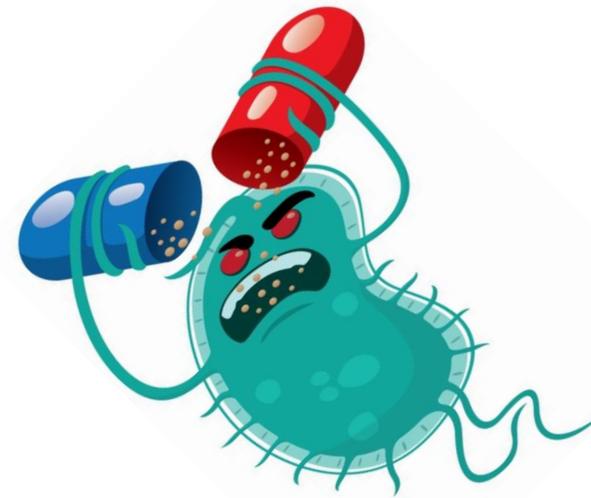
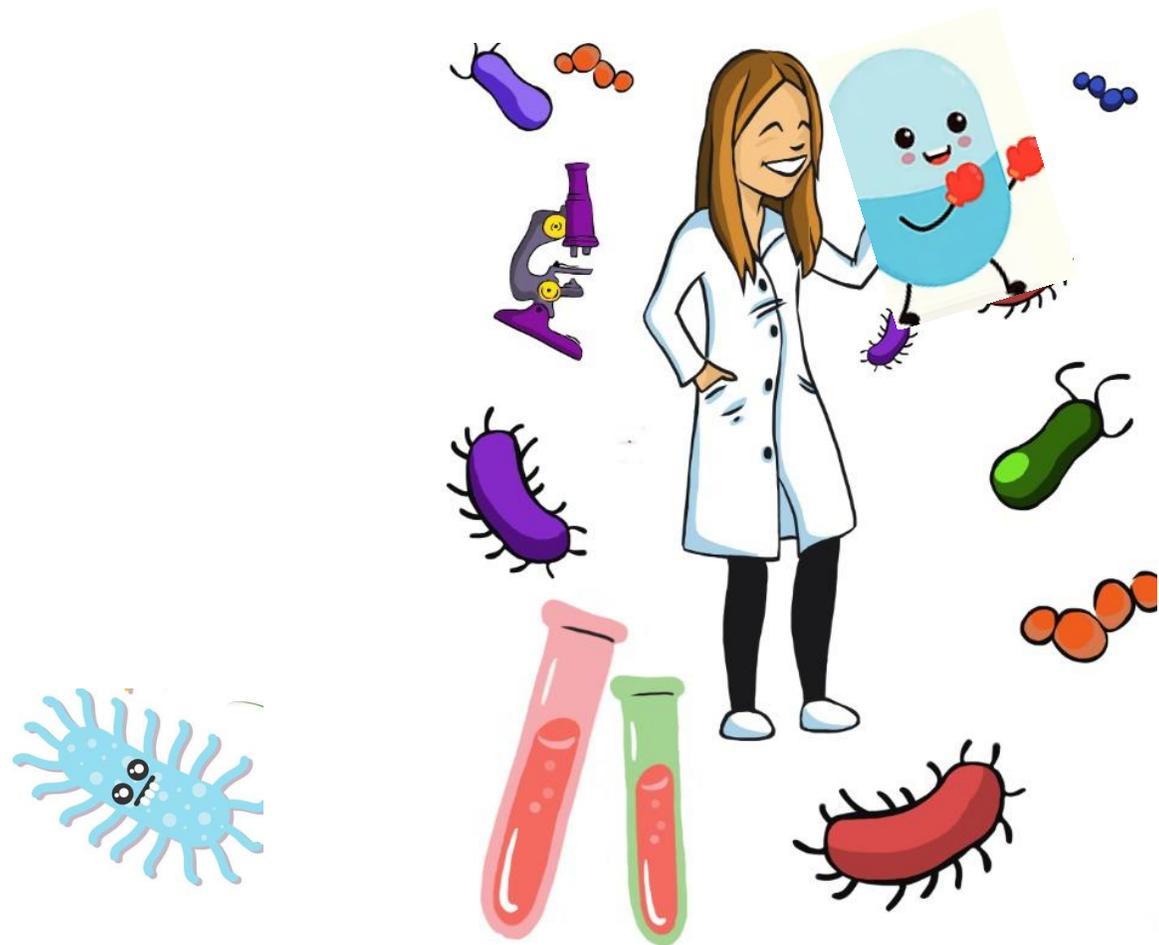


# ANTIMICROBIANOS



**Profa. Dra Rita de Cássia  
Café Ferreira**

Dpto Microbiologia - ICB- USP



# Sumário



➤ 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

- Mecanismos de Resistência
- Prática –Video - Laboratório

# Nomenclatura

## Antimicrobianos

```
graph TD; A[Antimicrobianos] --> B[Antibióticos]; A --> C[Quimioterápicos]; B --> D[Semi-sintéticos]; B --> E["Compostos Naturais (Bactérias e Fungos)"]; C --> F[Sintéticos]
```

Antibióticos

Quimioterápicos

Semi-sintéticos

Compostos Naturais  
(Bactérias e Fungos)

Sintéticos

# Agentes Antimicrobianos

## Agentes Antimicrobianos

### Substâncias Químicas

Matam

Inibem

**ALVOS**

“in vivo”

“in vitro”

Antibacteriano

Antifúngico

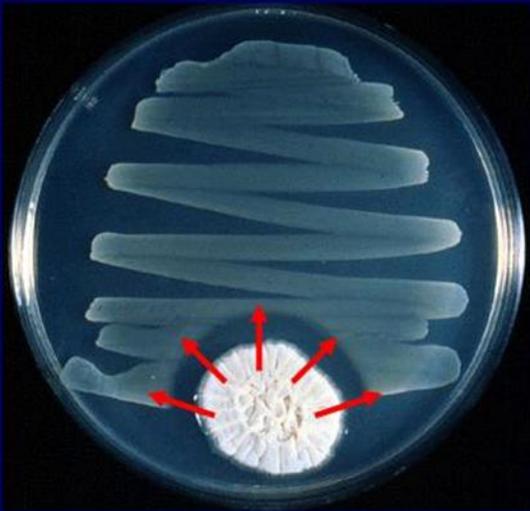
Antiviral

Antiparasitário

Antiblastica

# Descoberta

## “ Alexander Fleming e a penicilina”



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

Nascido na Escócia, formado na faculdade de medicina na Universidade de Londres. 1881-1955

Fleming importante descoberta no campo da bacteriologia, imunologia e bioquímica.

Em 1922 descobriu a presença de lisozima nos fluidos corpóreos (lágrima);

**O descobrimento da penicilina foi acidentalmente descoberto em 1928.**

1945 Prêmio Nobel

# Origem dos Principais Antibióticos

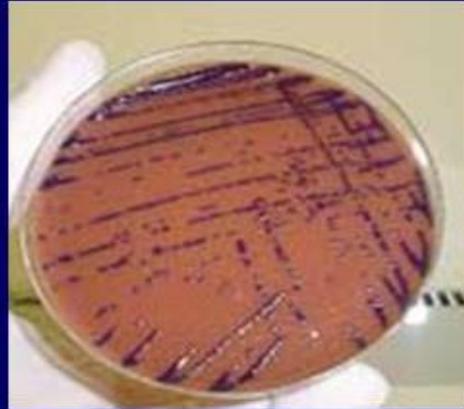
Microrganismos produtores	Antibióticos
<i>Penicillium</i>	Penicilinas
<i>Cephalosporium</i>	Cefalosporinas
<i>Streptomyces</i>	Aminoglicosídeos Rifampicina Vancomicina
<i>Micromonospora</i>	Gentamicina
<i>Bacillus</i>	Polimixina Bacitracina
<i>Chromobacterium</i>	Aztreonam



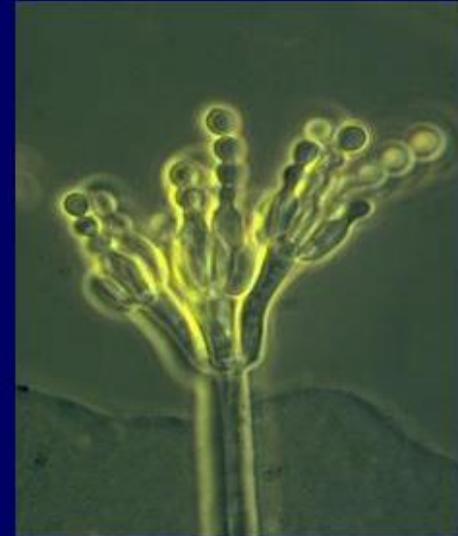
# Produção Narutal



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



*Chromobacterium violaceum*  
Princípio ativo: Aztreonam



*Penicillium* sp.  
Princípio ativo: Penicilinas



# Antibacterianos (categorias)

<b>Beta-lactâmicos</b> Penicilinas Cefalosporinas Monobactâmicos Carbopenes	<b>Macrolídeos</b> Eritromicina	<b>Quinolônicos</b> Ác. nalidíxico Norfloxocina <b>Sulfanamidas</b> Trimetropim <b>Isoniazida</b> <b>Etambutol</b> <b>Nitrofuranos</b> <b>Metronidazol</b> <b>Novobiocina</b>		
<b>Aminoglicosídeos</b> Estreptomicina Canamicina Neomicina Gentamicina Amicacina Tobramicina	<b>Lincomicina</b>			
	<b>Clindamicina</b>			
	<b>Cloranfenicol</b>			
<b>Espectinomicina</b>	<b>Polípeptídeos</b> Bacitrocina Polimixina B			
	<b>Glicopeptídeos</b> Vancomicina Teicoplanina			
<b>Tetraciclinas</b>	<b>Rifampicinas</b>			
<b>Anfotericina B</b>	<b>Flucitosina</b>		<b>Griseofulvina</b>	<b>Cetoconazol</b>

# Agentes Antibacterianos

**Antibióticos**



- **Naturais**
- **Compostos semi-sintéticos**
- **Compostos sintéticos (quimioterápicos)**

**ALVOS**

**Bactericidas**



**Bacteriostáticos**





# Ação geral dos antibacterinaos

## Classificação

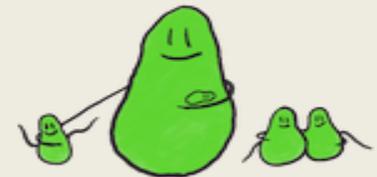
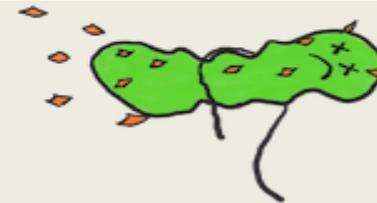
Cessar crescimento;

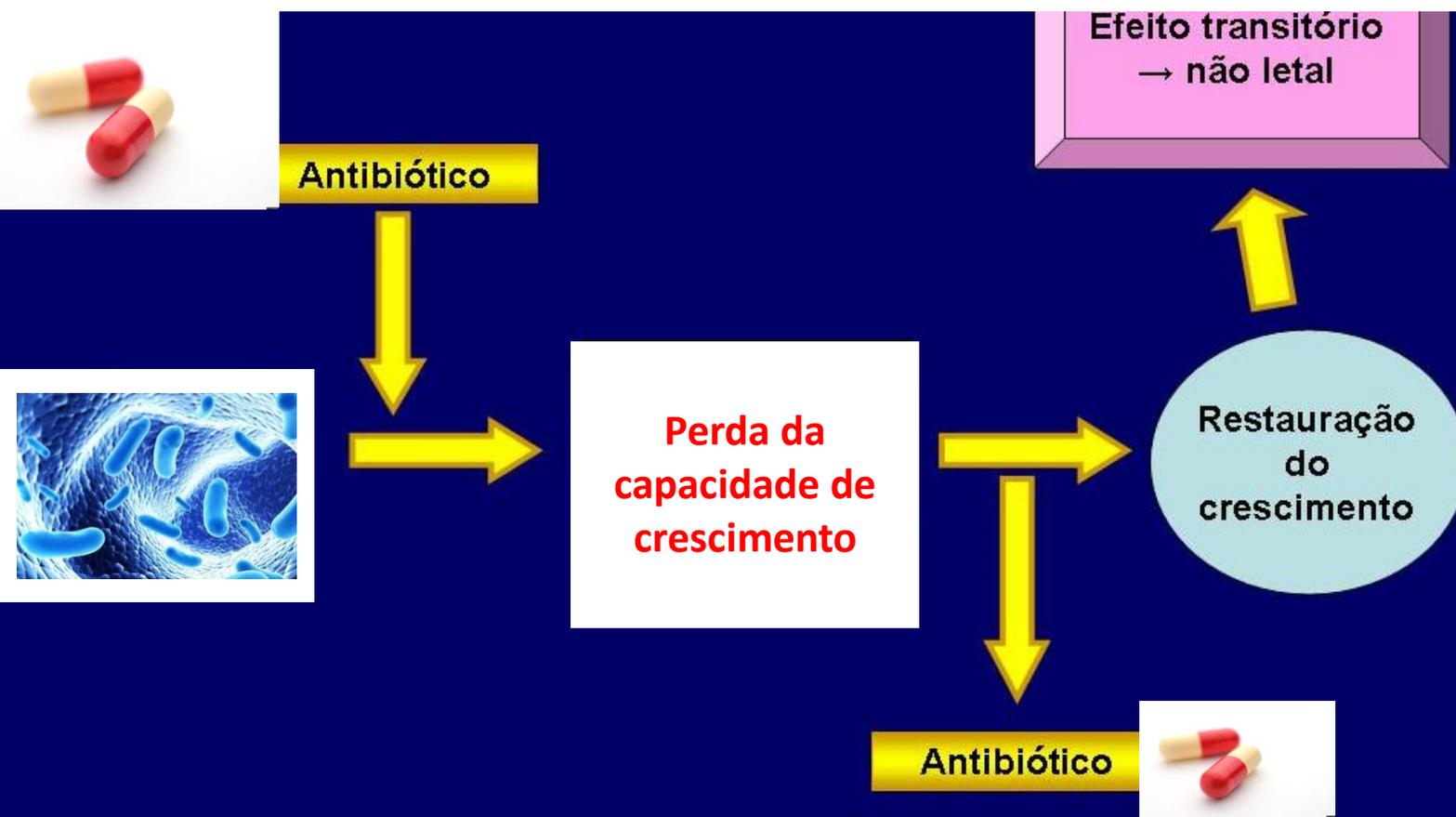
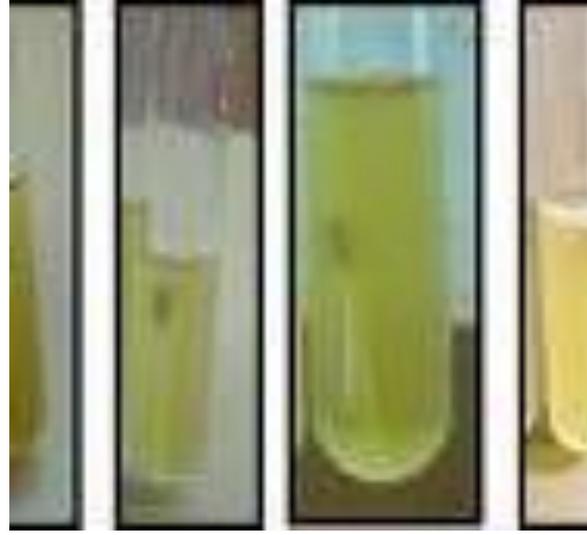
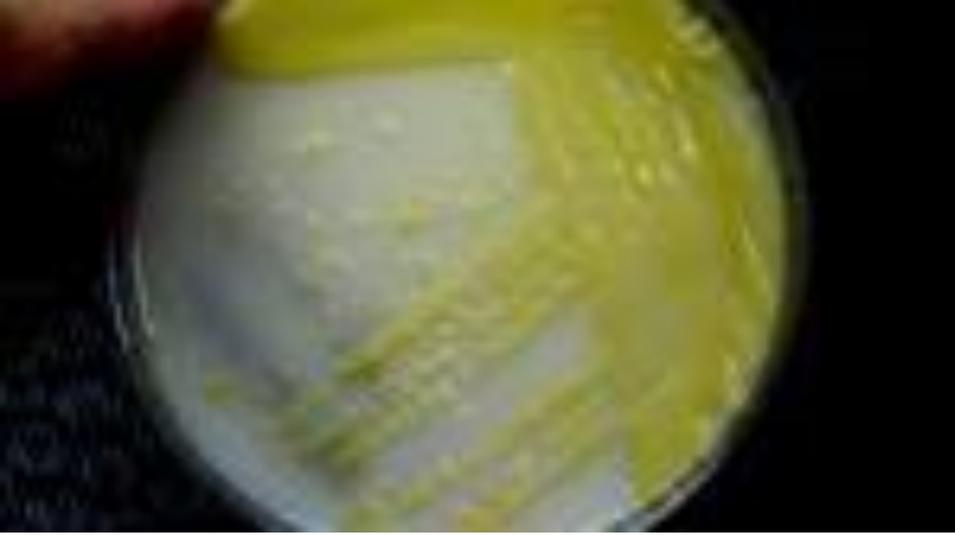
Bacteriostático



Inativar IRREVERSIVELMENTE um agente.

Bactericida



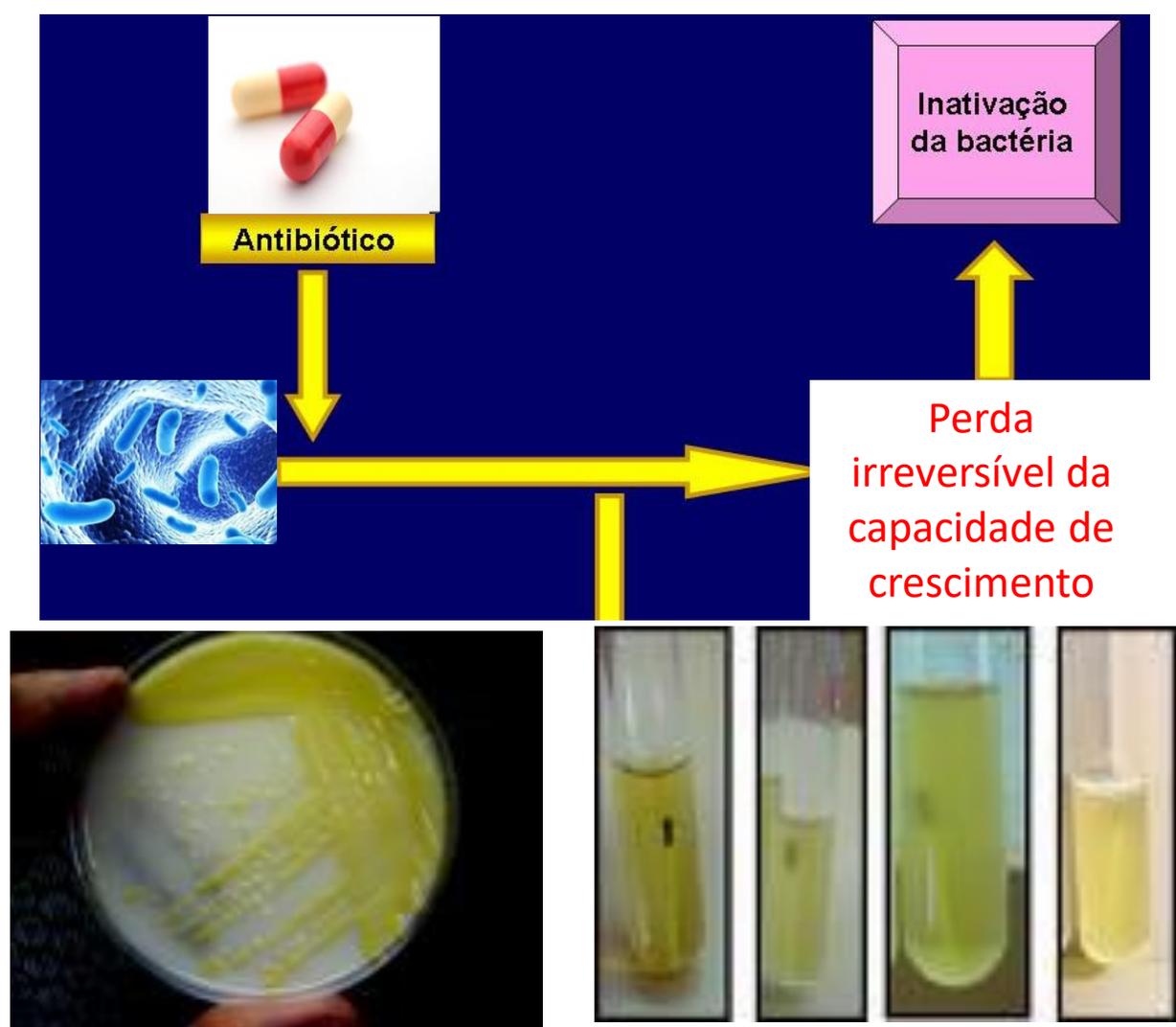


# Bacteriostático

Efeito Transitório  
Não Letal

# Bactericida

Efeito Letal



**ANTIBIÓTICO**

**ANTIMICROBIANO**

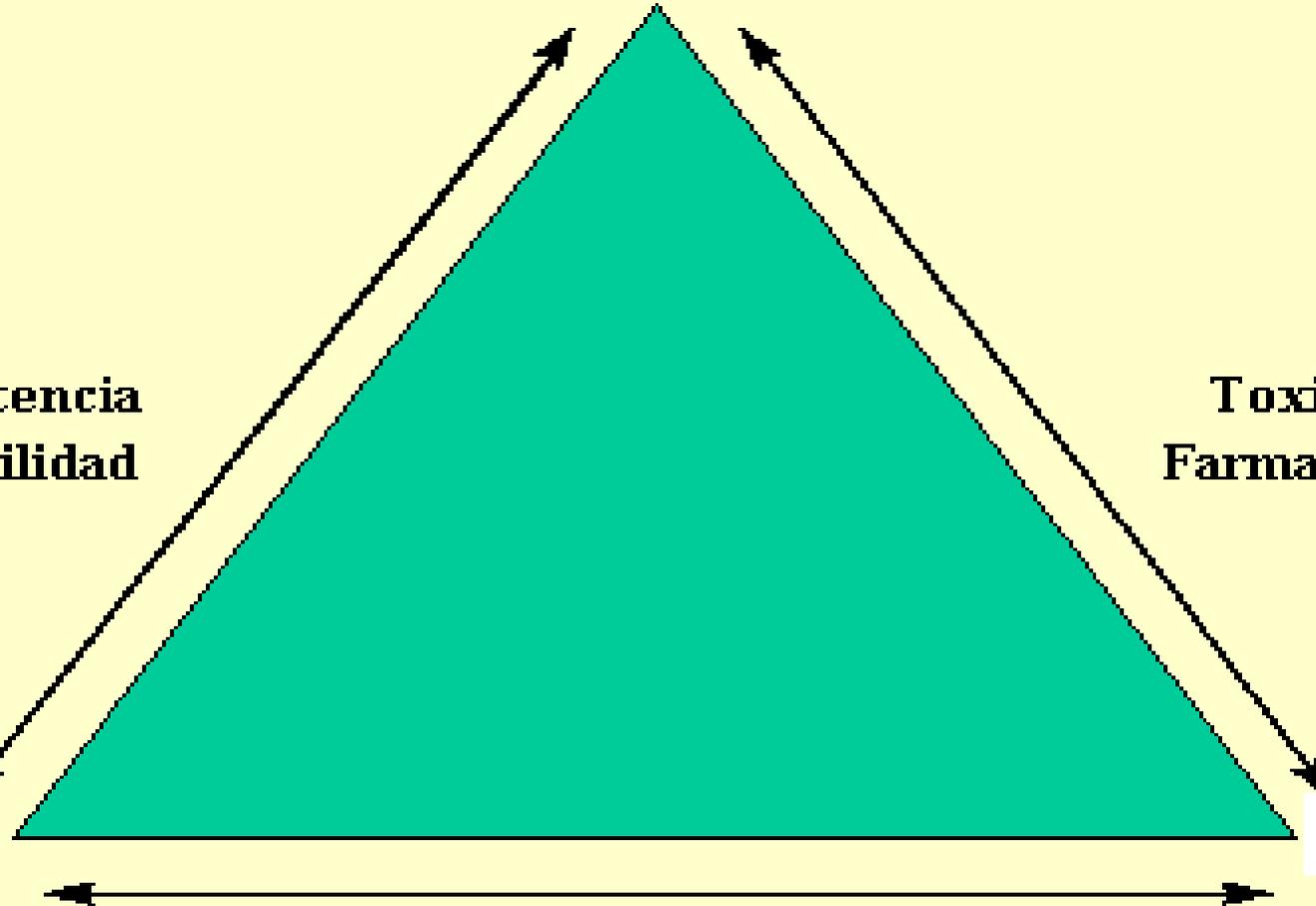
**Resistencia**  
**Sensibilidad**

**Toxicidad**  
**Farmacología**

**MICROBIO**

**HOSPEDEIRO**

**Infección**  
**Inmunidad**

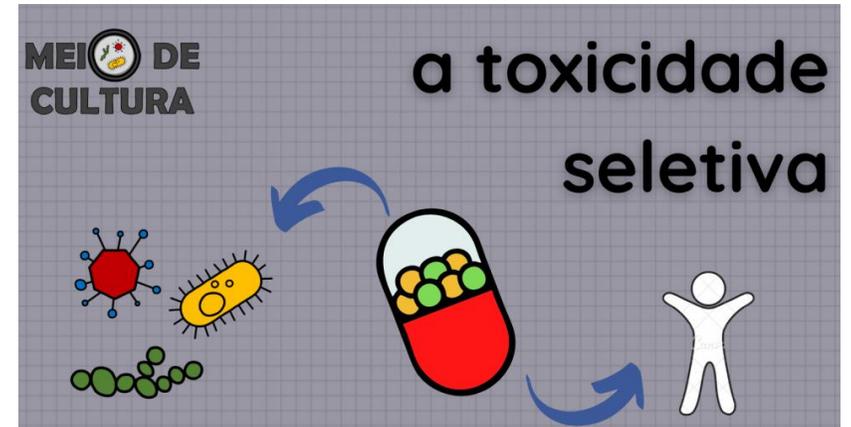


# FATORES QUE INFLUENCIAM NA ESCOLHA DE UM ANTIBIÓTICO

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

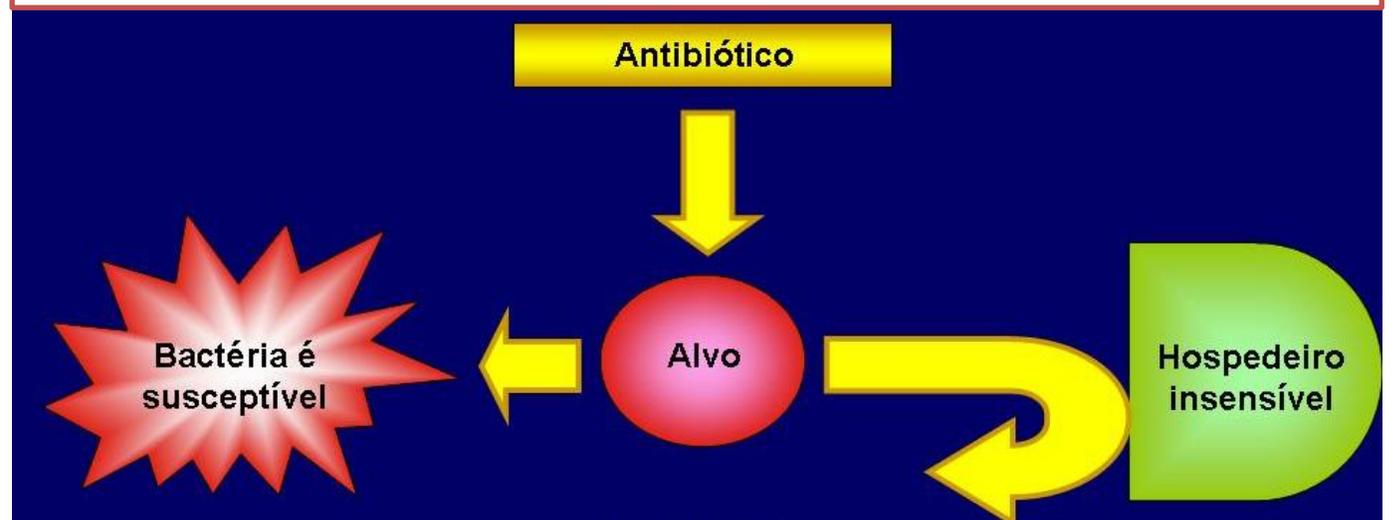
# ASPECTOS IMPORTANTES RELACIONADOS À TERAPIA ANTIMICROBIANA

- ☞ Toxicidade Seletiva ????
- ☞ Concentração Efetiva
- ☞ Efeito Sinérgico
- ☞ Espectro de Ação



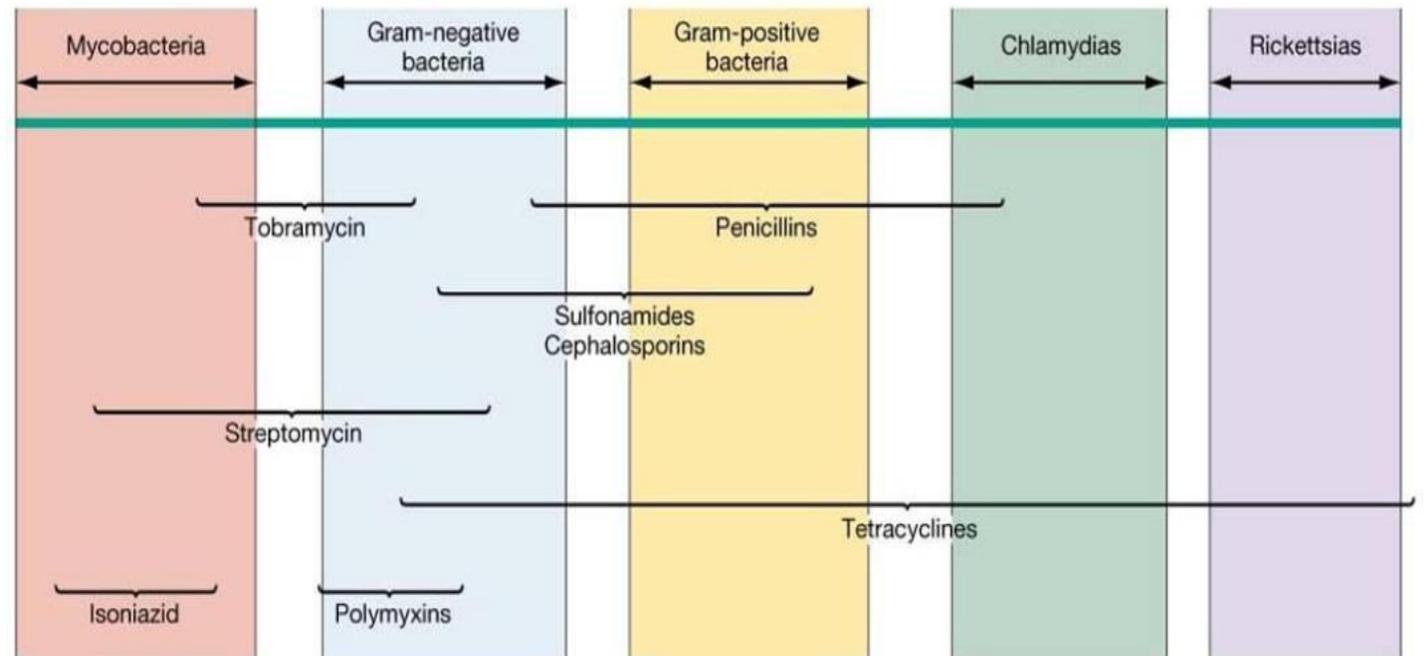
# Conceito IMPORTANTE

## ❖ Toxicidade Seletiva



# Conceito IMPORTANTE

## ❖ Espectro de ação



# Sinergismo

✓ B-lactâmico + Ácido clavulânico

Clavulanato de Potássio

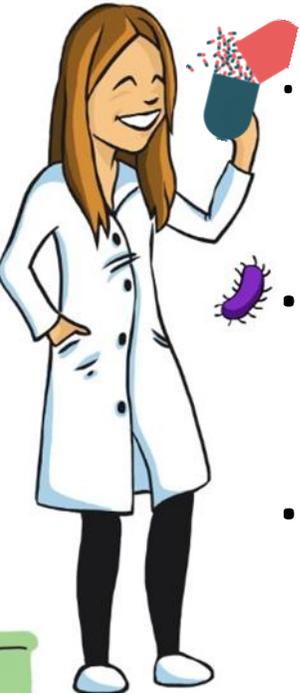
✓ Sulfonamida + Trimetoprim

# MECANISMOS DE AÇÃO



**ALVO**

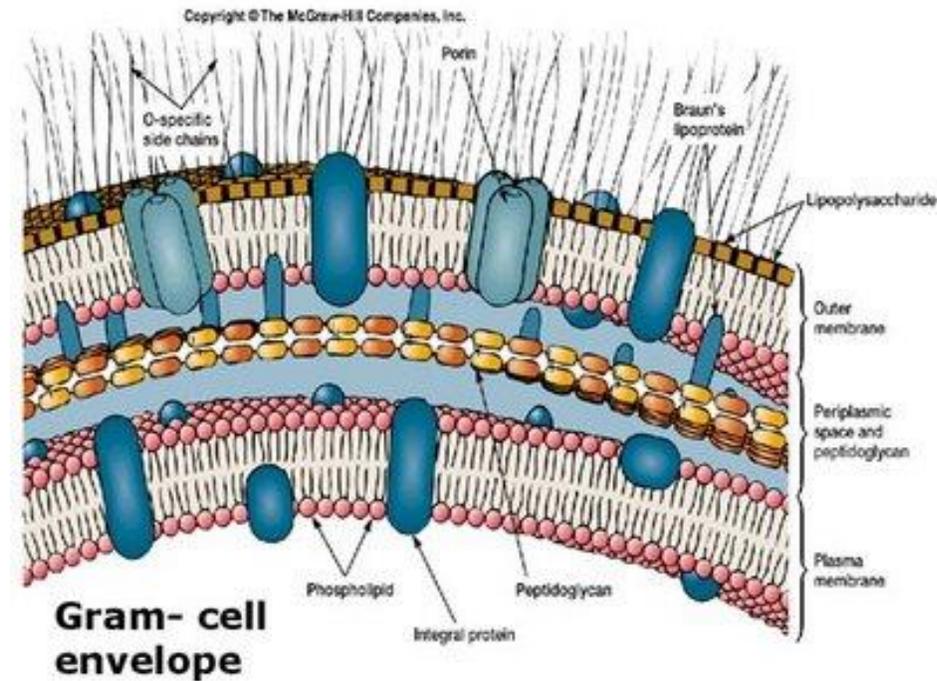
# Principais Grupos de Antibióticos Quanto ao Mecanismo de Ação



- . Inibidores da síntese da parede celular
- . Alteração e lise da membrana citoplasmática
- . Inibição da síntese protéica
- . Inibição da síntese de ácidos nucleicos

# 1. Agem na síntese da parede celular

- $\beta$ -lactâmicos (ex. penicilina, cefalosporina);
- Glicopeptídeos (ex. vancomicina);



# Principais classes de $\beta$ -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**

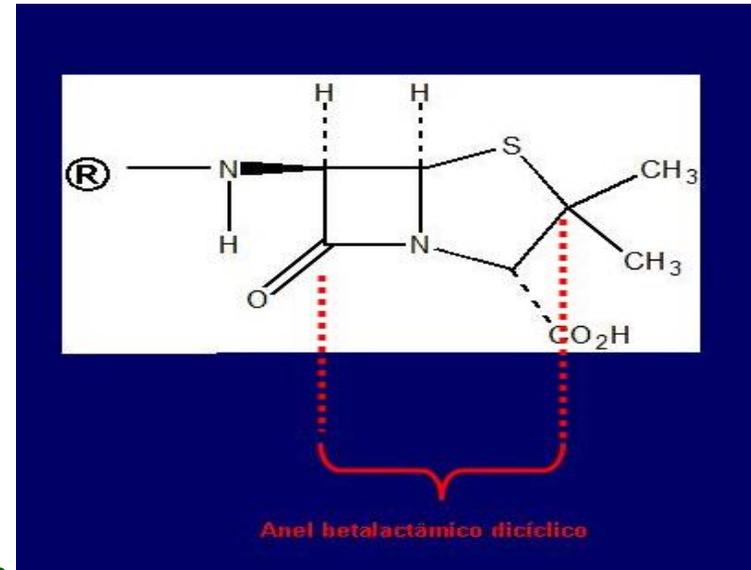
**Amoxicilina/clavulanato**

**Amoxicilina/sulbactamico**

**cefalosporinas** - cefaloridina, cefalexina, cefatoxina, cefoxitina

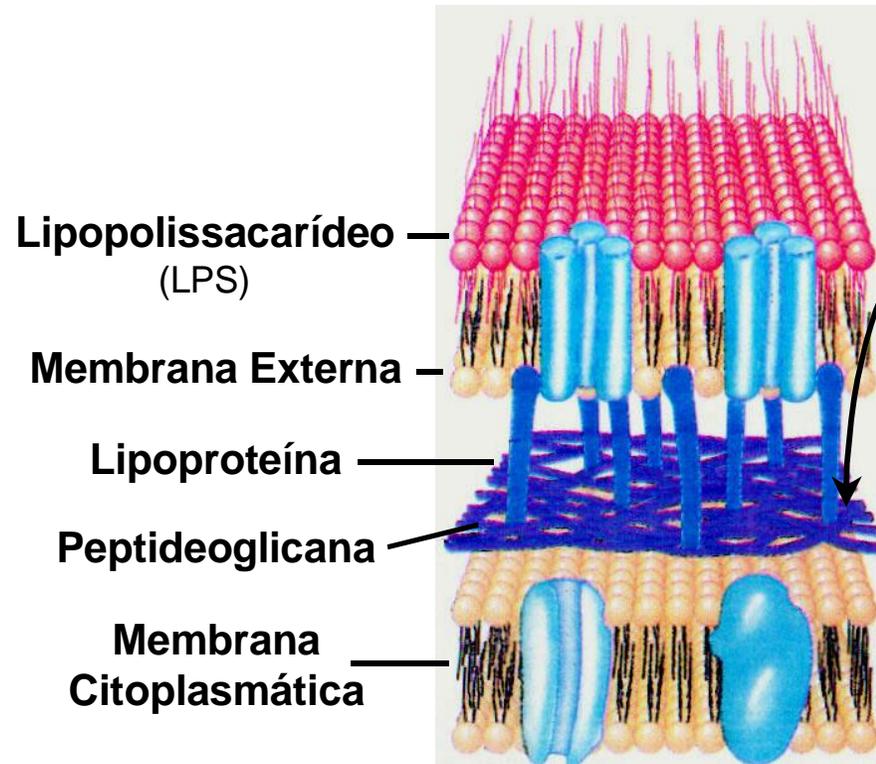
**monobactâmicos** - aztreonam

**carbapenemas** - imipenem

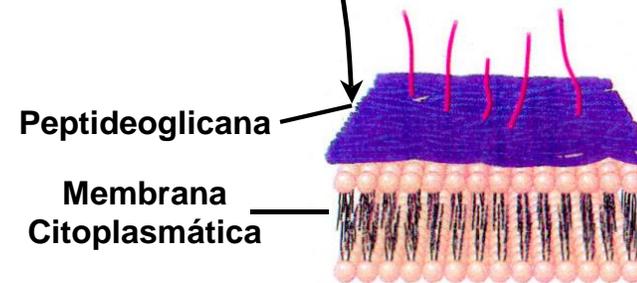
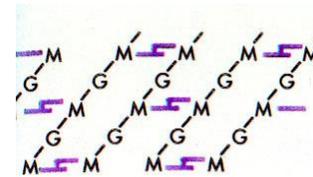


# Envoltório Celular Bacteriano

## Bactérias Gram-negativas

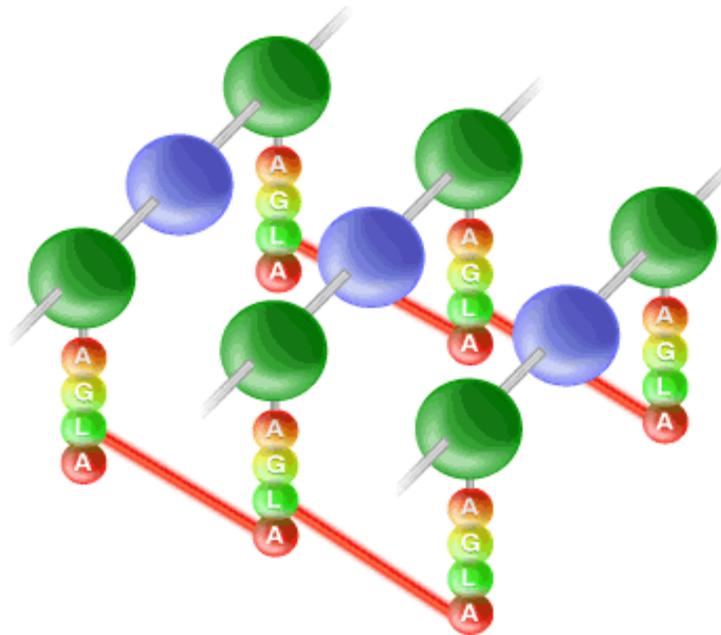


## Bactérias Gram-positivas



# Peptideoglicana

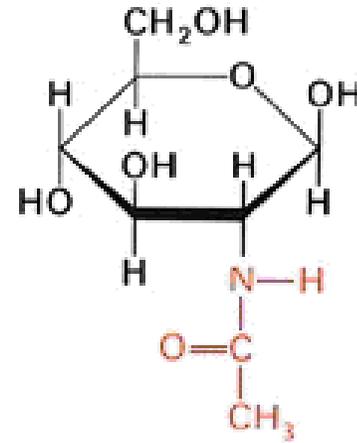
Gram Positiva



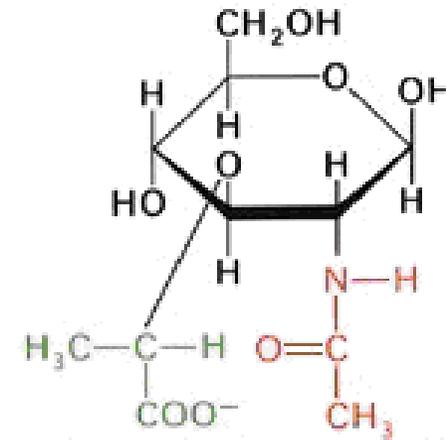
 - N-acetilglicosamina (NAG)

 - N-acetilmurâmico (NAM)

**CLT** - Cadeia lateral de tetrapeptídeo

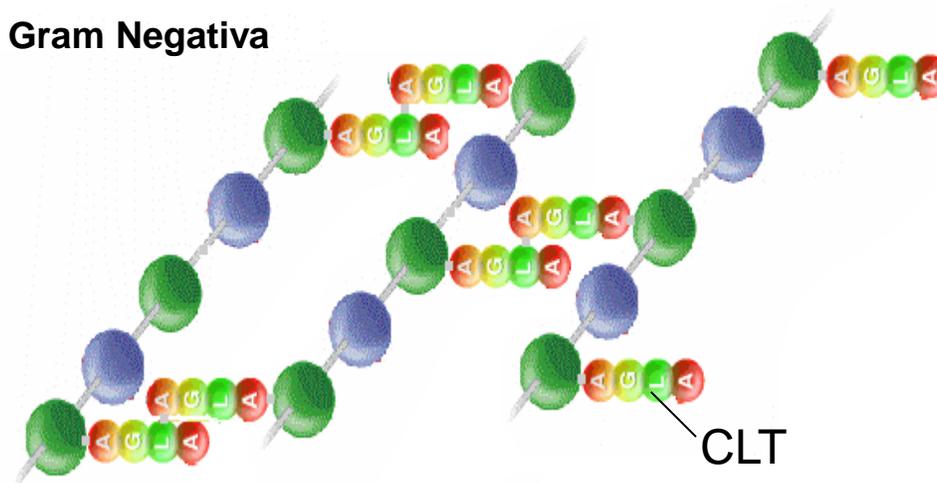


**N-Acetylglucosamine**



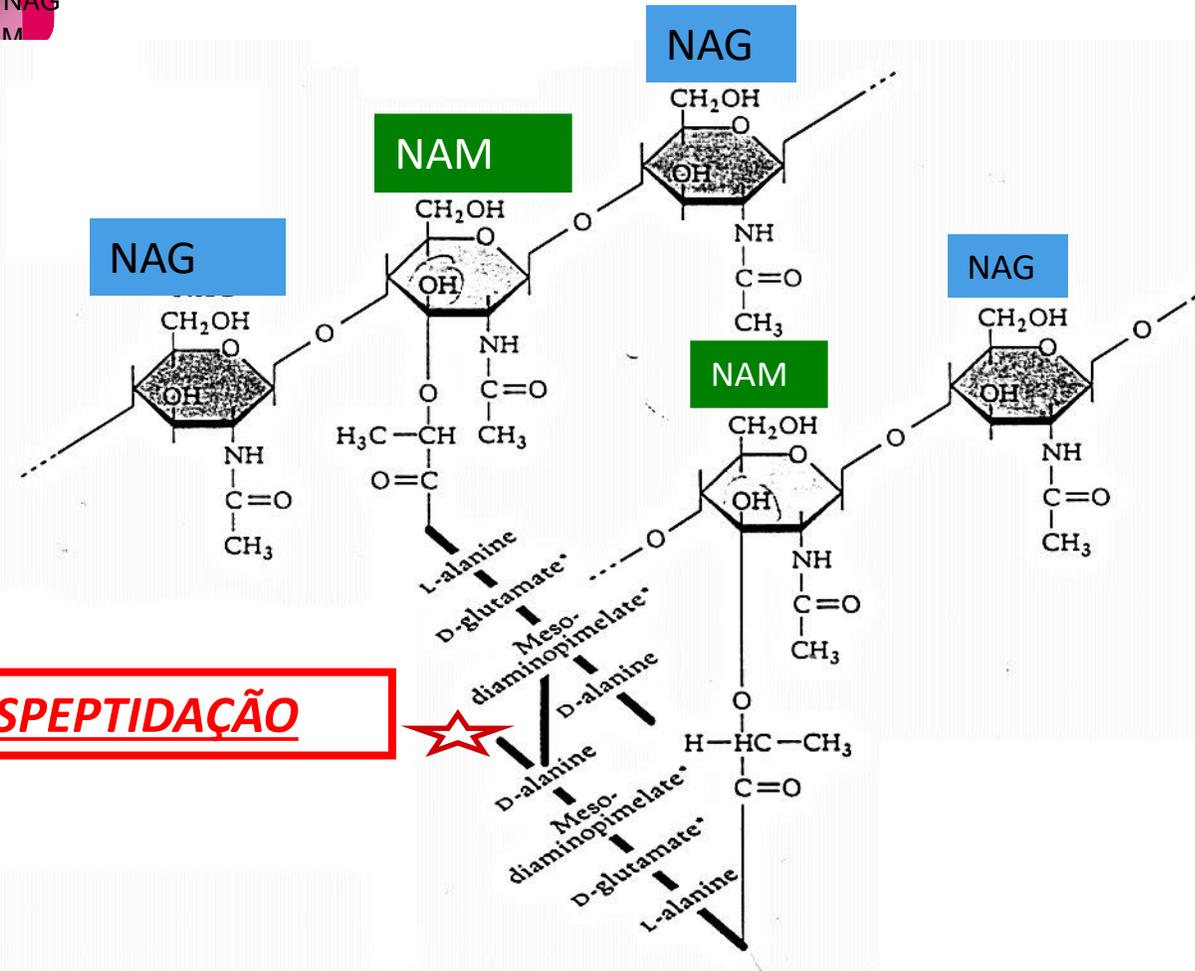
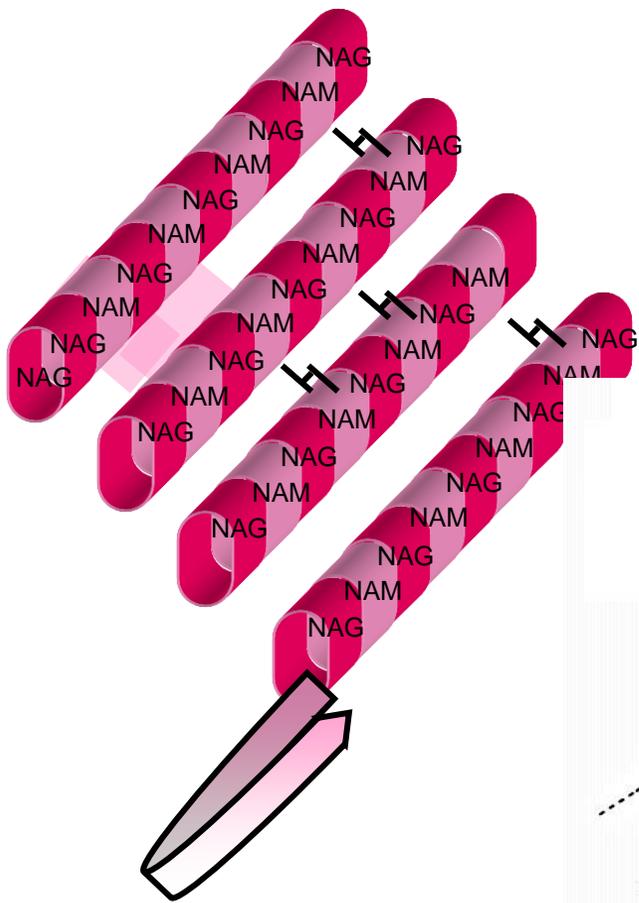
**N-Acetylmuramate**

Gram Negativa



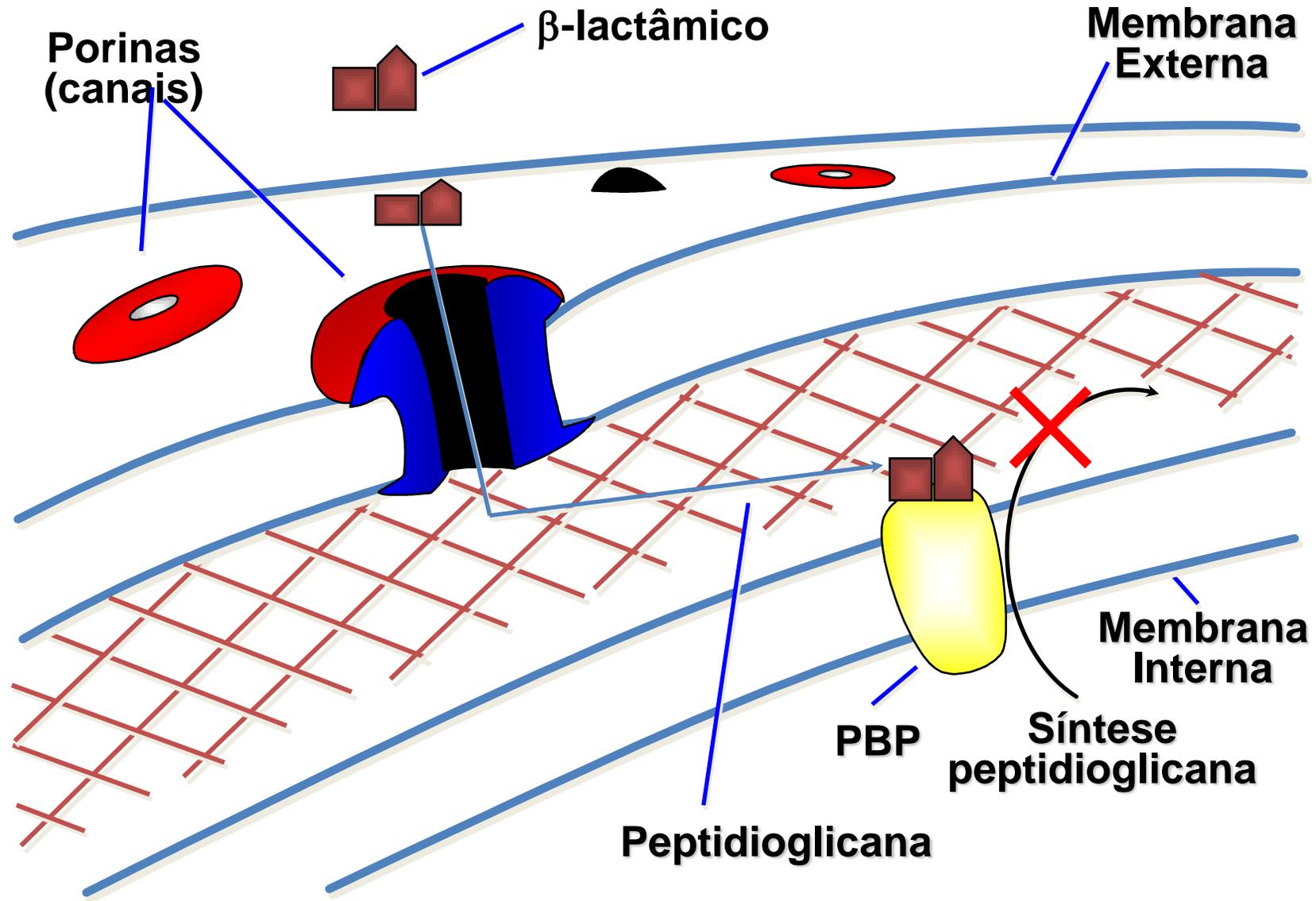
CLT

# Pontes peptídicas da parede celular bacteriana

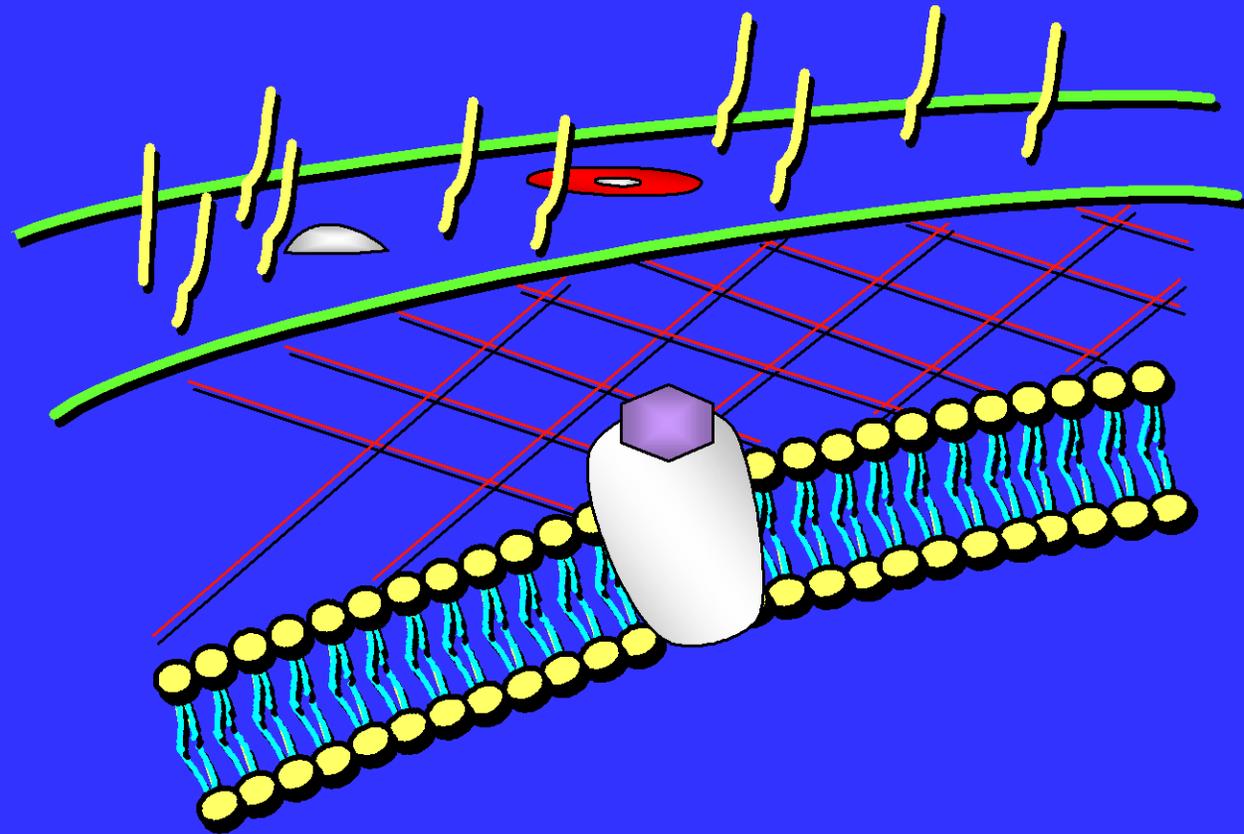


**TRANSPEPTIDAÇÃO**

# Ação de um $\beta$ -lactâmico



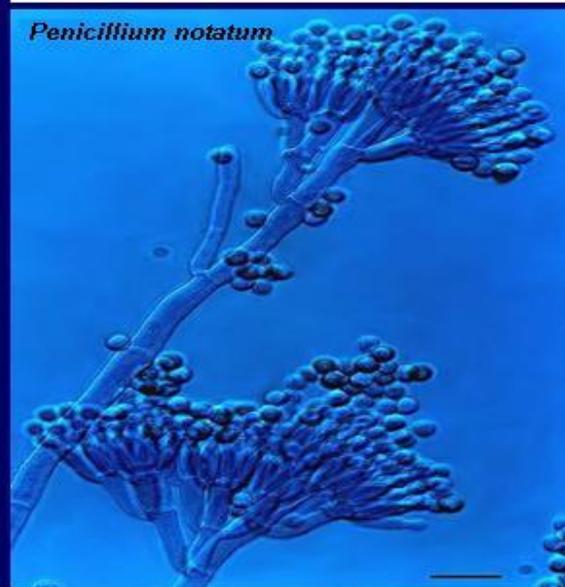
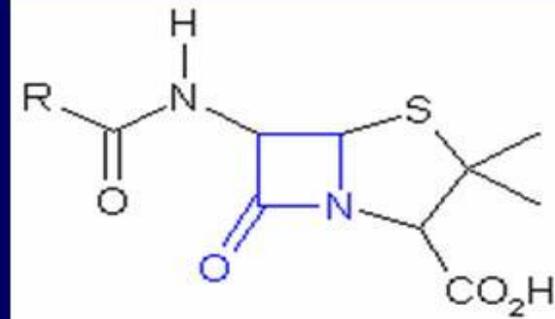
# Proteínas Ligadoras de Penicilina (PBPs)



# 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



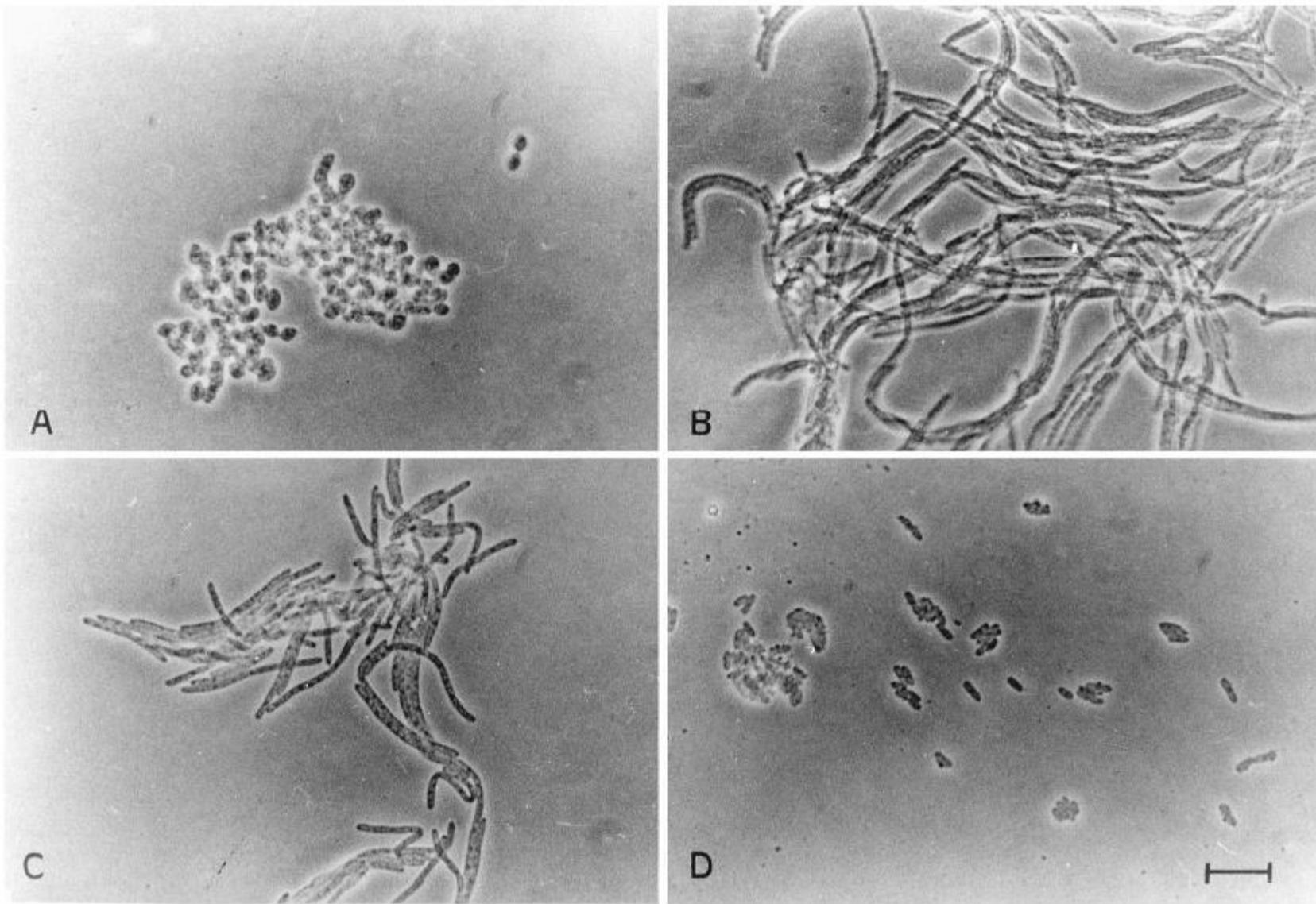


FIG. 2. Phase-contrast micrographs of *Y. pestis* cells incubated with  $\beta$ -lactam antibiotics. Exponential-phase cells were grown at 28°C in the presence of amdinocillin at 1  $\mu\text{g/ml}$  (A), furazlocillin at 0.1  $\mu\text{g/ml}$  (B), cephalixin at 1  $\mu\text{g/ml}$  (C), and no antibiotics (D). The bar represents 10  $\mu\text{m}$ .

# Glicopeptídeos (Vancomicina)

Vancomicina isolado de *Streptomyces orientalis*

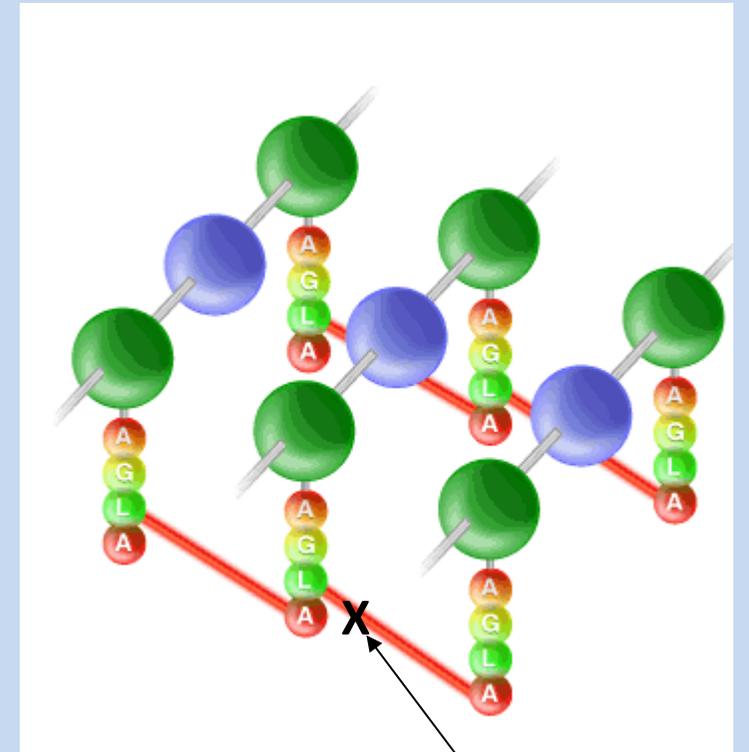
Ligam-se a Alanina da Cadeia peptídica → Interrompem 3ª etapa

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



- N-acetilglicosamina (NAG)



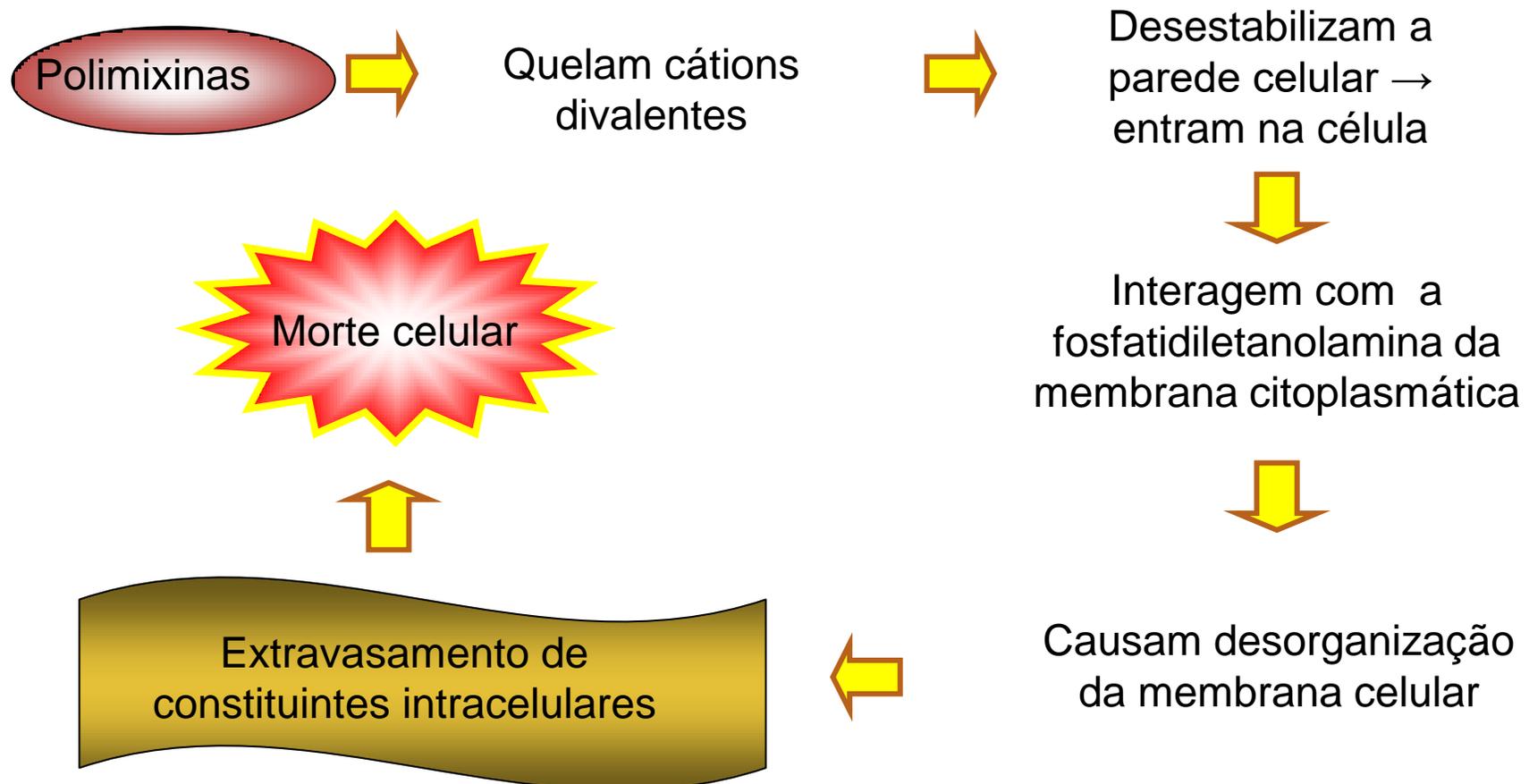
- N-acilmurâmico (NAM)

**CLT** - Cadeia lateral de tetrapeptídeo

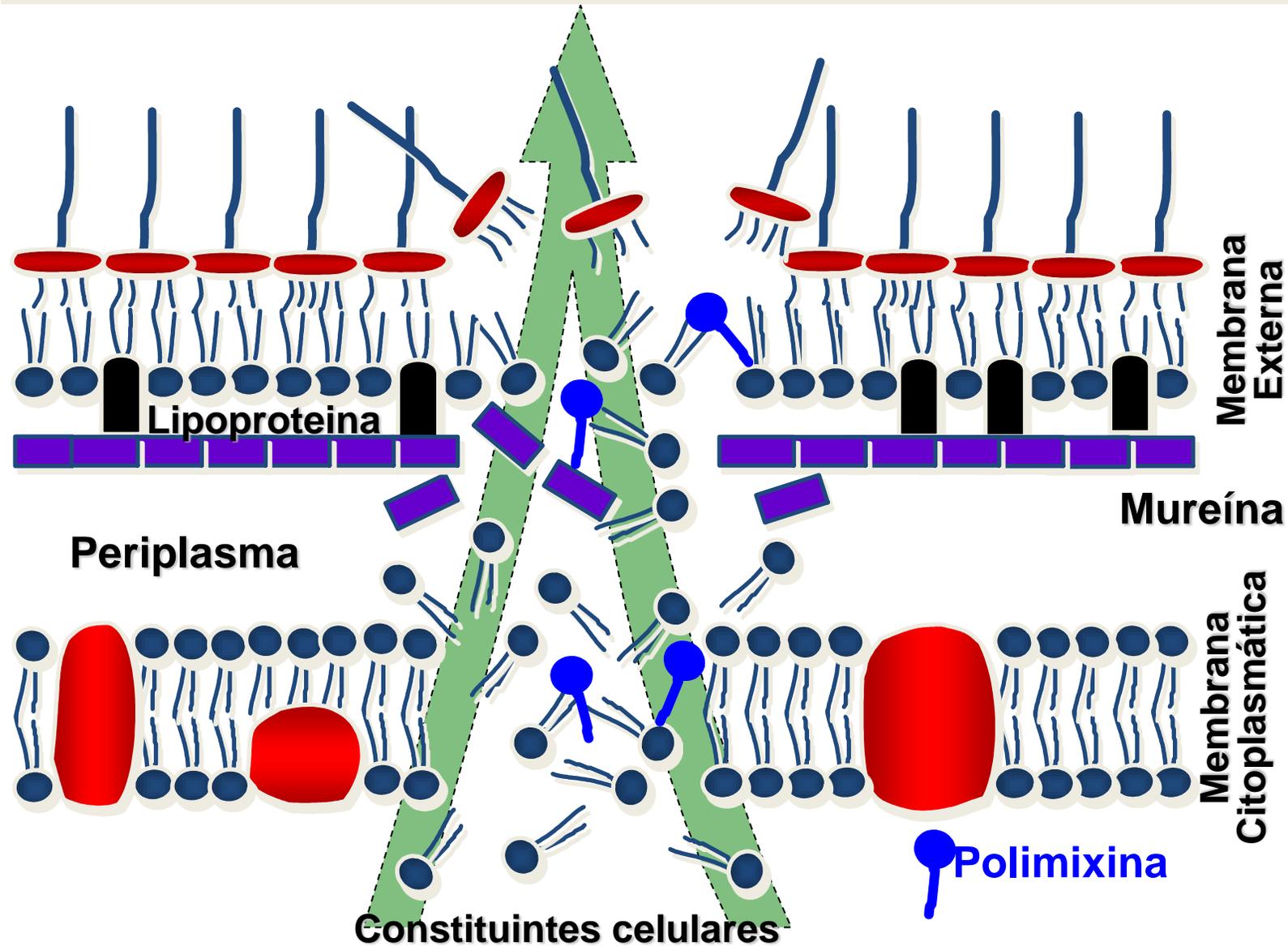
Vancomicina



# Mecanismo de ação

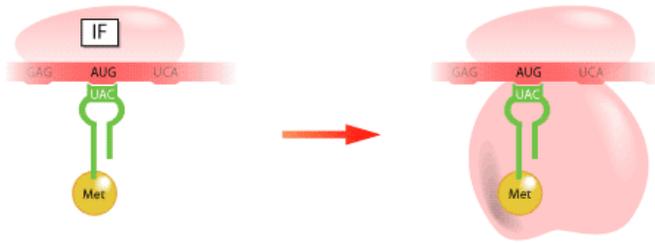


# Antibióticos que interferem na estrutura da membrana (polimixina B)



# 3. Inibição da síntese proteica

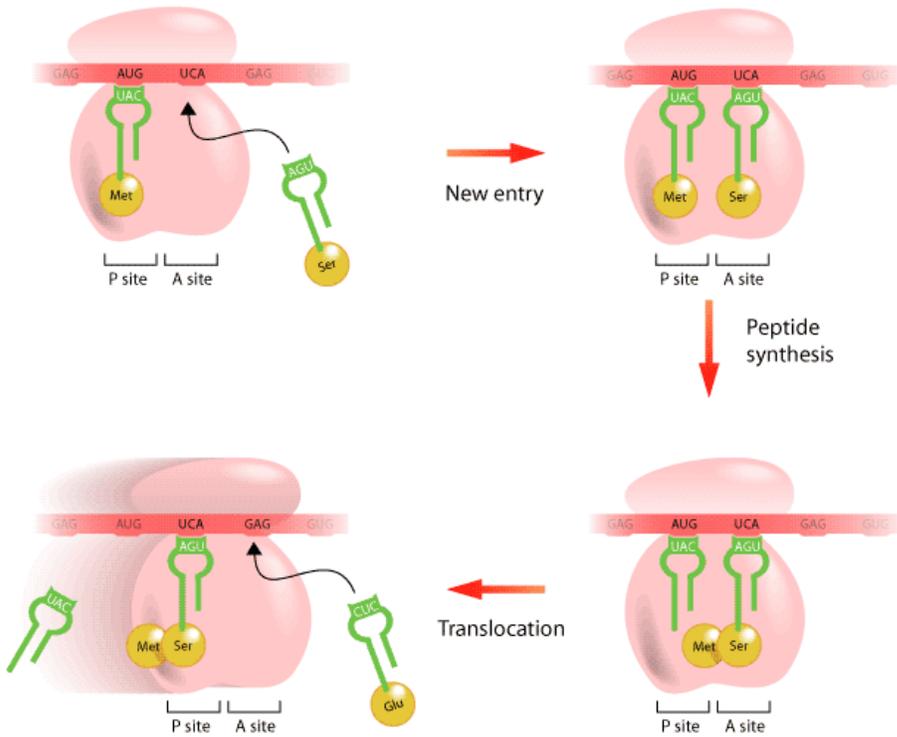
## a) Initiation



- Bloqueio na etapa de iniciação ( 30S )

-Aminoglicosídeos - erros na tradução  
-Tetraciclina

## b) Elongation

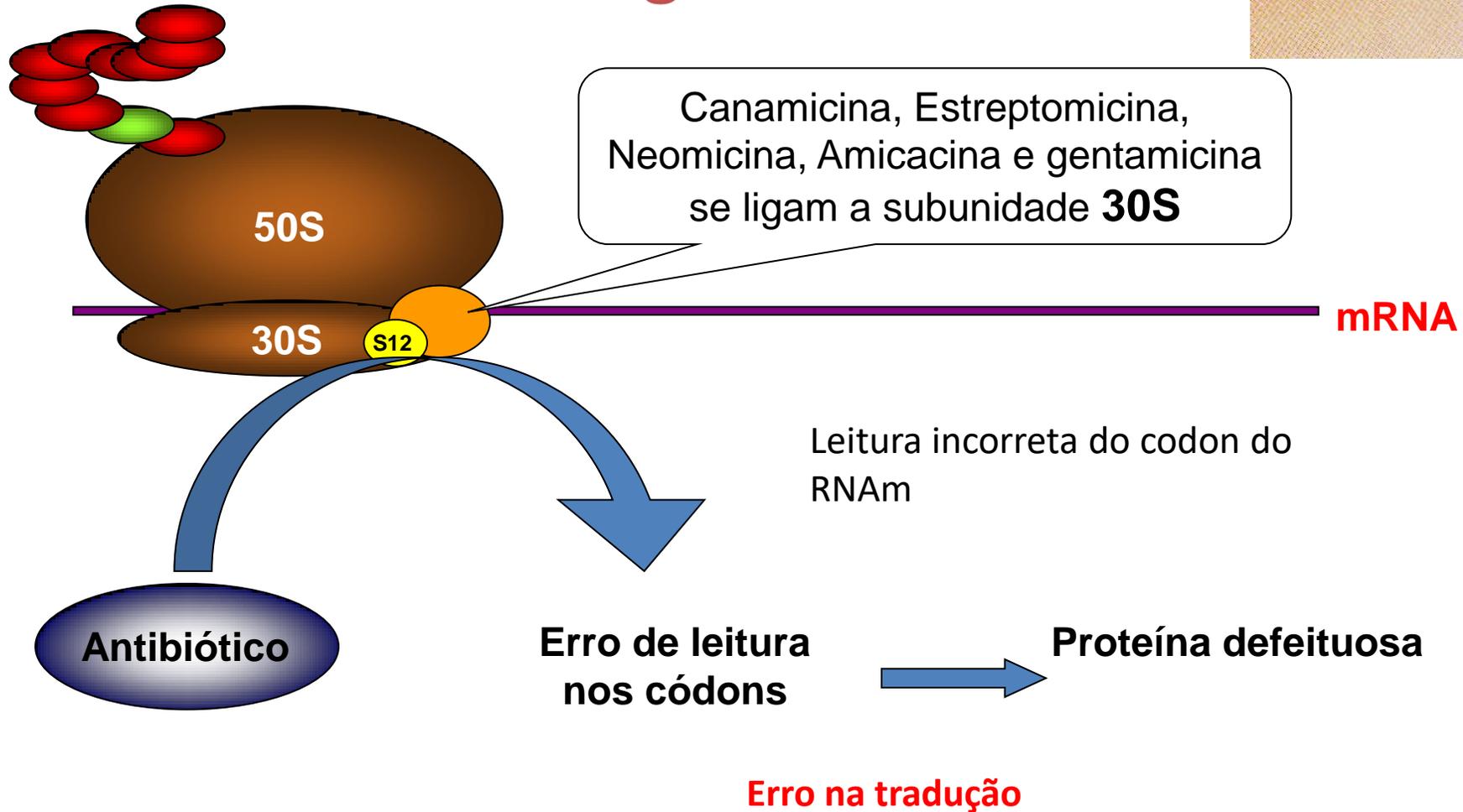
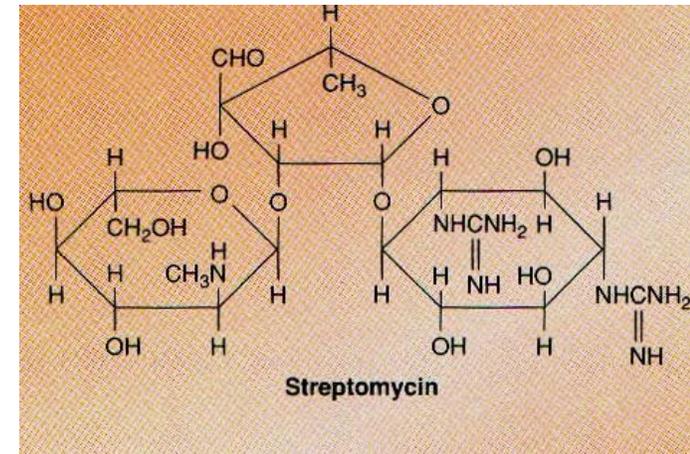


- Bloqueio na etapa de alongamento ( 50S )

-Cloranfenicol - incorporação do RNAt-aminoacil  
-Macrolídeos - Eritromicina, Clindamicina, etc-  
bloqueio da translocação e liberação prematura do peptídeo nascente

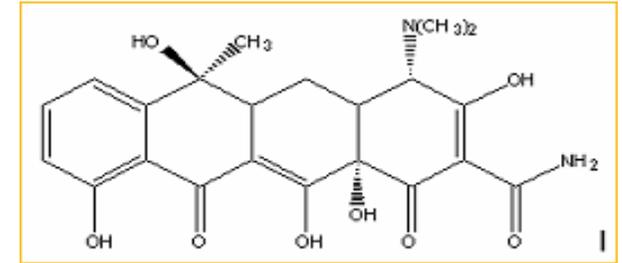
# Mecanismo de ação

## Aminoglicosídeos



# 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; inativa (leite); alumínio, ferro e zinco (anti-ácidos); alergia foto sensível (exp)
- Indicação mais comum – tratamento de acne = G+ e G-
- amplo espectro de ação
- 

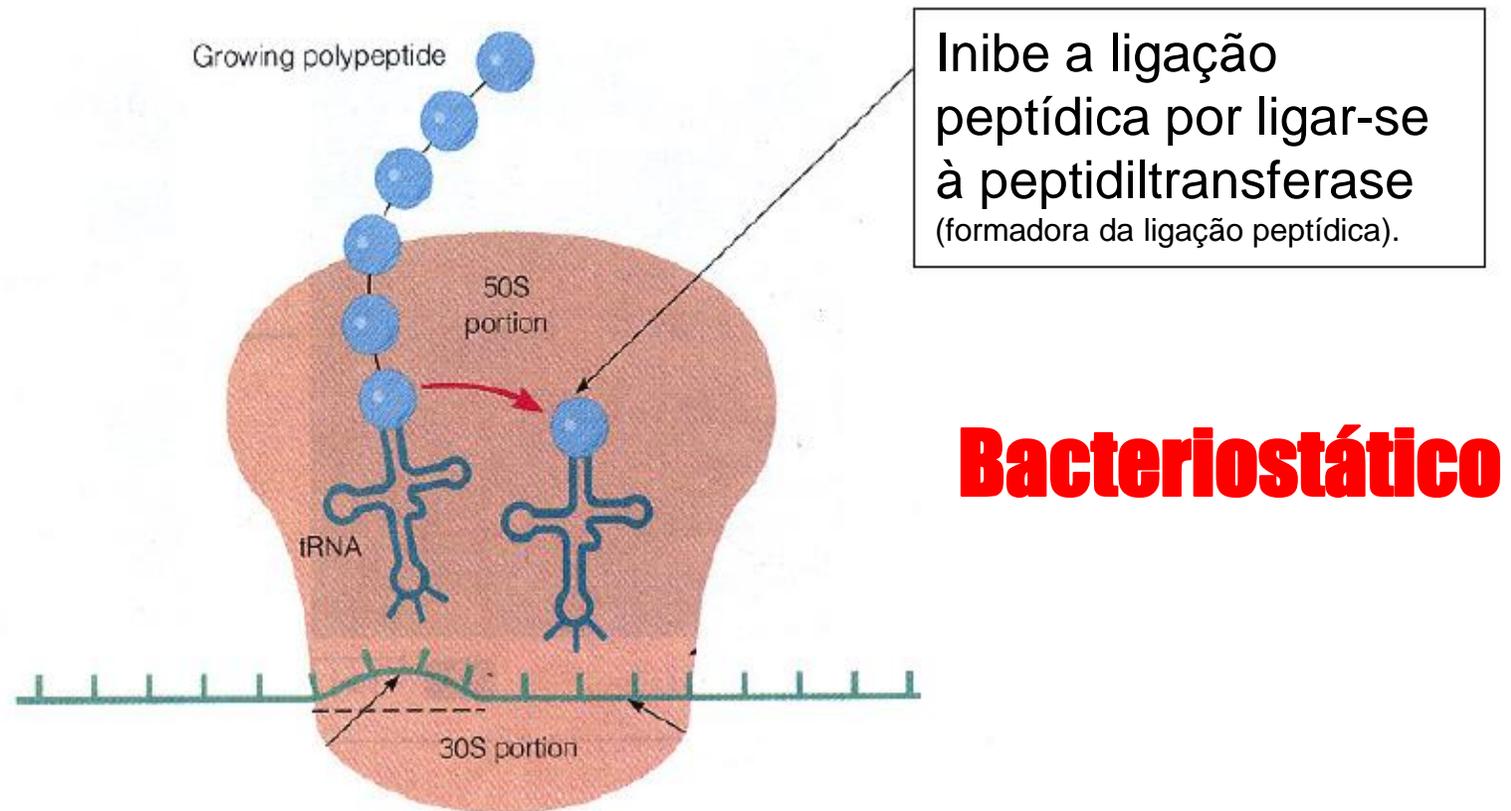


**Manchas por tetraciclina**

# Cloranfenicol

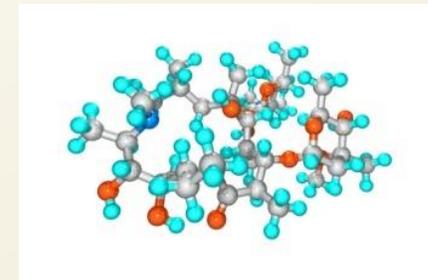
Antibiótico originalmente produzido pelo *Streptomyces venezuelae*, é obtido atualmente por síntese química.

**Mecanismo de ação:** Inibição da síntese protéica



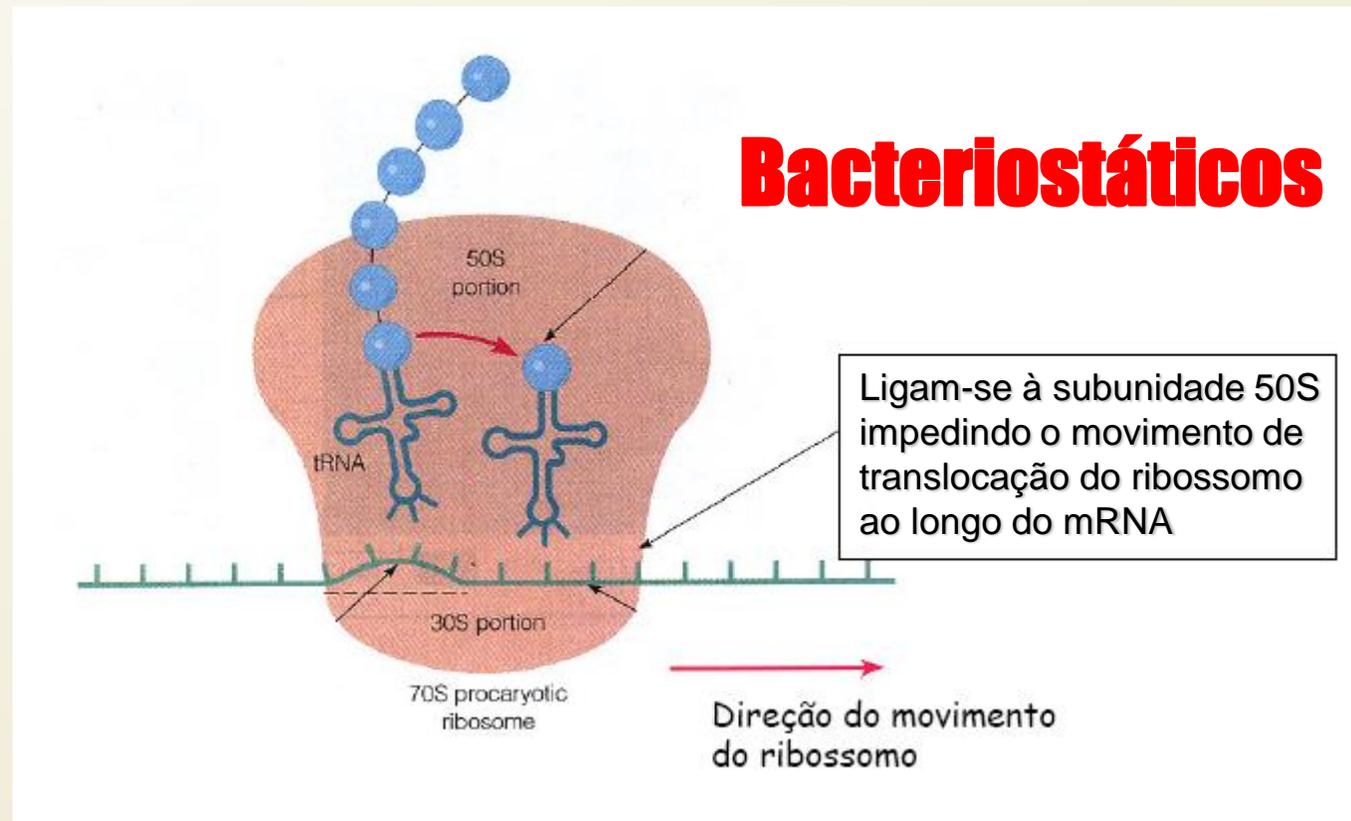
# Macrolídeos

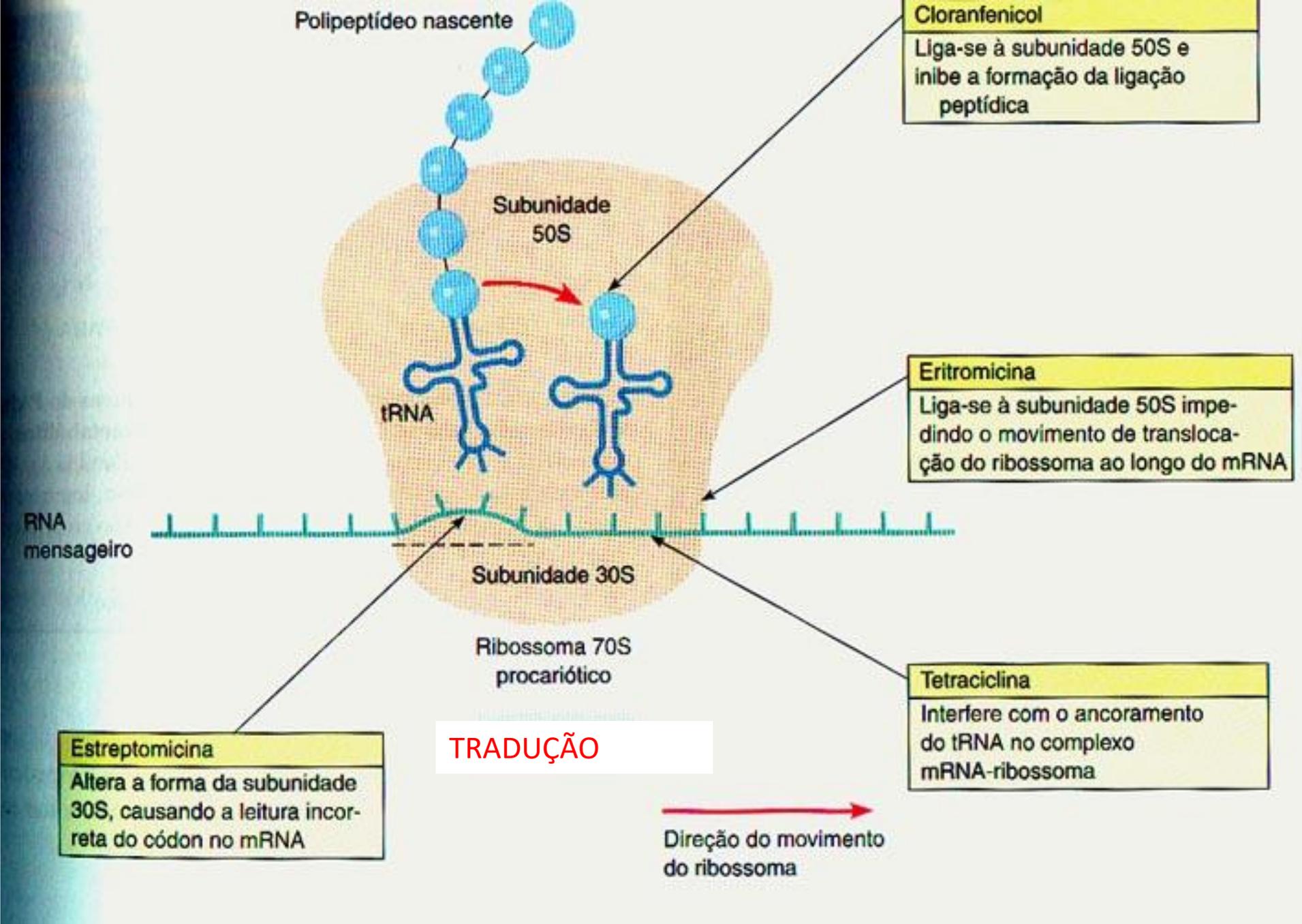
(Eritromicina, Azitromicina)



Produzidos por bactérias do gênero *Streptomyces*

Mecanismo de ação: Inibição da síntese protéica





# 4. Inibição da síntese de ácidos nucleicos

- Quinolonas: inibem a ação da DNA girase - **replicação**
- **Rifampicina**; ligação irreversível com a RNA polimerase – bloqueia a **transcrição do RNA**

## Inibidores da Síntese de Ác . Fólico

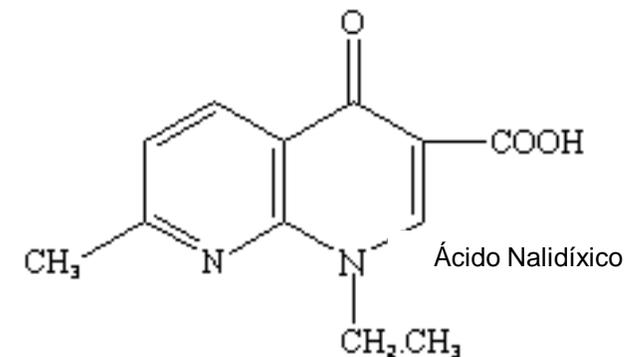
- **Sulfonamidas**:
  - Sulfazotrim.
- **Trimetoprim**.

# 4. Inibição da síntese de ácidos nucleicos

seletividade variável

Quinolonas: Inibem a DNA girase, afetando a replicação, transcrição e reparo.

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

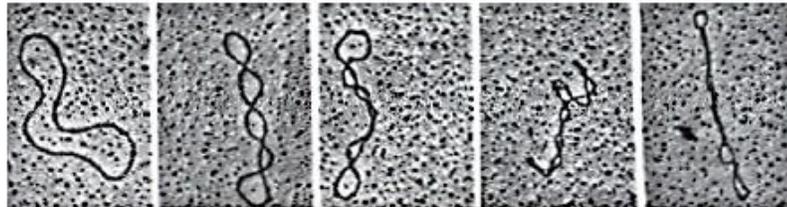


# Quinolonas

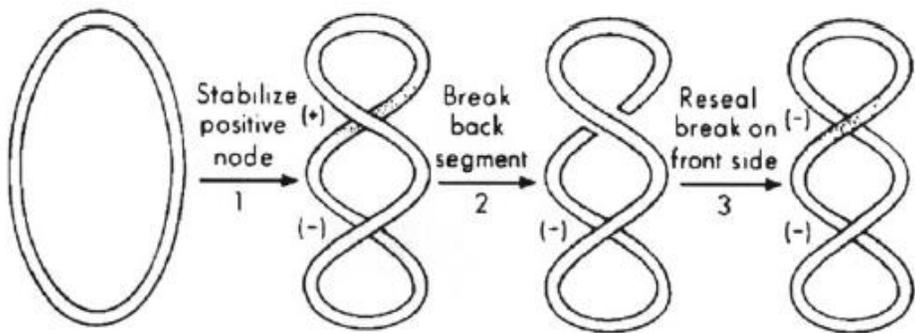
## Bactericidas

São compostos sintéticos

Mecanismo de ação: Interferem com a síntese de DNA

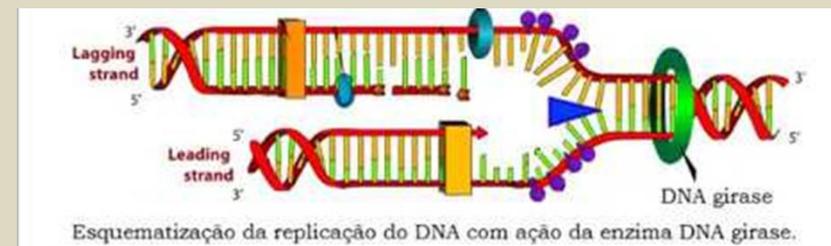


## DNA girase



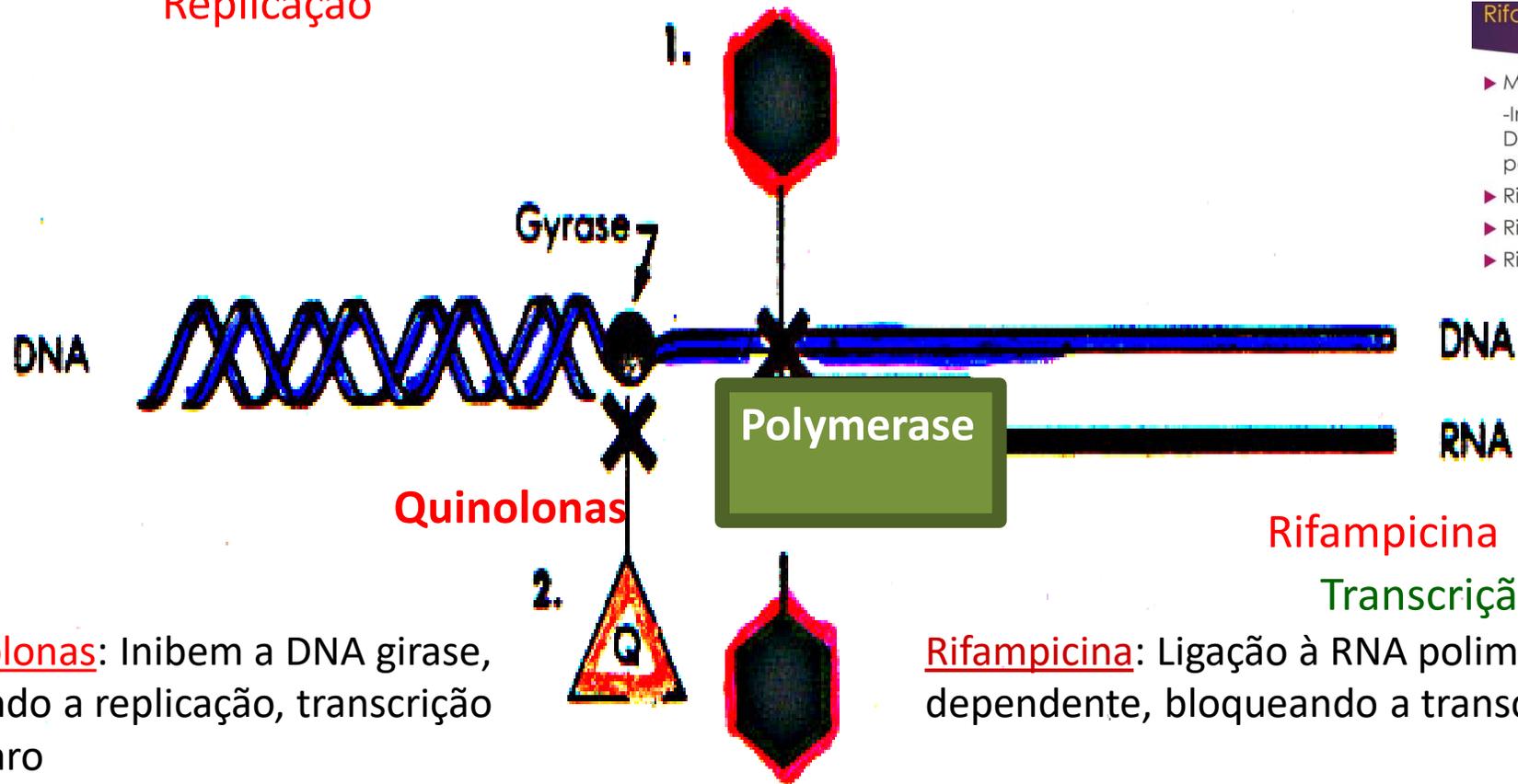
Inibem a ação da DNA girase

enzima essencial para sobrevivência de uma bactéria, a DNA girase torna a molécula de DNA compacta e biologicamente ativa.



# Antibióticos que interferem com síntese de ác. nucléicos

## Replicação

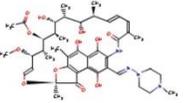


Quinolonas: Inibem a DNA girase, afetando a replicação, transcrição e reparo

Rifampicina: Ligação à RNA polimerase DNA-dependente, bloqueando a transcrição.

## Rifamicinas

- ▶ Mecanismo de ação:
  - Impedem transcrição e replicação do DNA pela ligação irreversível à RNA-polimerase
- ▶ Rifampicina
- ▶ Rifamicina
- ▶ Rifampina



# Agem bloqueando a síntese de ác. Fólico

o qual é necessário para *“fabricar”* as bases nitrogenadas do DNA

- Análogas ao ácido para-aminobenzóico (PABA);  
Sintética
- Mecanismo de ação: Inibem síntese de ácido fólico;
- Bacteriostática.

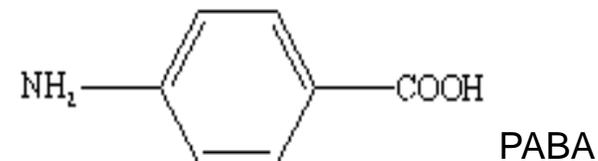
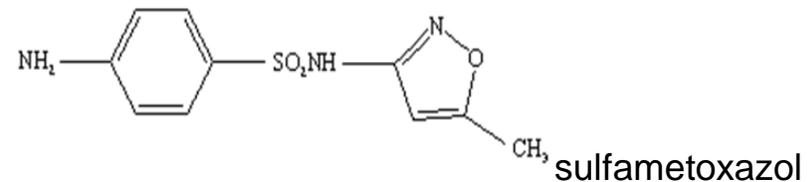
Sulfonamidas

Trimetoprim



Ác. Tetrahydropteroico  
sintetase

Dihidrofolato  
redutase





# Outros Grupos de Antimicrobianos

👉 **Isoniasida**

👉 **Etambutol**



**Micobactérias**

👉 **Metronidazol**



**Anaeróbios**

👉 **Espectro de ação restrito**

👉 **Efeitos colaterais**

# Mecanismo de ação dos antibióticos

## Síntese da Parede Celular

- ☞ Cicloserina
- ☞ Vancomicina
- ☞ Bacitracin
- ☞ Penicilinas - ( $\beta$ -lactâmicos)
- ☞ Cefalosporinas
- ☞ Monobactâmicos
- ☞ Carbopeninas

## Metabolismo do Ác. Fólico

- ☞ Trimetoprim
- ☞ Sulfonamidas

## Estrutura da Membrana Citoplasmática

- ☞ Polimixinas

## DNA Girase

- ☞ Ác. Nalidíxico
  - ☞ Norfloxacina
  - ☞ Novobiocina
- (quinolonas)

## RNA Polimerase

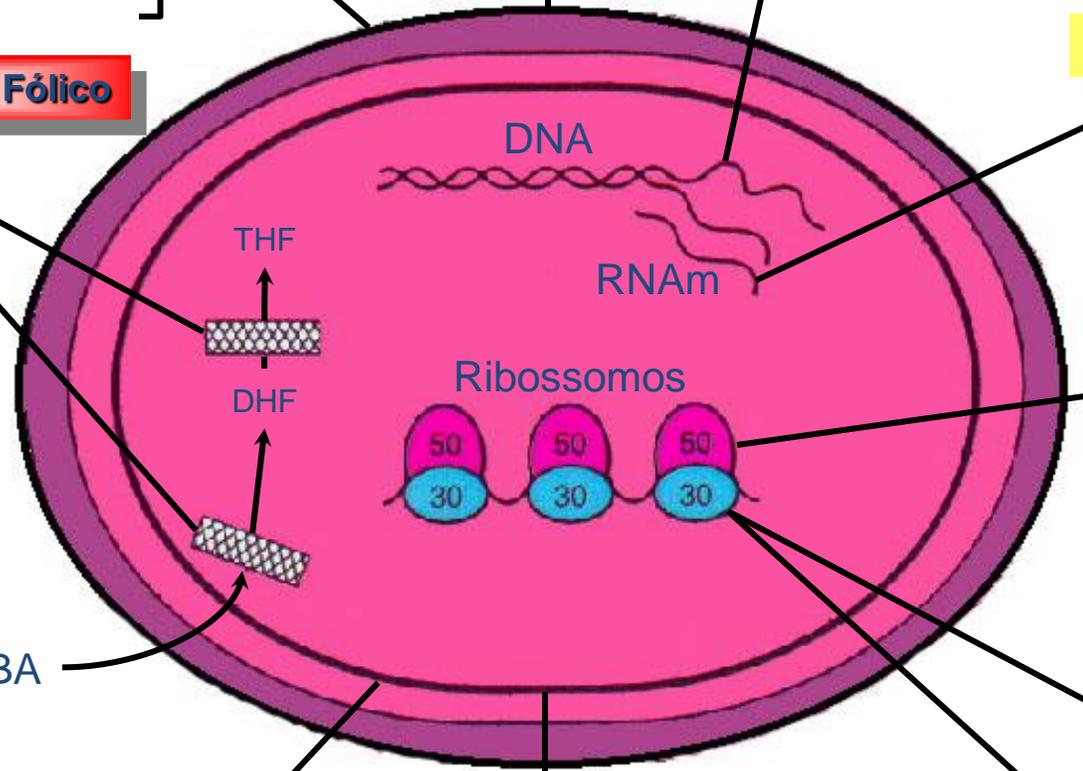
- ☞ Rifampicina

## Síntese Proteica (inibidores de 50S)

- ☞ Eritromicina
- ☞ Clorafenicol
- ☞ Clindamicina
- ☞ Lincomicina

## Síntese Proteica (inibidores de 30S)

- ☞ Tetraciclina
- ☞ Spectinomicina
- ☞ Streptomicina
- ☞ Gentamicina
- ☞ Kanamicina



*Muito Obrigada !!!!!*



# Referências

- Microbiologia. Trabulsi. 5a edição - ed. Atheneu;
- Microbiologia de Brock. Madigan. 10a edição – ed. Prentice Hall;
- Microbiologia. Tortora. 8a edição – ed. Artmed;
- Microbiologia Para as Ciências da Saúde. Engelkirk. 9<sup>a</sup> Edição