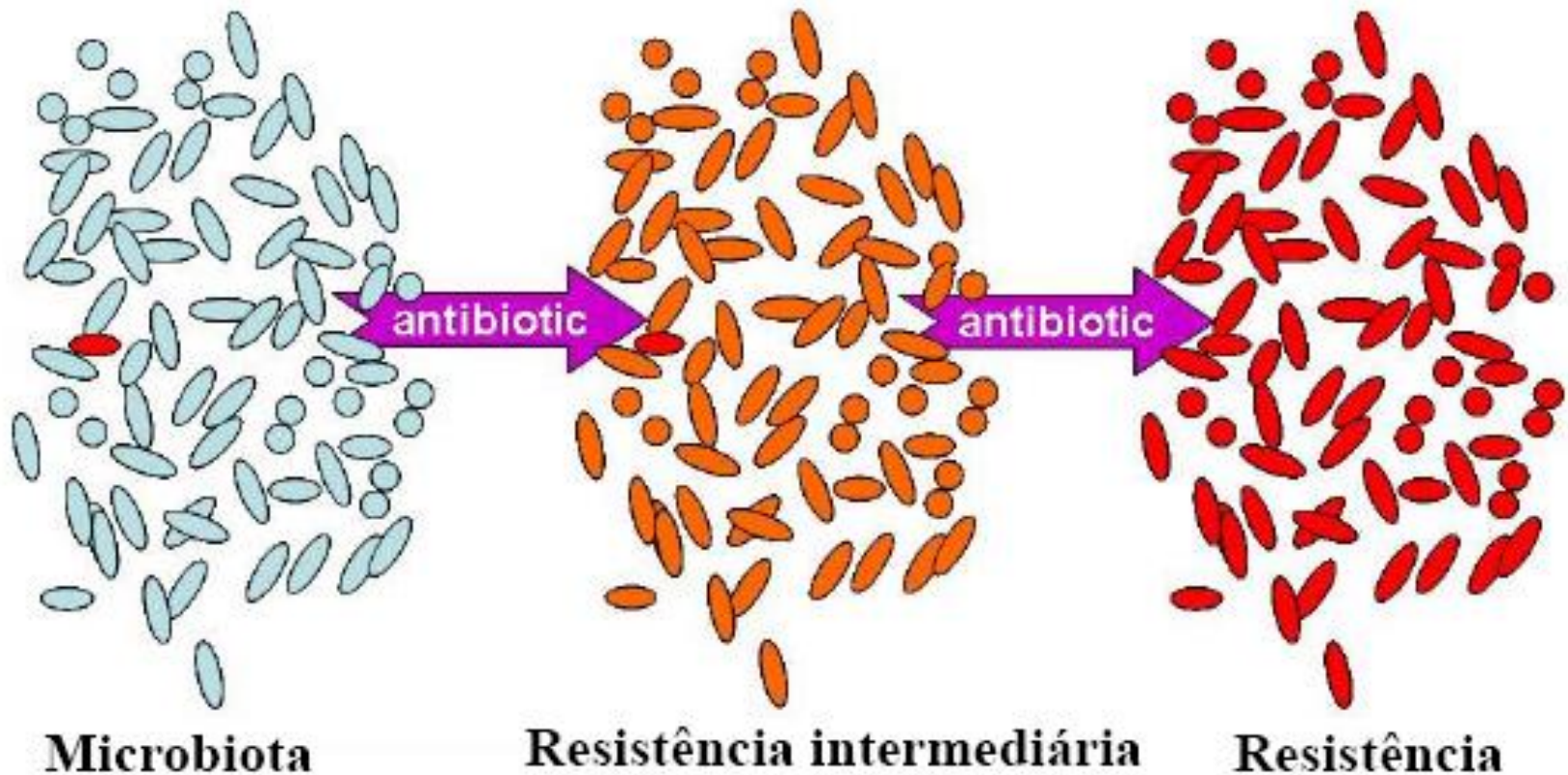


# Resistência – Inata x Adquirida



# Mecanismos de Resistência – Como é Gerada?

## Pressão seletiva *in vitro*



# Mecanismos de Resistência – Como é Gerada?

- Pressão Seletiva in vivo
  - Alta densidade de pacientes (superlotação)
  - Fácil circulação de patógenos
  - Condições de higiene deficientes
  - Amplo uso de antimicrobianos e desinfetantes



# Mecanismos de Resistência – Como é Gerada?

- Pressão Seletiva in vivo
  - Alta densidade de animais em espaço reduzido
  - Fácil circulação de patógenos
  - Condições de higiene deficientes
  - Amplo uso de antimicrobianos e desinfetantes (profilático/promotor)





# Super Bactérias

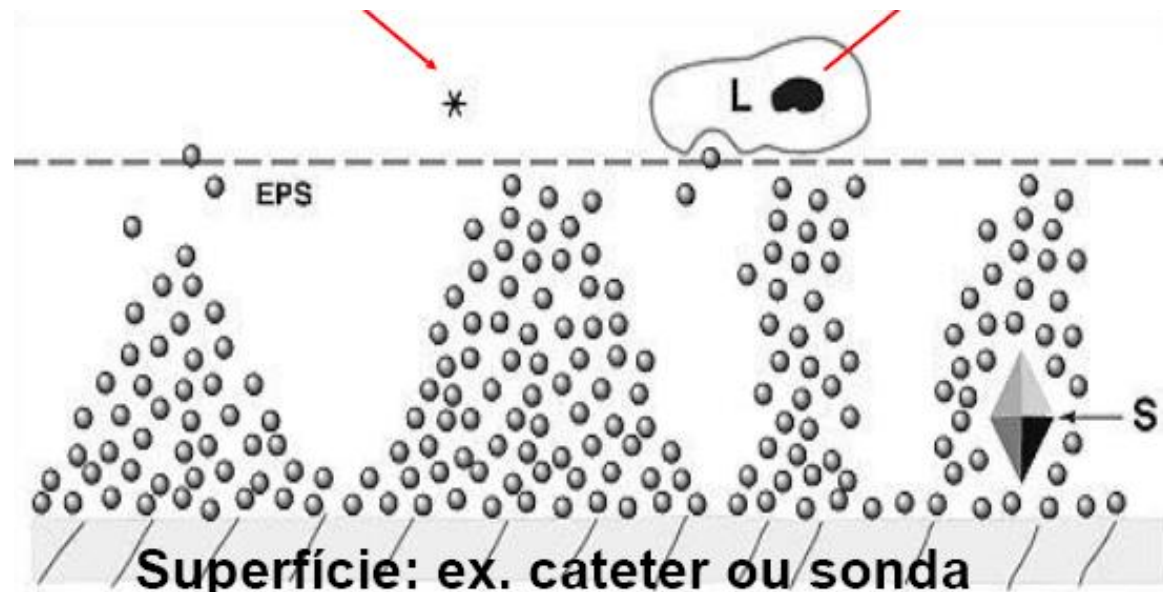
- Bactérias resistentes aos antibacterianos:
  - Multirresistentes (MDR), Resistência extrema (XDR), Panresistente (PDR)
- *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC-2
- *Pseudomonas aeruginosa* produtora de IMP-1
- *Acinetobacter baumannii* produtor de OXA-23
- *Escherichia coli* produtora de CTX-M
- Enterobactérias produtoras de NDM-1

# Mecanismos de Resistência

- Fisiológica
- Pressão Seletiva
- Adquirida Antibióticos
- Intrínseca

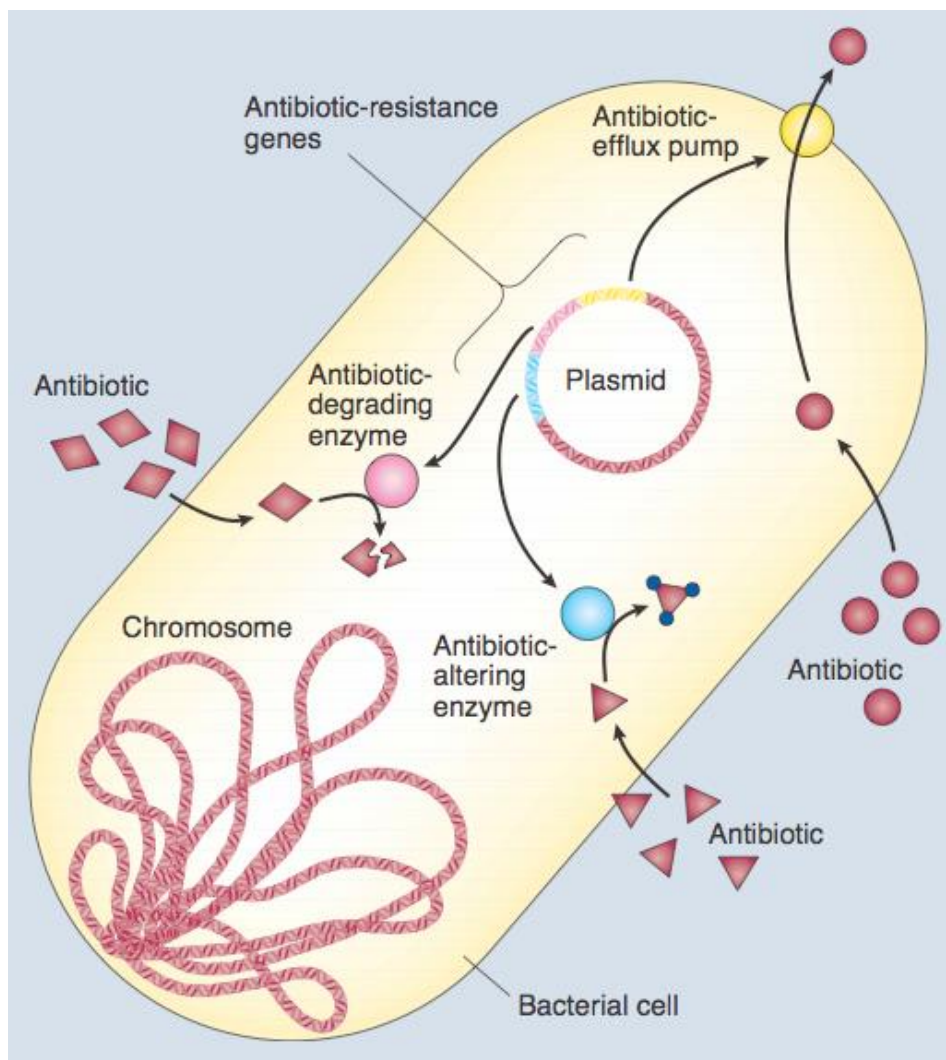
# Mecanismos de Resistência – Processos

- Fisiológica
- Inata
- Adquirida
  - Plasmídeos
  - Transposons
  - Recombinações



# Mecanismos Específicos de Resistência

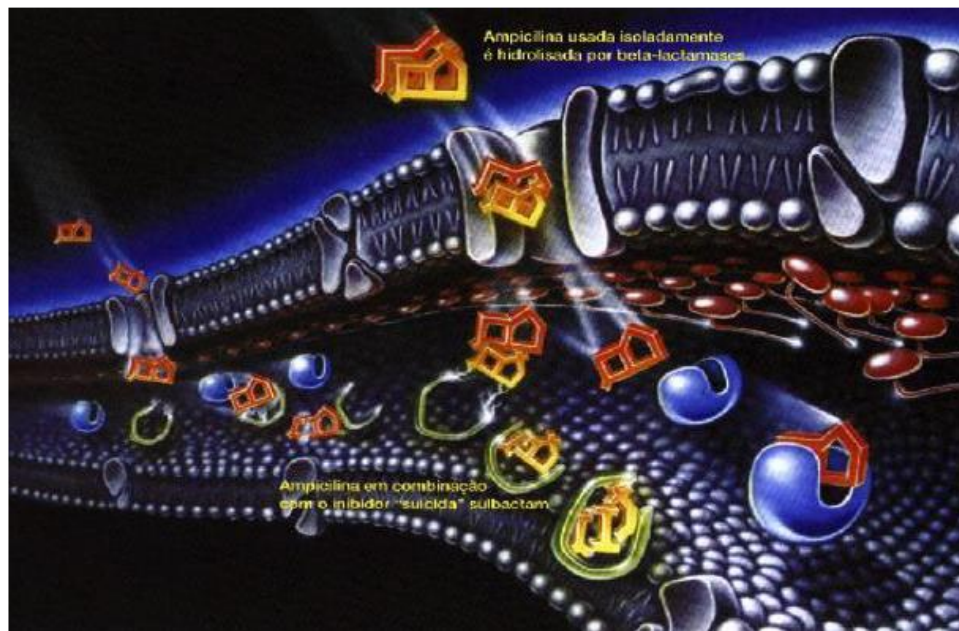
- Diminuição de Permeabilidade
- Enzimas
- Bomba de Efluxo
- Alteração do Alvo





# Mecanismos de Resistência – Adquirida

- Produção de Beta-Lactamases / KPC
- Solução: Inibidores de Beta-lactamase
  - Acido Clavulânico (amoxicilina + Acido clavulânico)
  - Sulbactam (ampicilina + sulbactam)
  - Tazobactam (piperacilina + tazobactam)



# Mecanismos de Resistência – Adquirida

- Produção de Beta-Lactamases / KPC

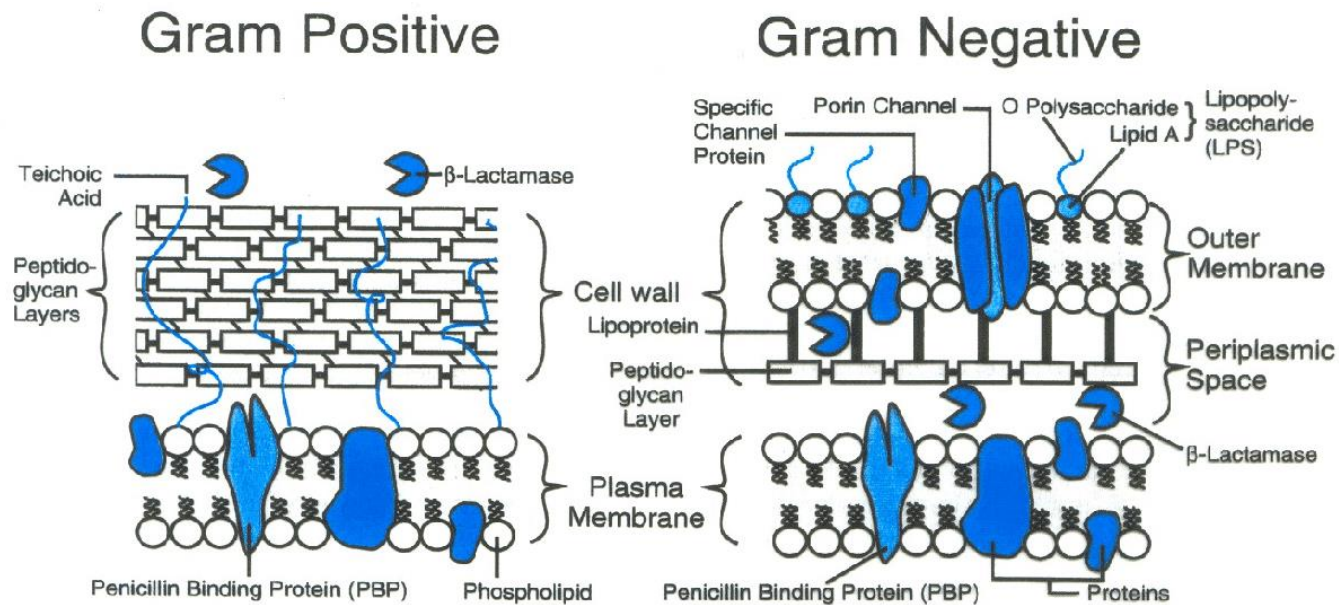
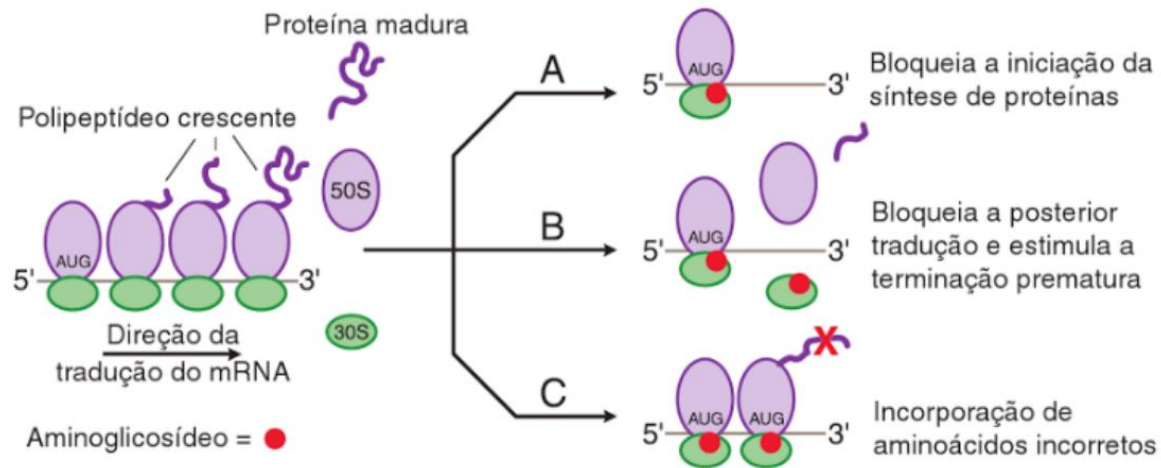


Figure 45-3. Comparison of the structure and composition of gram-positive and gram-negative cell walls.

(Adapted from Tortora *et al.*, 1989, with permission.)

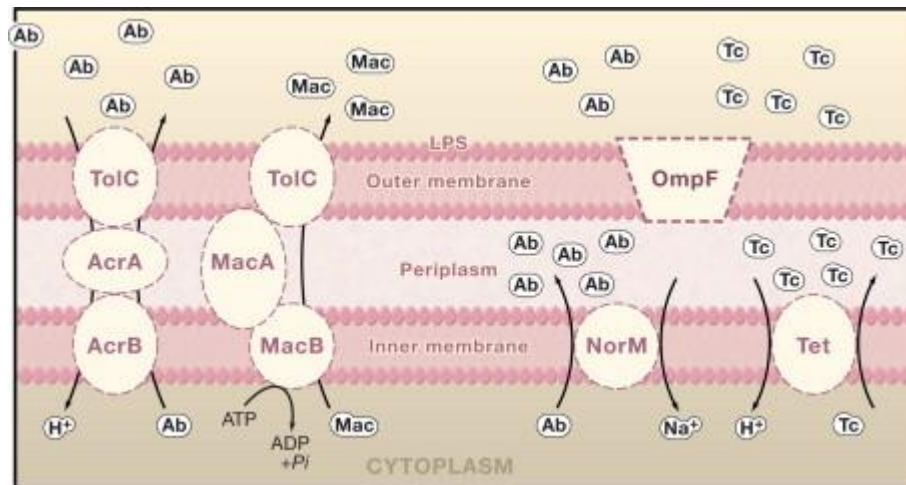
# Mecanismos de Resistência – Adquirida

- Modificação Enzimática de Aminoglicosídeos

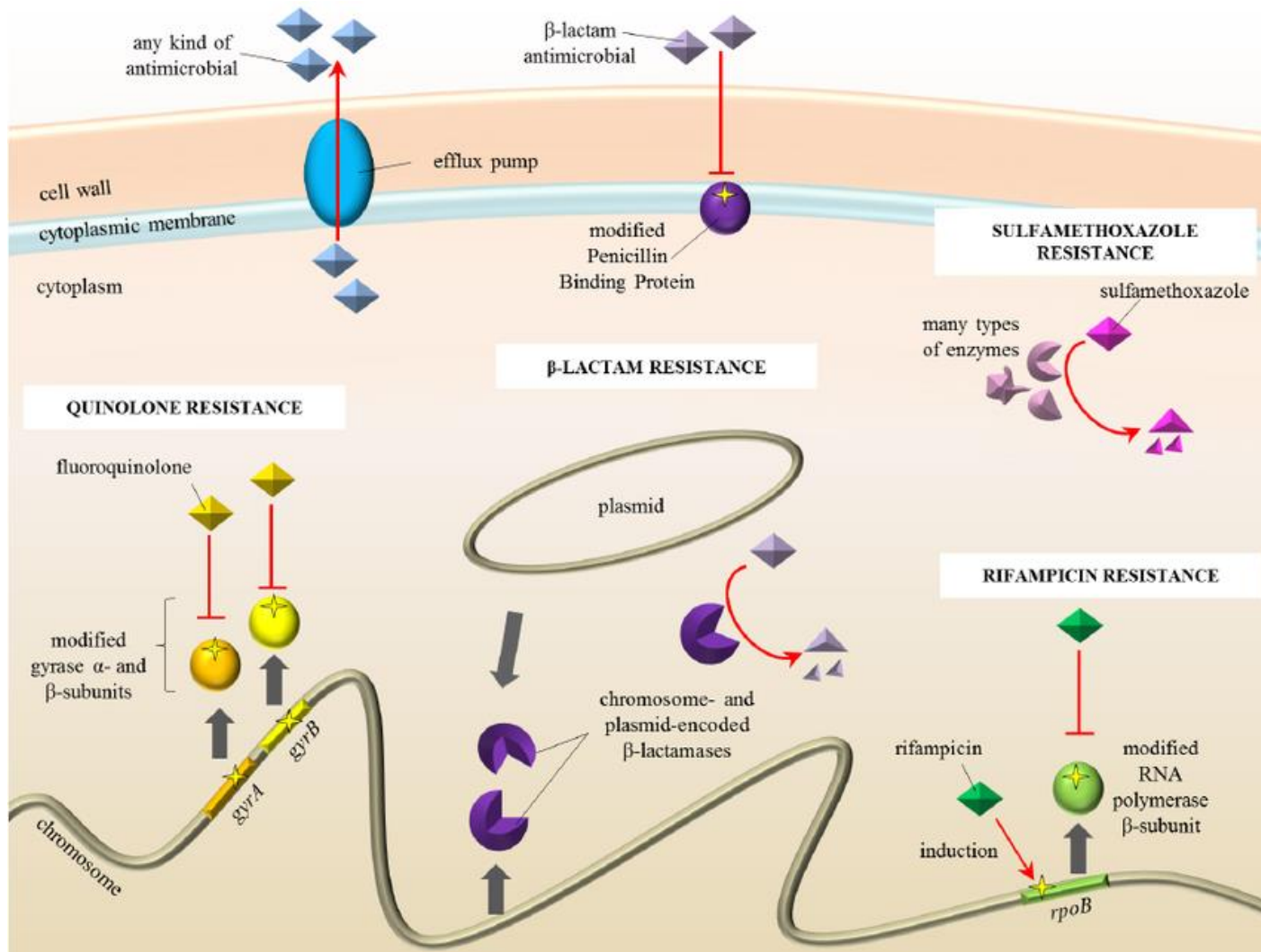


# Mecanismos de Resistência – Adquirida

- Bomba de Efluxo



# Multiresistência





# Multiresistência

