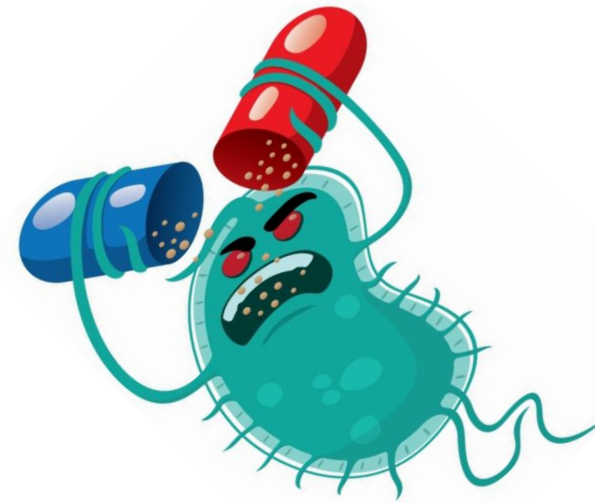
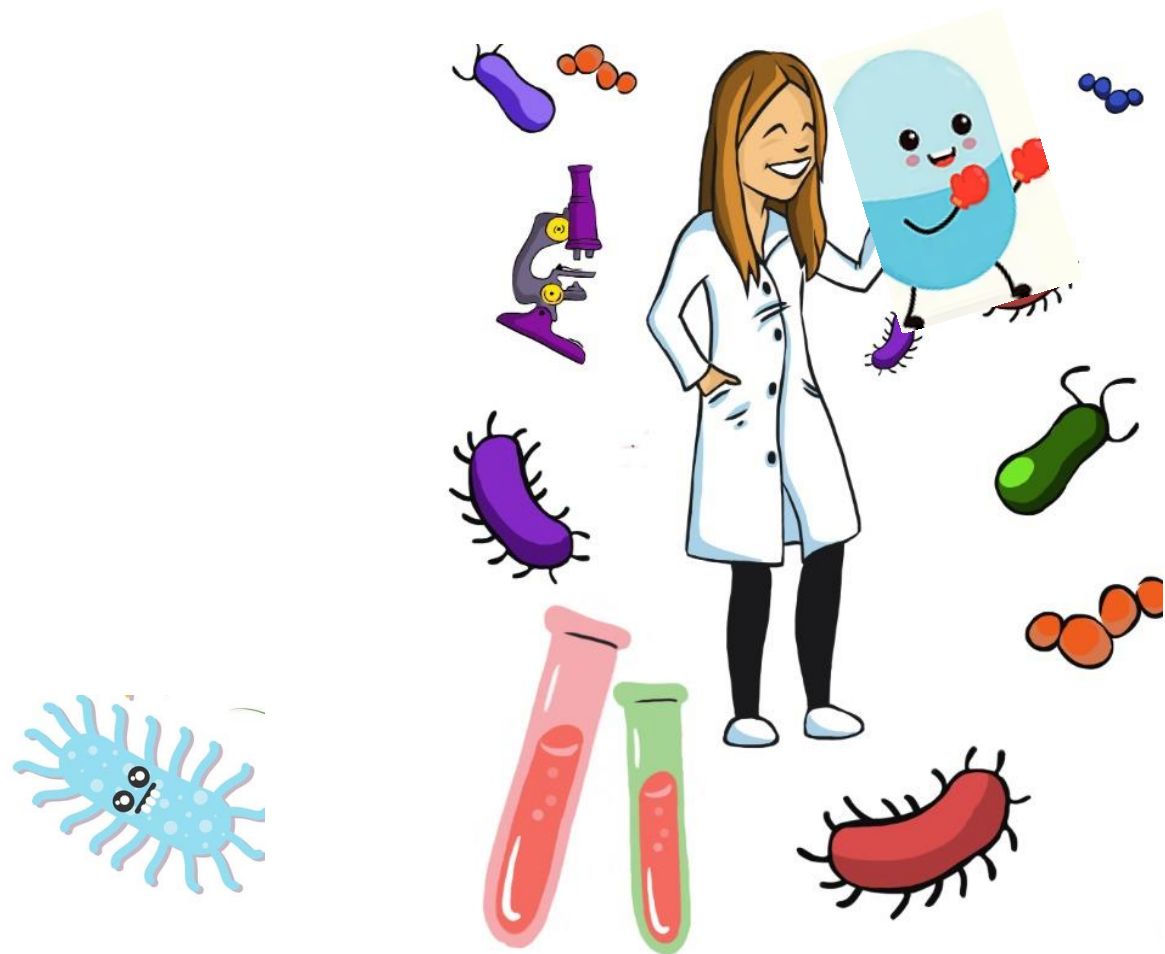


ANTIMICROBIANOS



**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

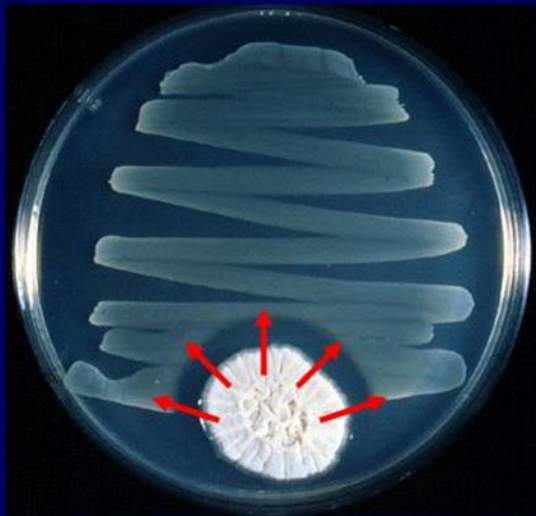
Antiviral

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

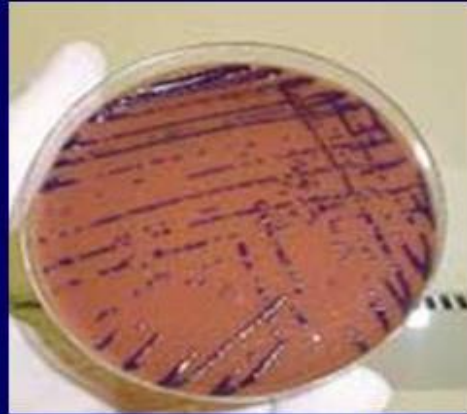
Origem dos Principais Antibióticos

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



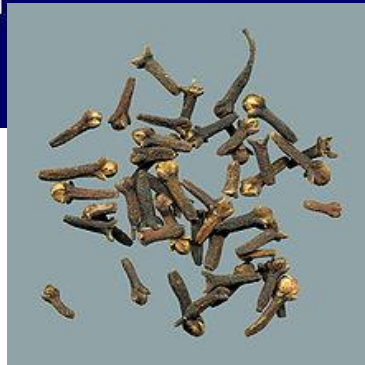
Cravo-da-Índia (*Syzygium aromaticum* L.)
Princípio ativo: Eugenol



Chromobacterium violaceum
Princípio ativo: Aztreonam



Penicillium sp.
Princípio ativo: Penicilinas



Antibacterianos (categorias)

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

Agentes Antibacterianos

Antibióticos



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

ALVOS

Bactericidas



Bacteriostáticos



Ação geral dos antibacterinaos

Classificação

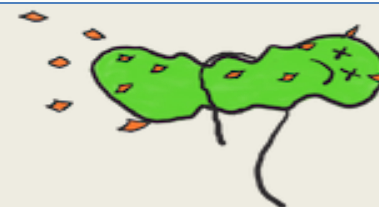
Cessar crescimento;

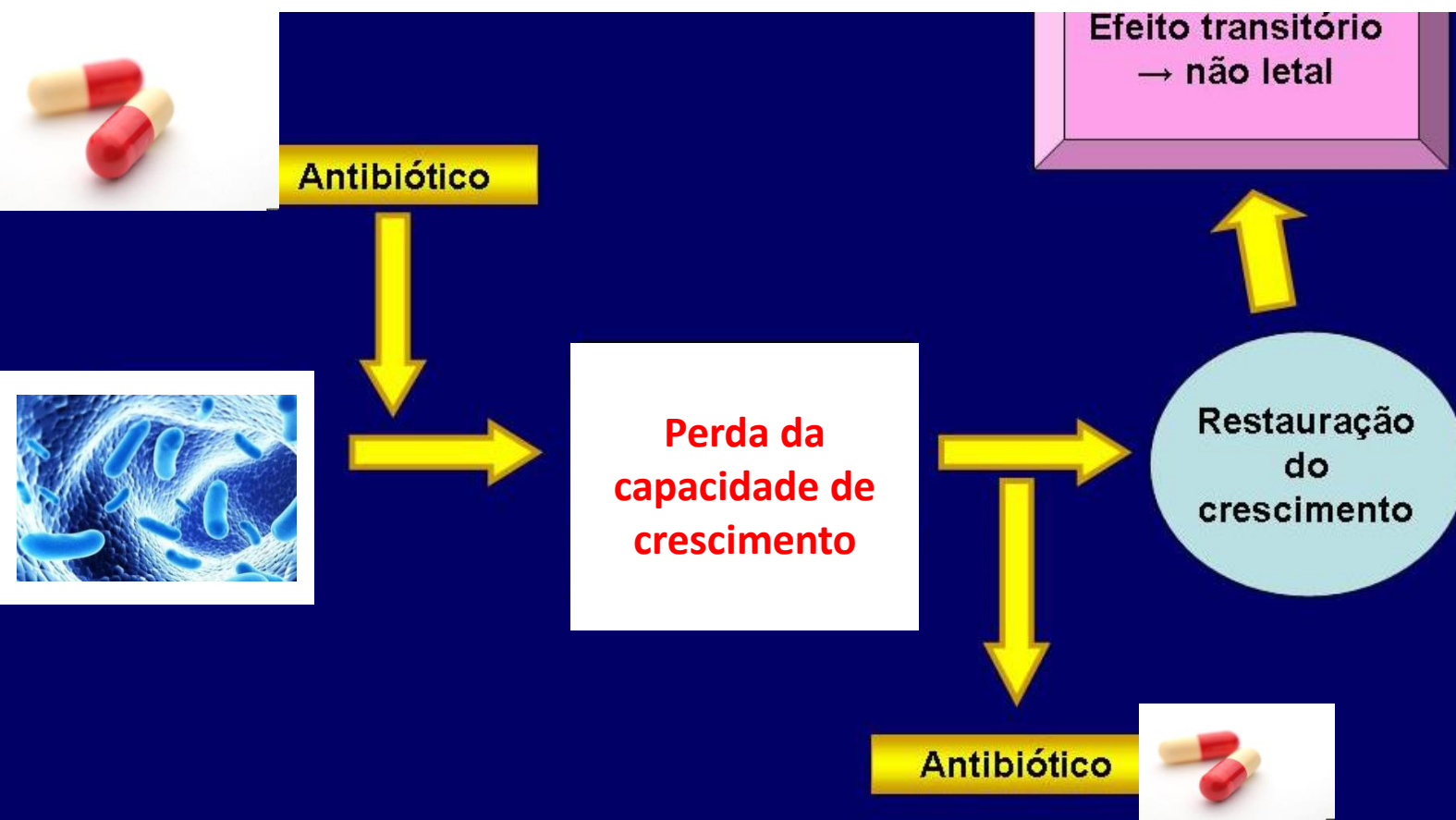
Bacteriostático



Inativar IRREVERSIVELMENTE um agente.

Bactericida



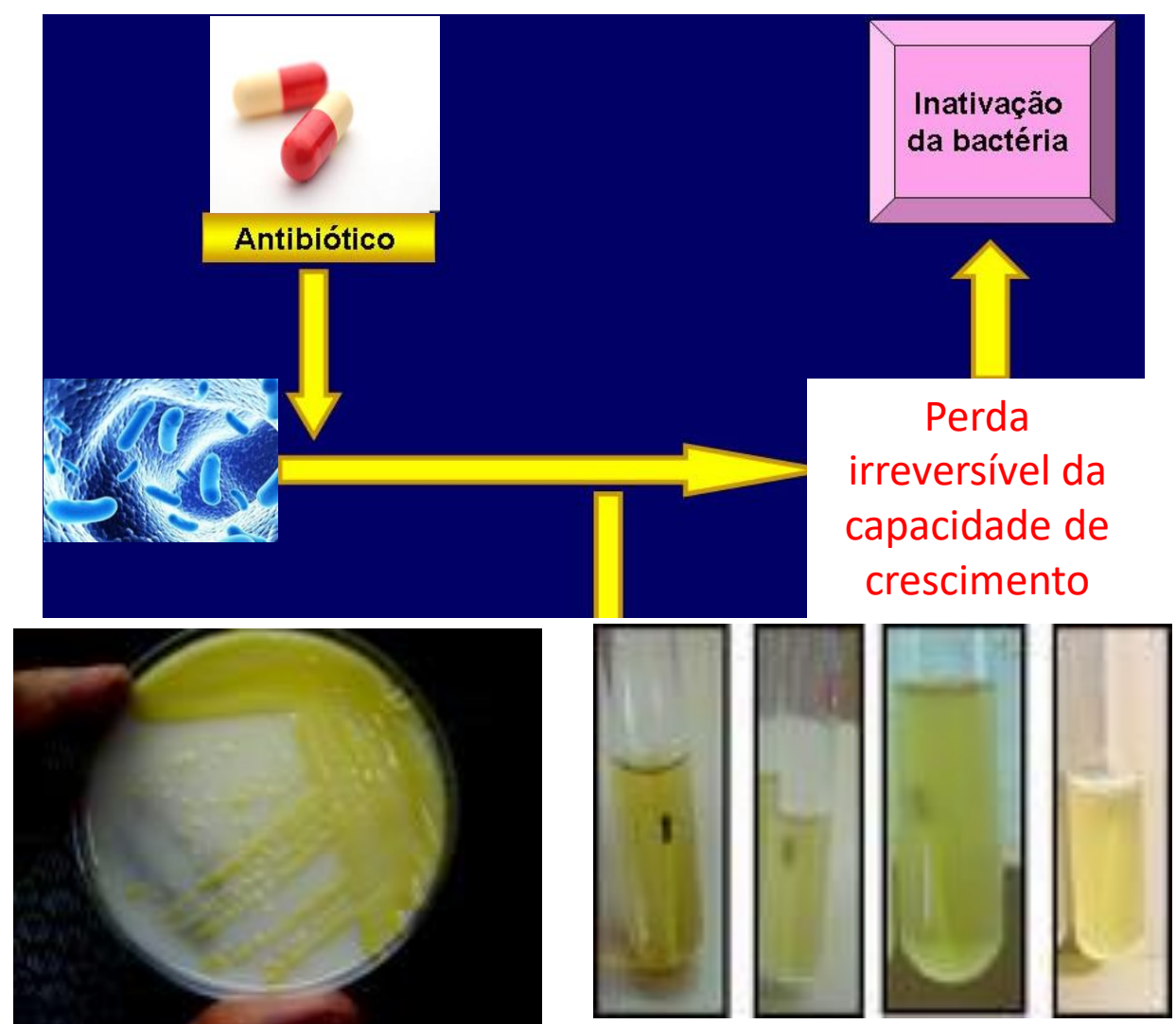


Bacteriostático

Efeito Transitório
Não Letal

Bactericida

Efeito Letal



ANTIBIÓTICO

ANTIMICROBIANO

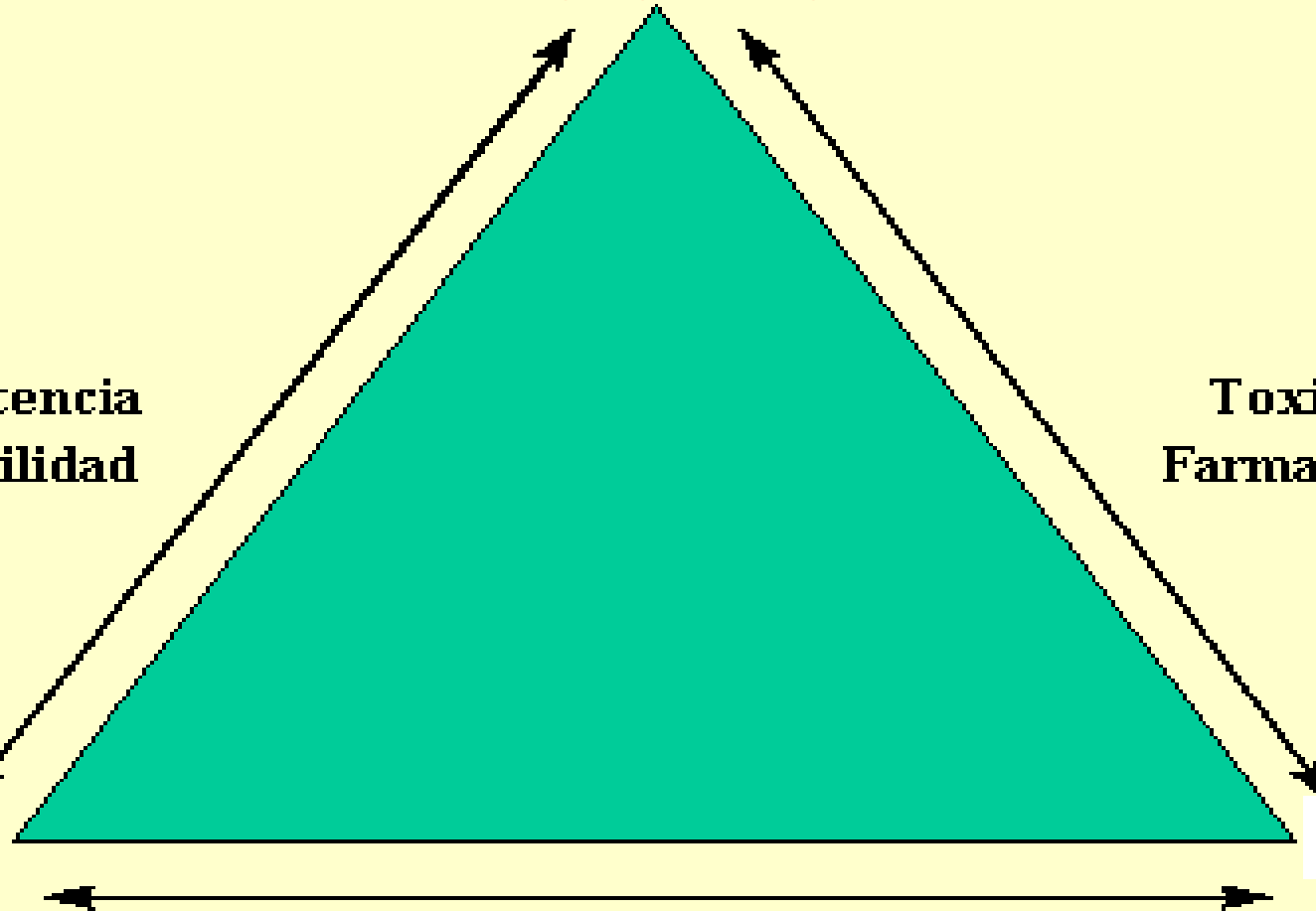
Resistencia
Sensibilidad

Toxicidad
Farmacología

MICROBIO

HOSPEDEIRO

Infección
Inmunidad

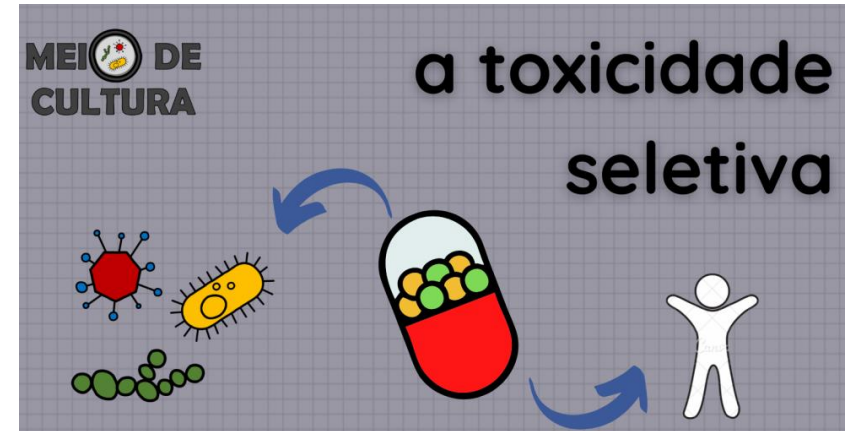


FATORES QUE INFLUENCIAM NA ESCOLHA DE UM ANTIBIÓTICO

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

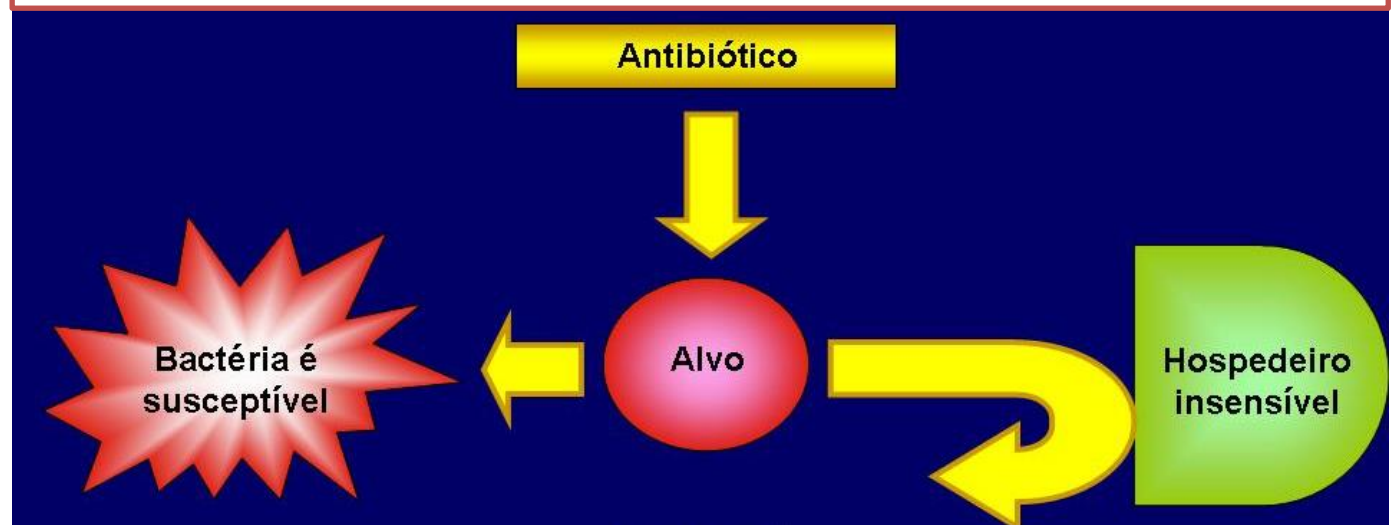
ASPECTOS IMPORTANTES RELACIONADOS À TERAPIA ANTIMICROBIANA

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



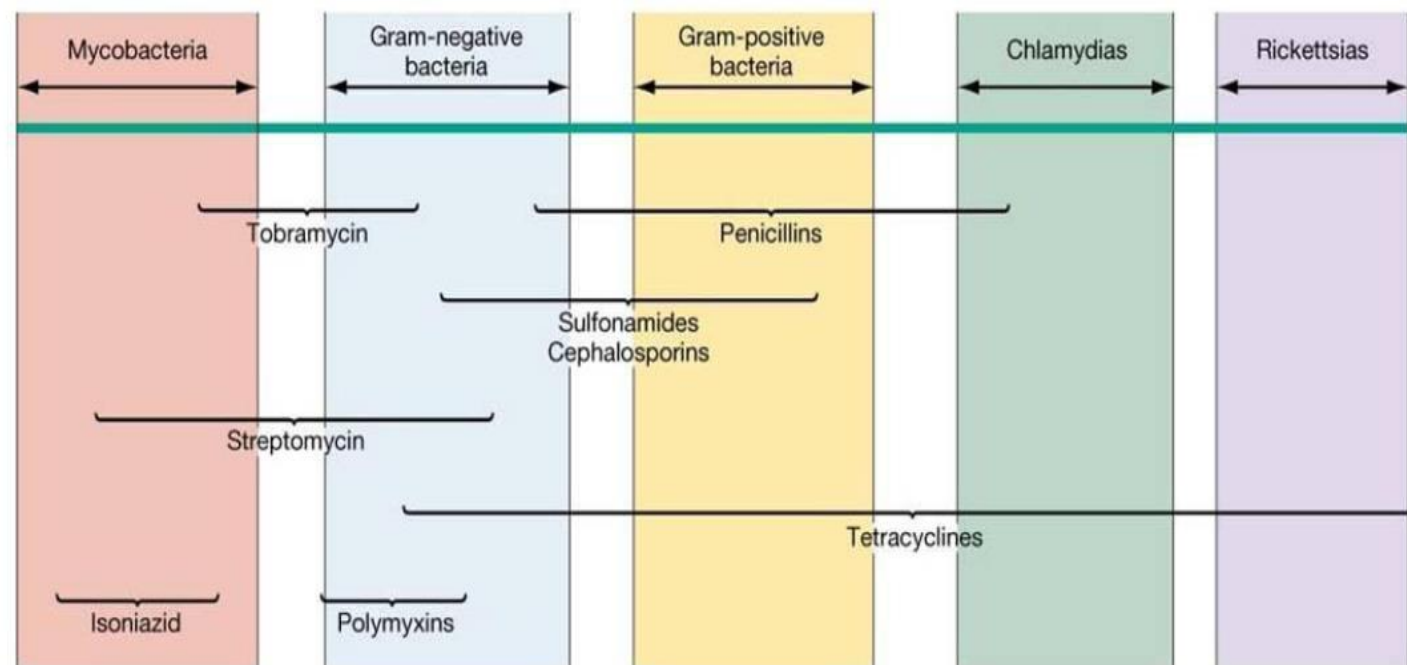
Conceito IMPORTANTE

❖ Toxicidade Seletiva



Conceito IMPORTANTE

❖ Espectro de ação



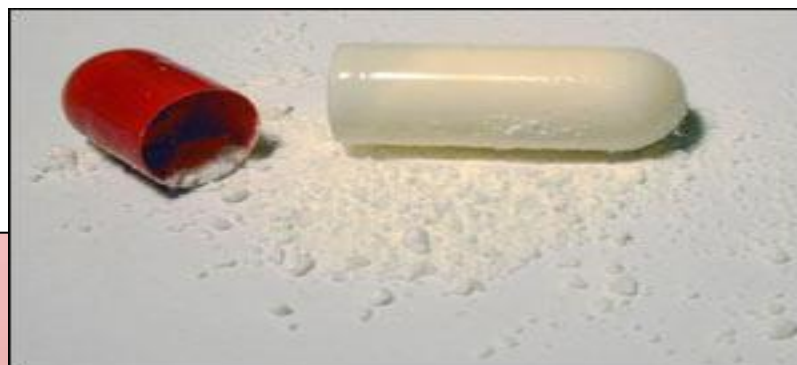
Sinergismo

✓ B-lactâmico + Ácido clavulânico

Clavulanato de Potássio

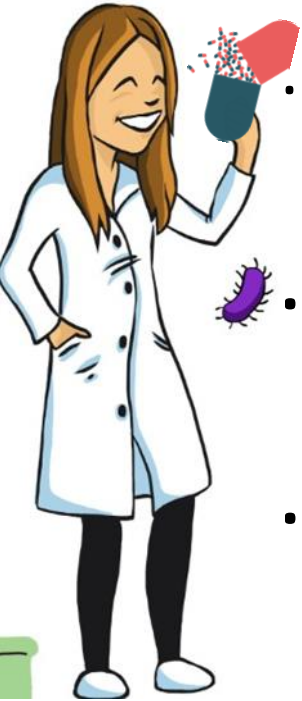
✓ Sulfonamida + Trimetoprim

MECANISMOS DE AÇÃO



ALVO

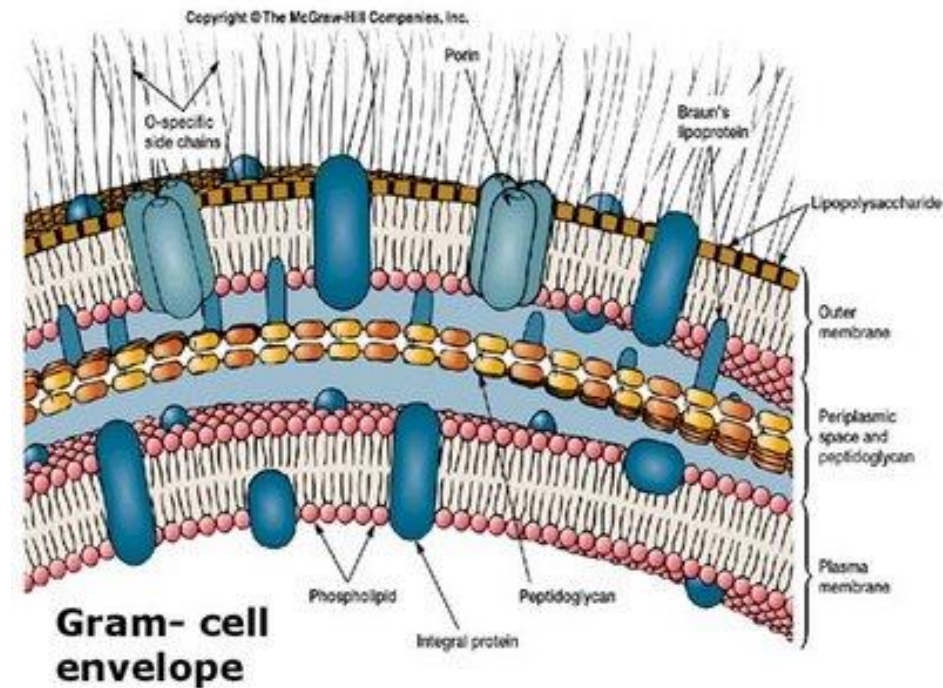
Principais Grupos de Antibióticos Quanto ao Mecanismo de Ação



- . 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

- β -lactâmicos (ex. penicilina, cefalosporina);
- Glicopeptídeos (ex. vancomicina);



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

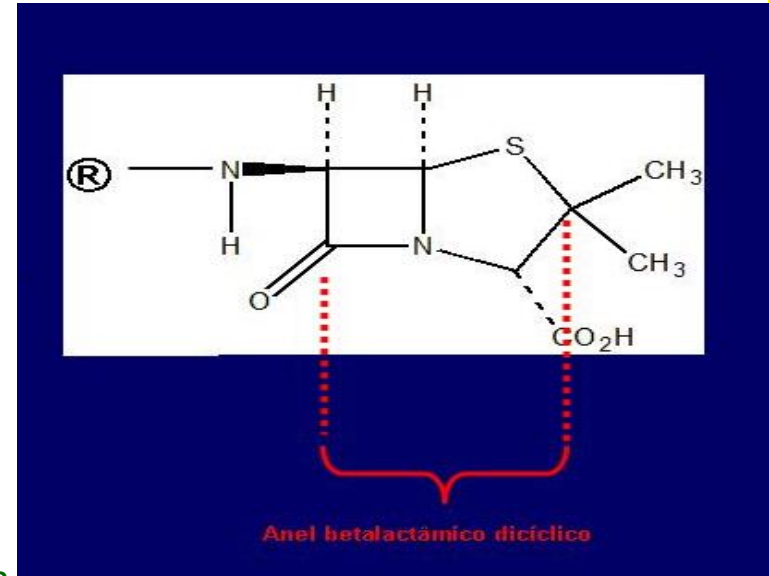
Amoxicilina/clavulanato

Amoxicilina/sulbactamico

cefalosporinas - cefaloridina, cefalexina, cefatoxina, cefoxitina

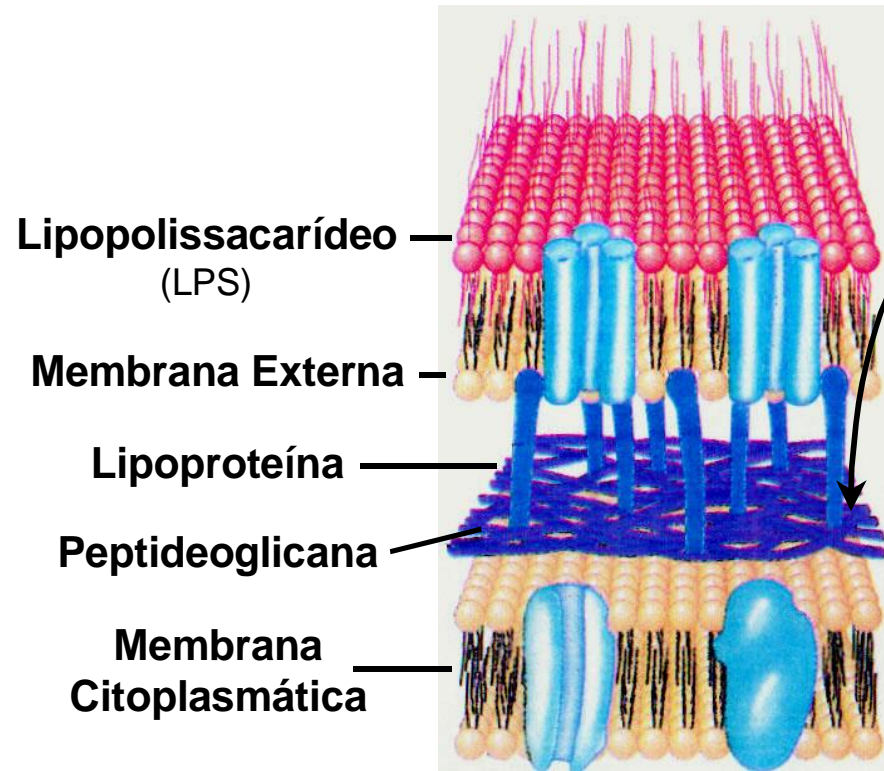
monobactâmicos - aztreonam

carbapenemas - imipenem

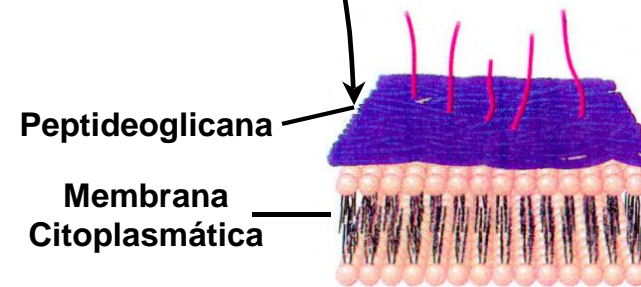
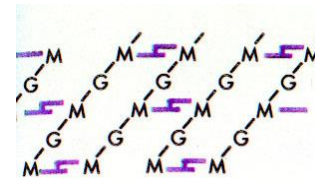


Envoltório Celular Bacteriano

Bactérias Gram-negativas

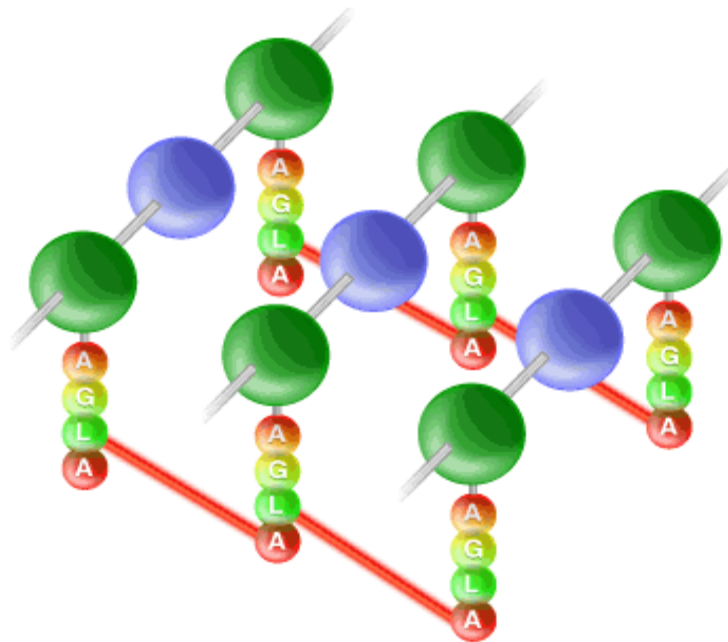


Bactérias Gram-positivas



Peptideoglicana

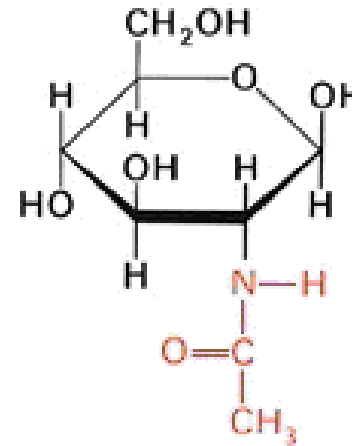
Gram Positiva



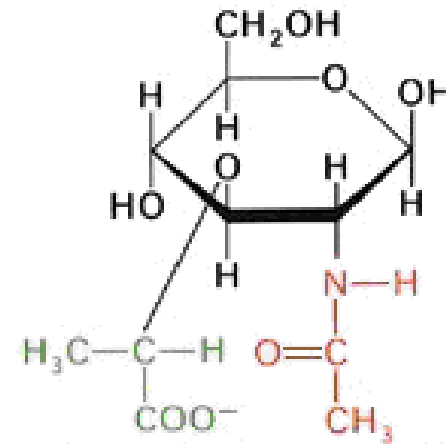
 - N-acetilglicosamina (NAG)

 - N-acetilmurâmico (NAM)

CLT - Cadeia lateral de tetrapeptídeo

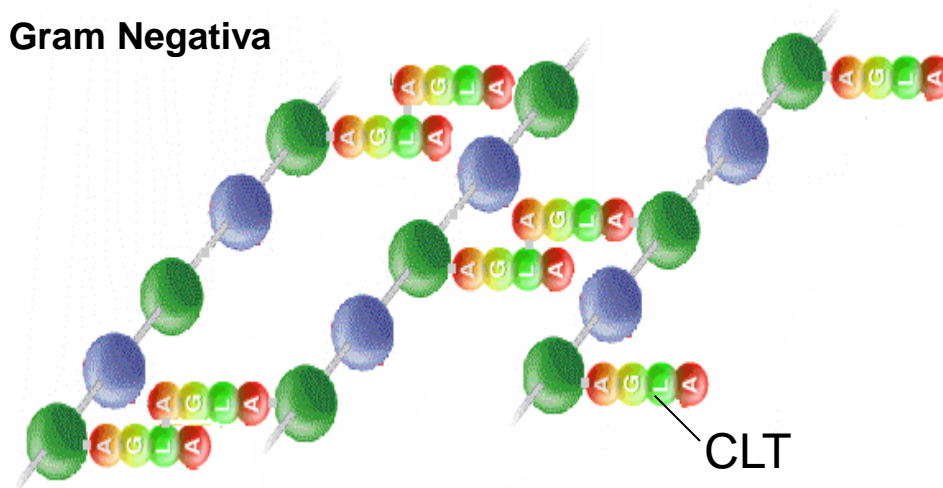


N-Acetylglucosamine



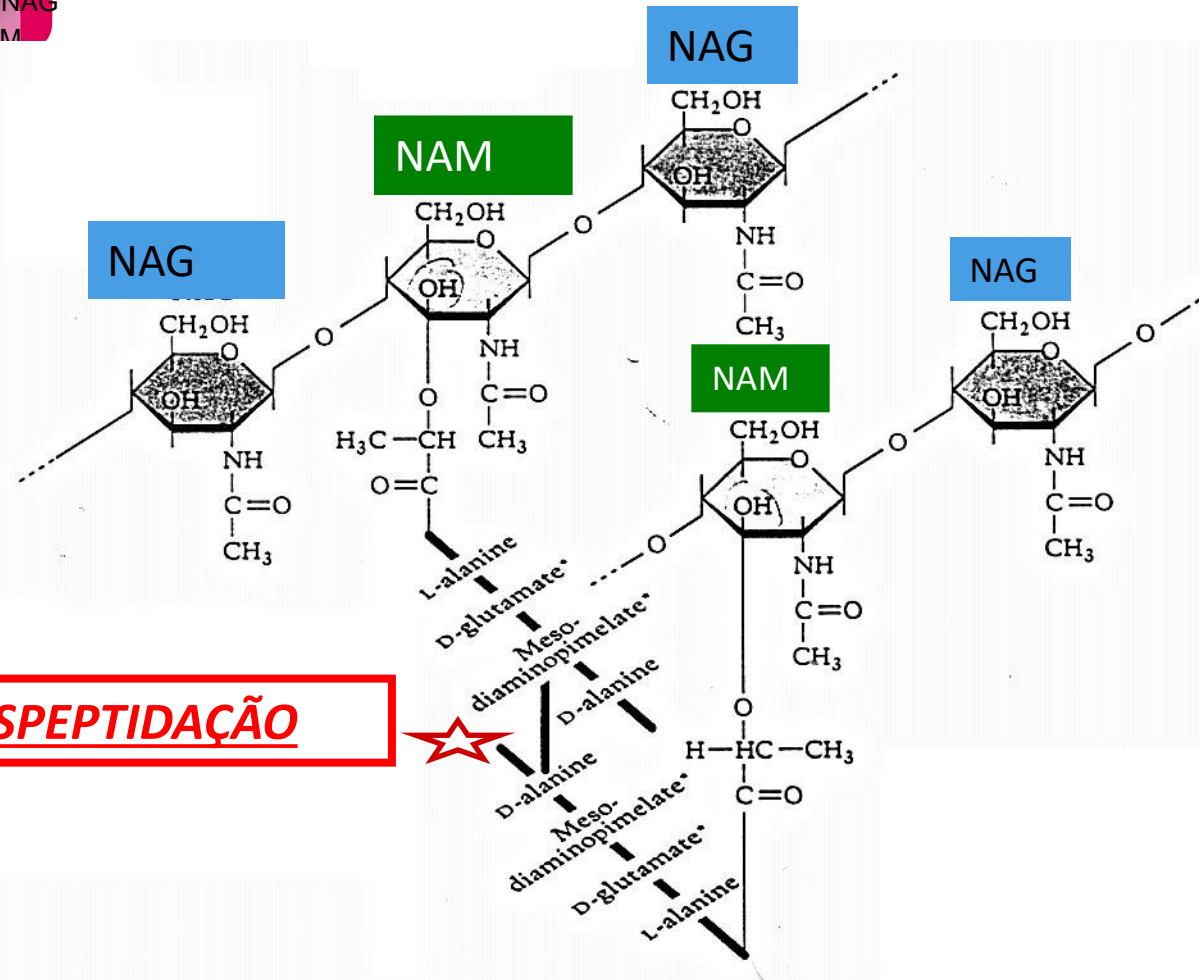
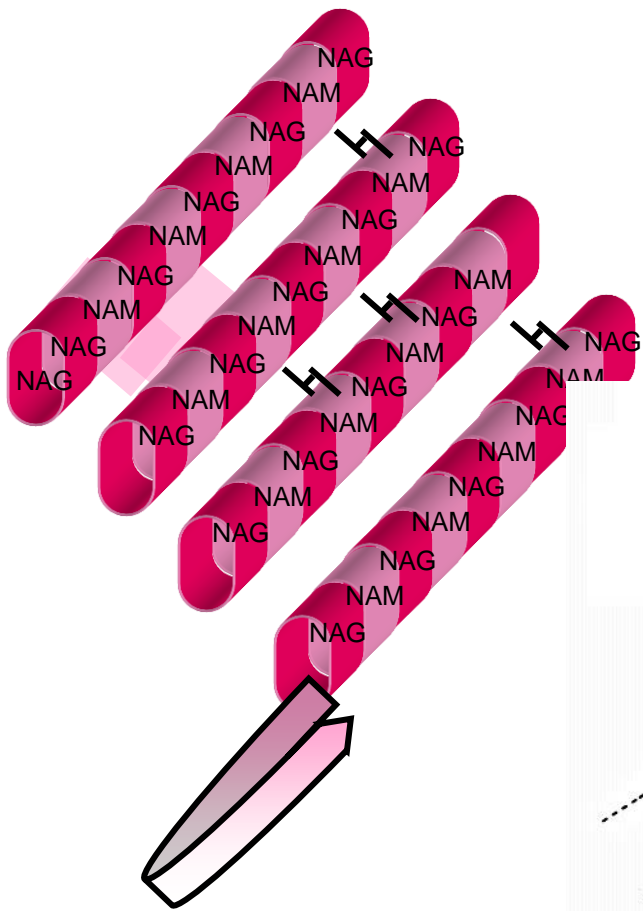
N-Acetylmuramate

Gram Negativa



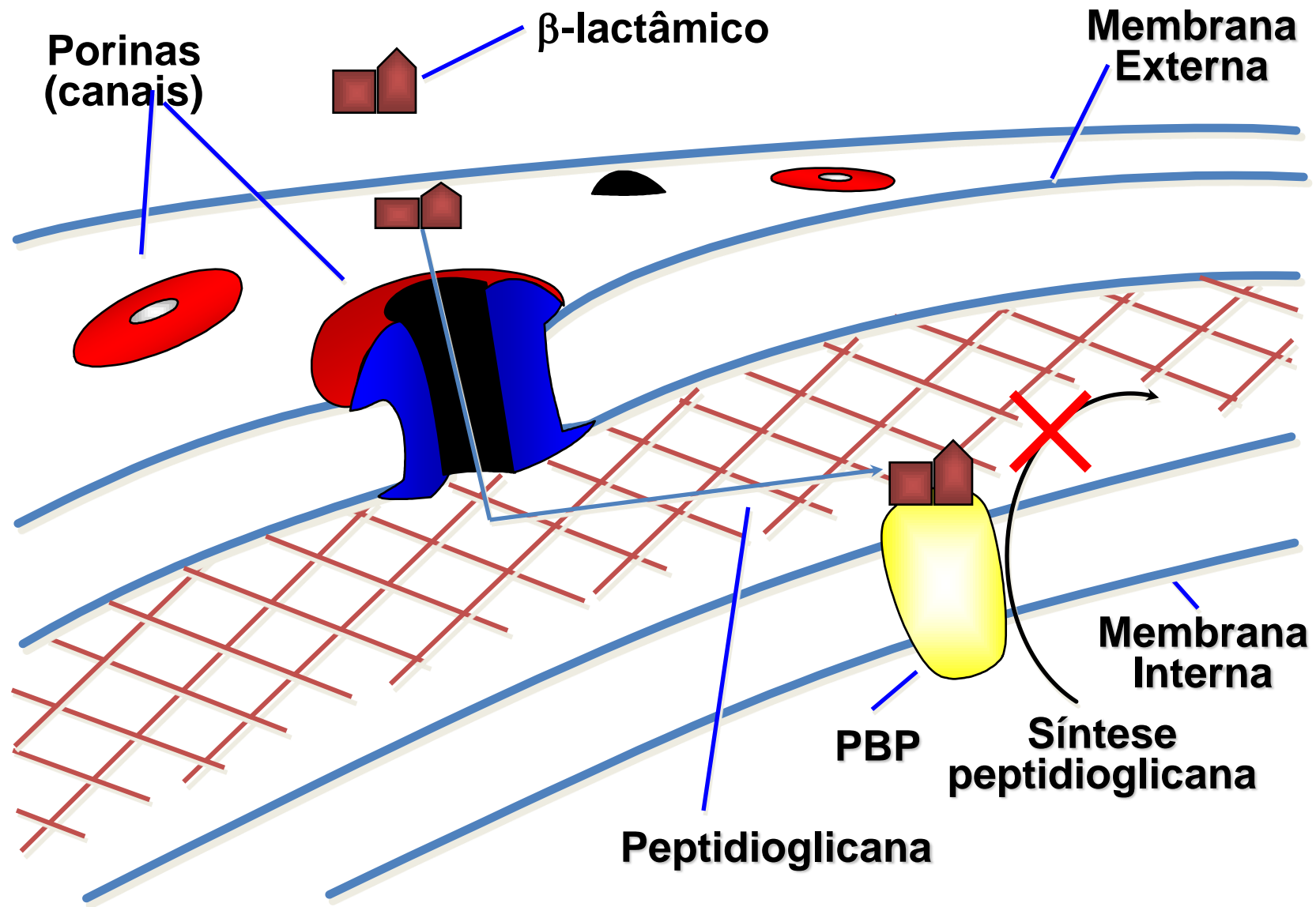
CLT

Pontes peptídicas da parede celular bacteriana

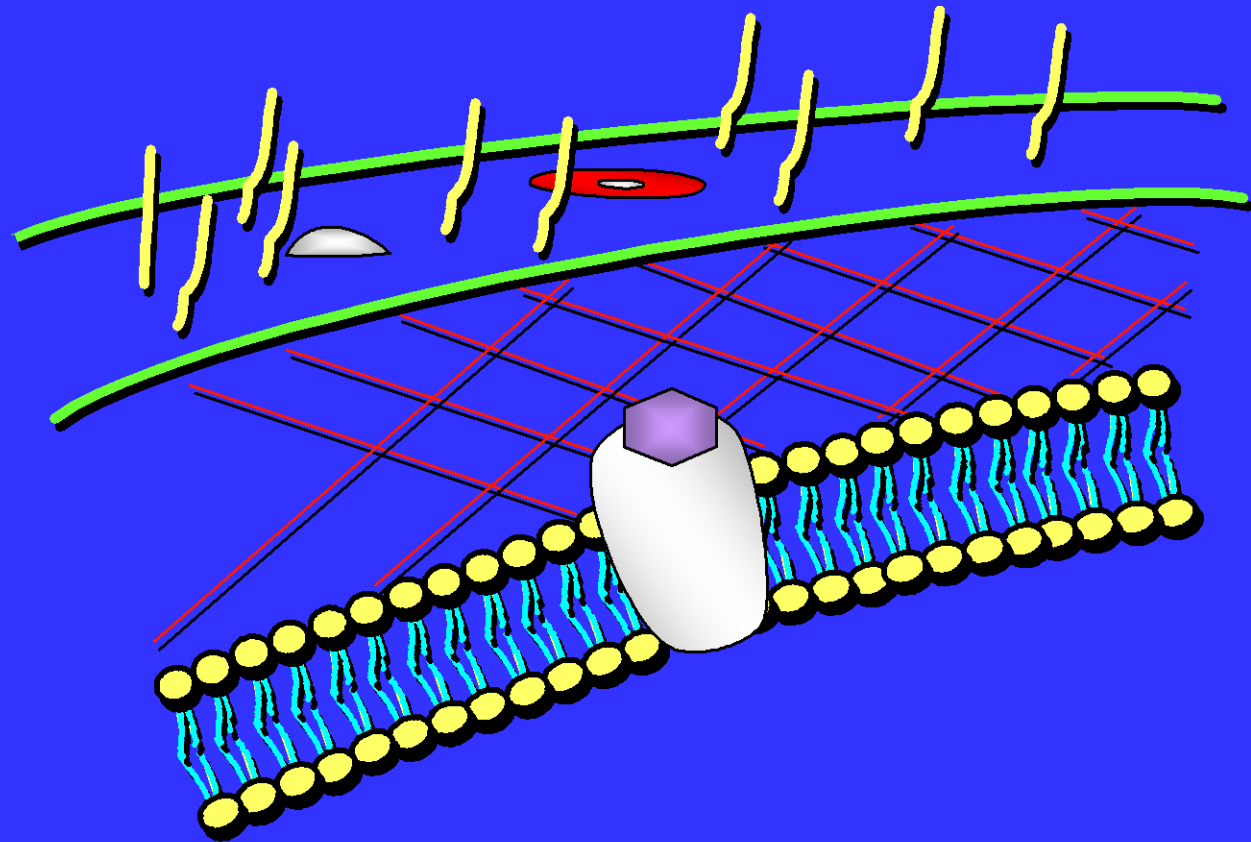


TRANSPEPTIDAÇÃO

Ação de um β -lactâmico



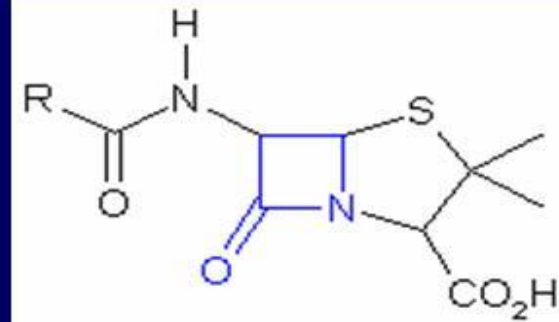
Proteínas Ligadoras de Penicilina (PBPs)



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



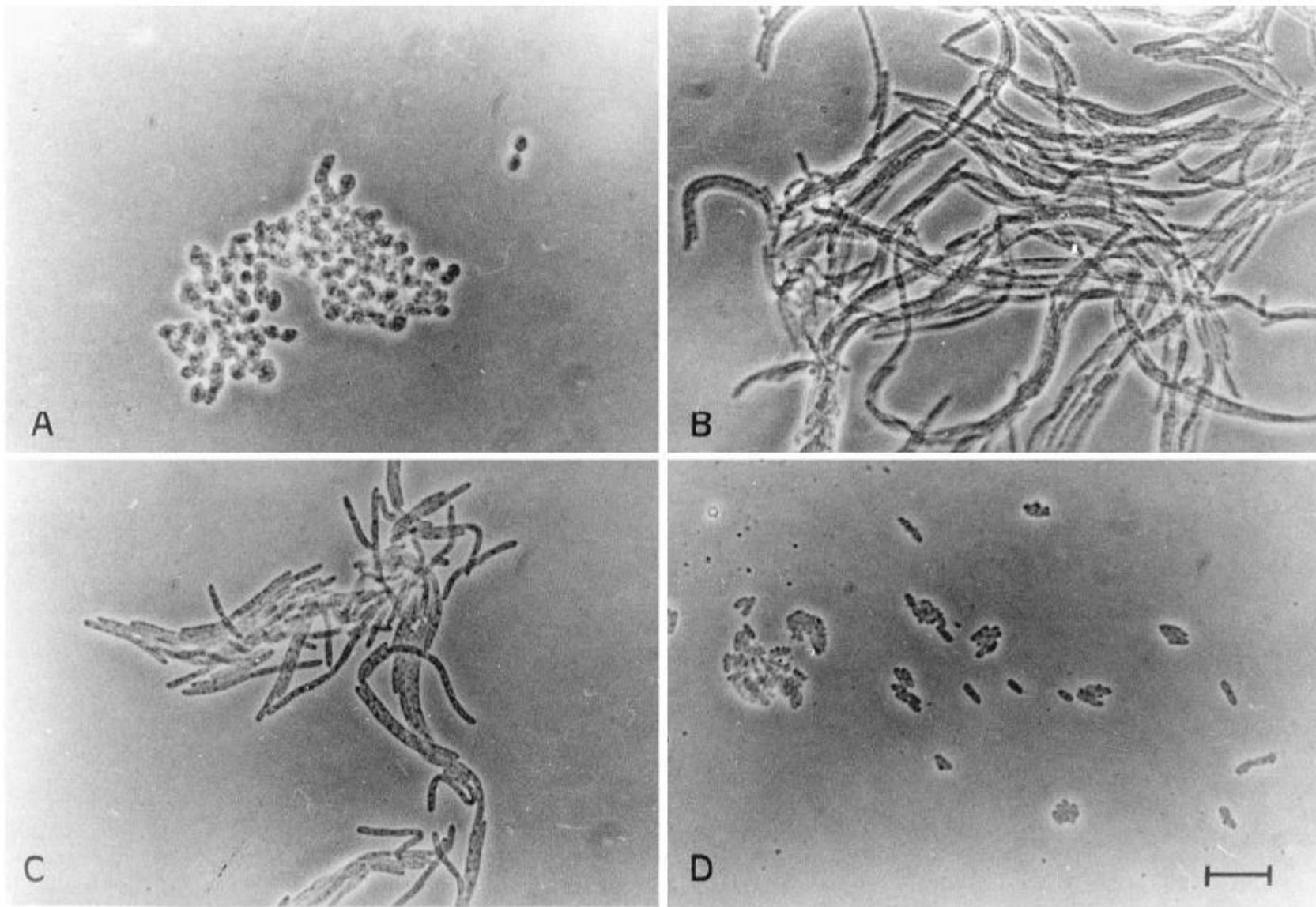


FIG. 2. Phase-contrast micrographs of *Y. pestis* cells incubated with β -lactam antibiotics. Exponential-phase cells were grown at 28°C in the presence of amdinocillin at 1 μ g/ml (A), furazlocillin at 0.1 μ g/ml (B), cephalixin at 1 μ g/ml (C), and no antibiotics (D). The bar represents 10 μ m.

Glicopeptídeos (Vancomicina)

Vancomicina isolado de *Streptomyces orientalis*

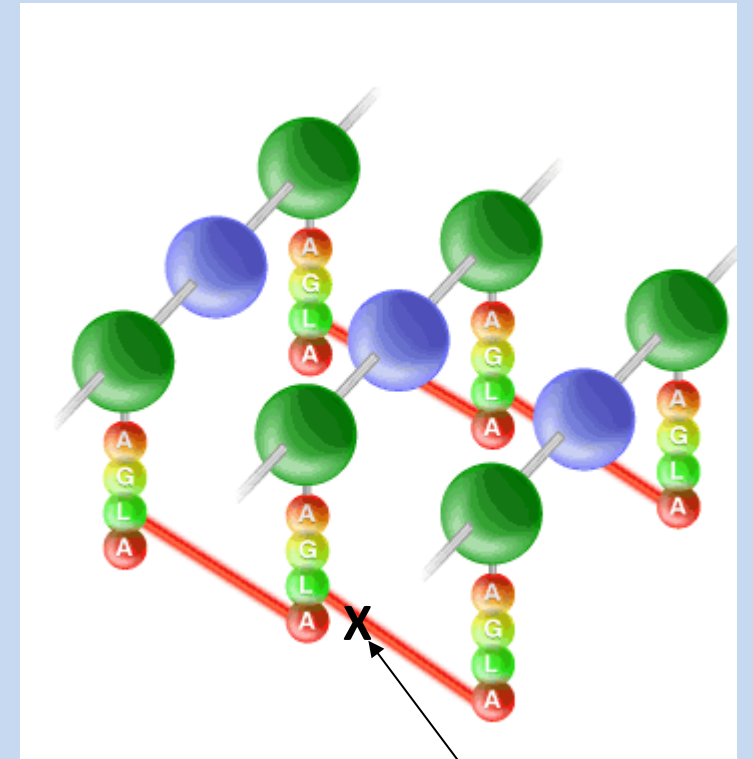
Ligam-se a Alanina da Cadeia peptídica → Interrompem 3ª etapa

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)



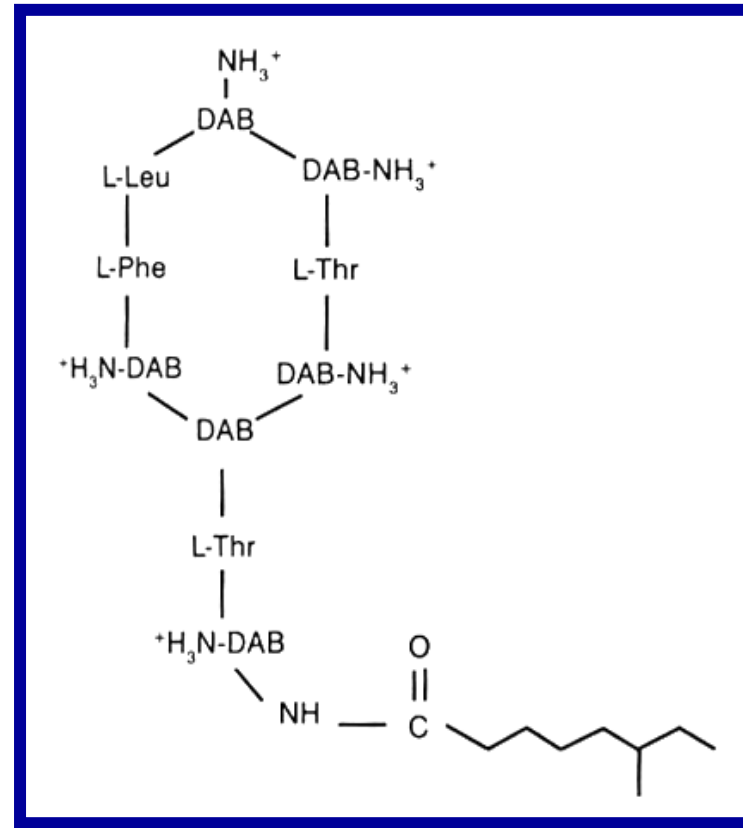
- N-acilmurâmico (NAM)

CLT - Cadeia lateral de tetrapeptídeo

Vancomicina

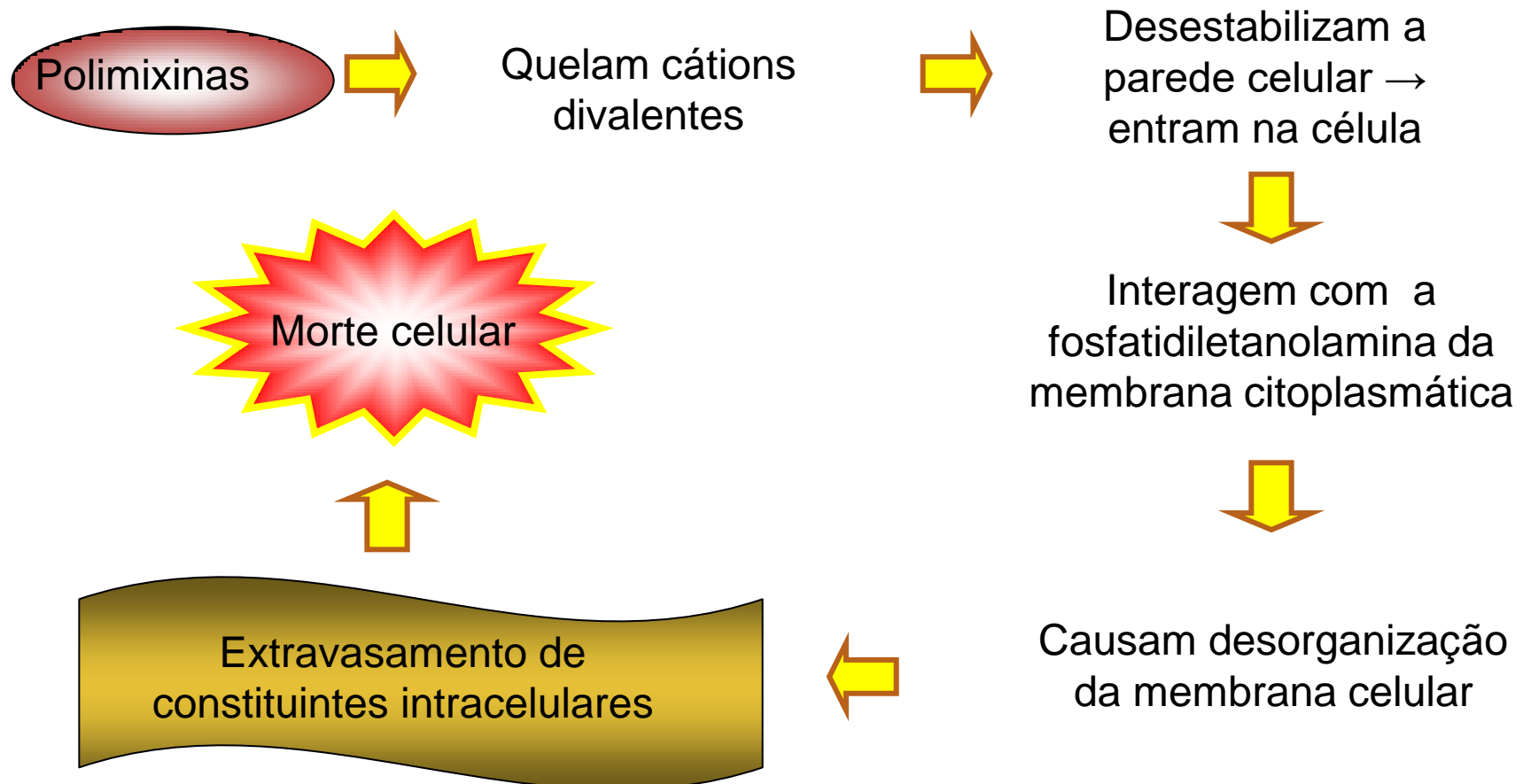
2. Alteração e lise da membrana citoplasmática

- Polimixina B

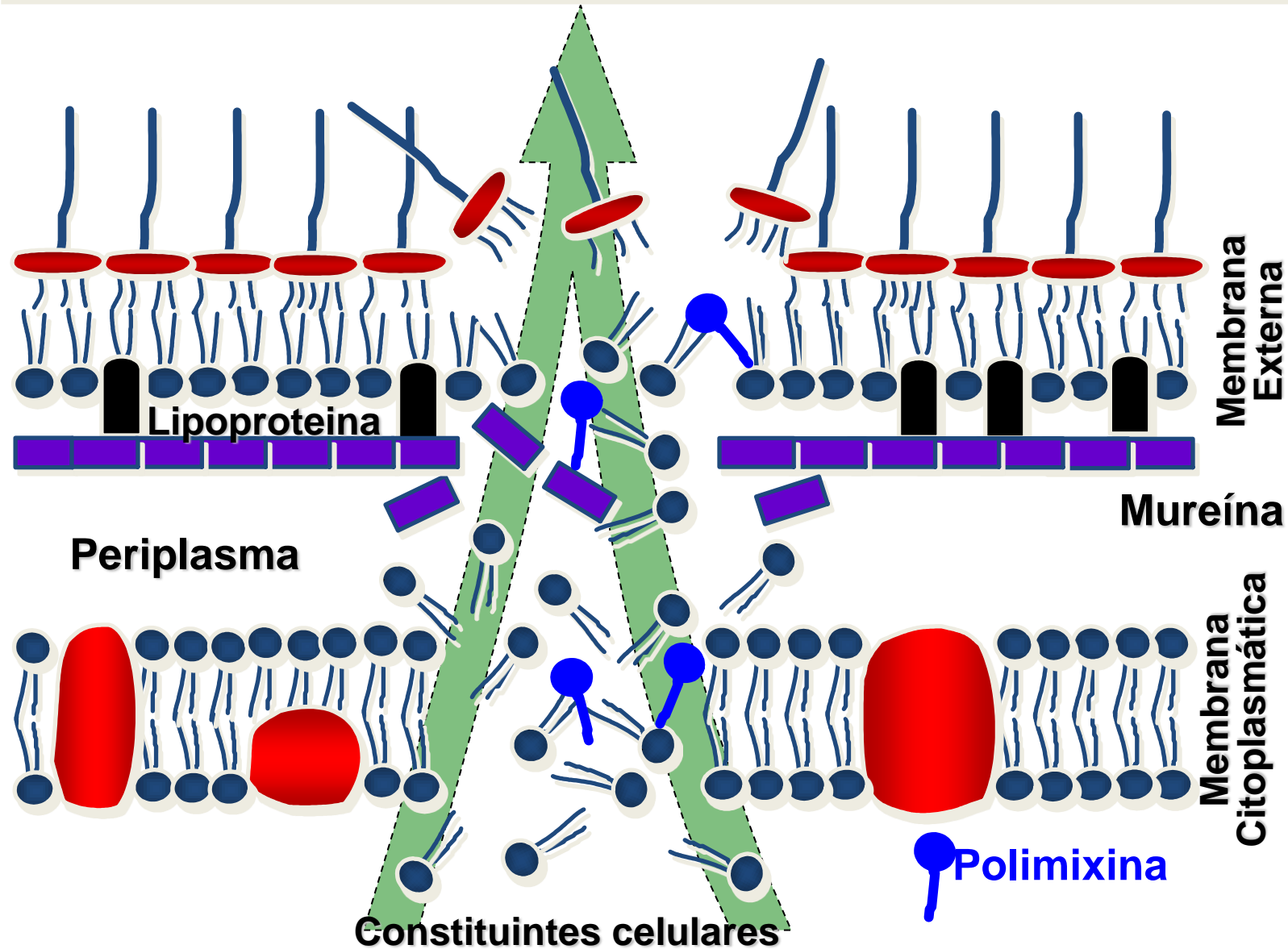


Estrutura da Polimixina B

Mecanismo de ação



Antibióticos que interferem na estrutura da membrana (polimixina B)



3. Inibição da síntese proteica

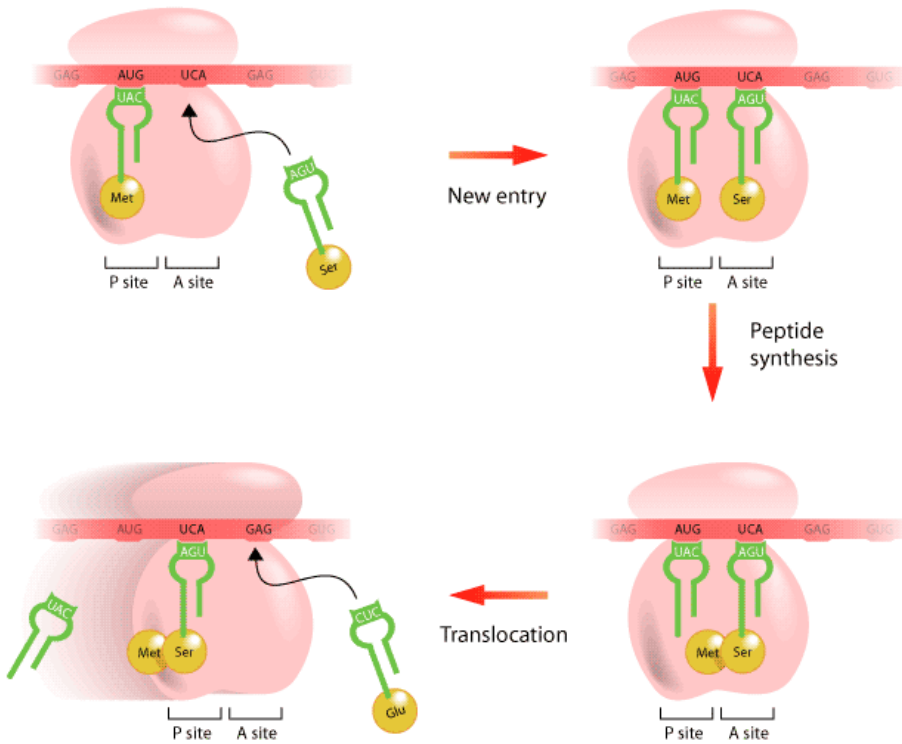
• Bloqueio na etapa de iniciação (30S)

- Aminoglicosídeos - erros na tradução
- Tetraciclina

a) Initiation



b) Elongation

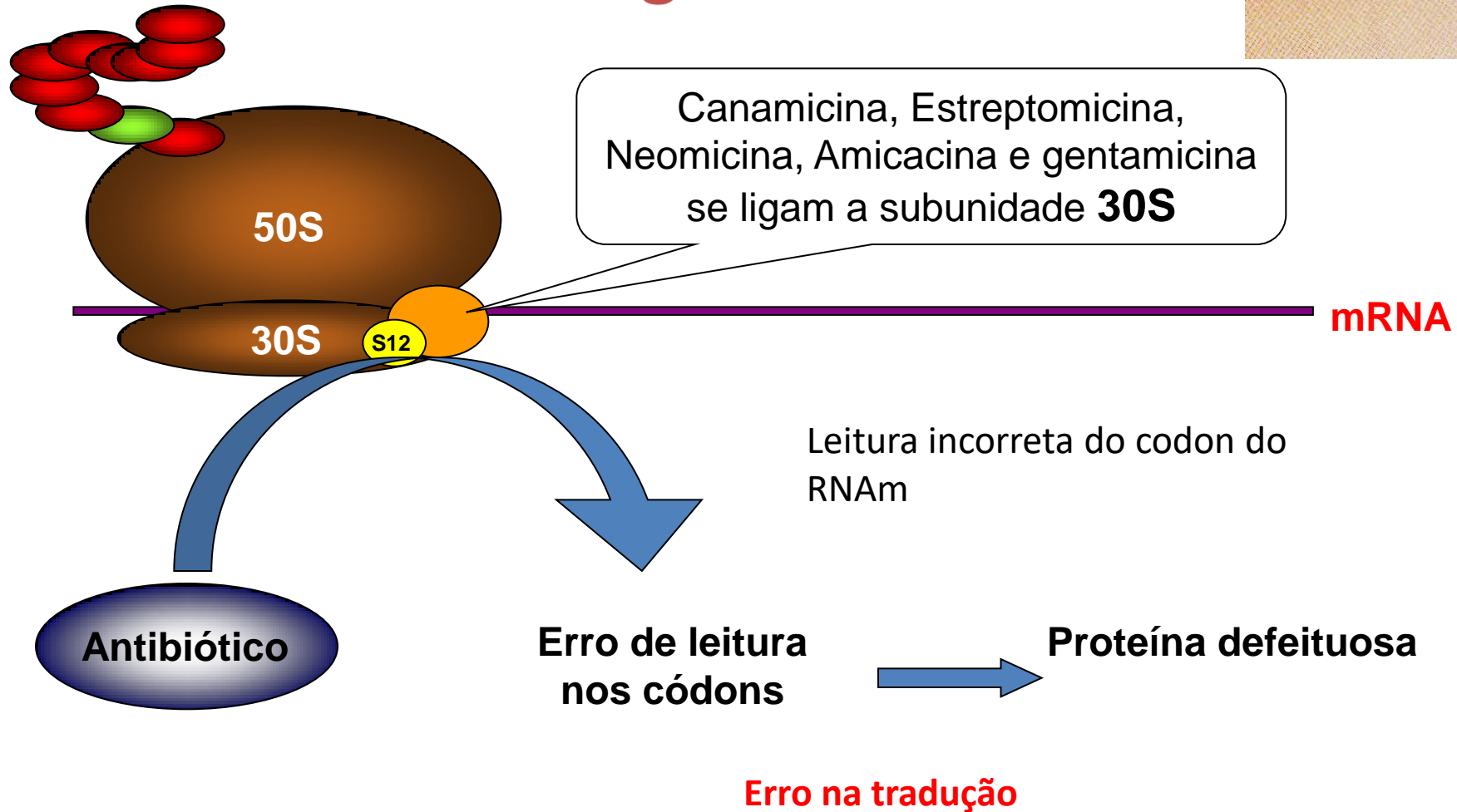
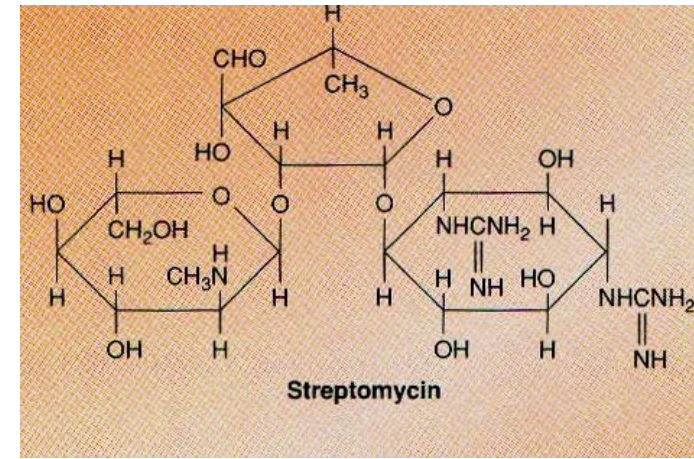


• Bloqueio na etapa de alongamento (50S)

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

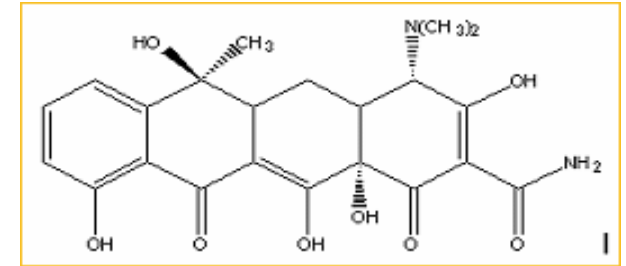
Mecanismo de ação

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
-

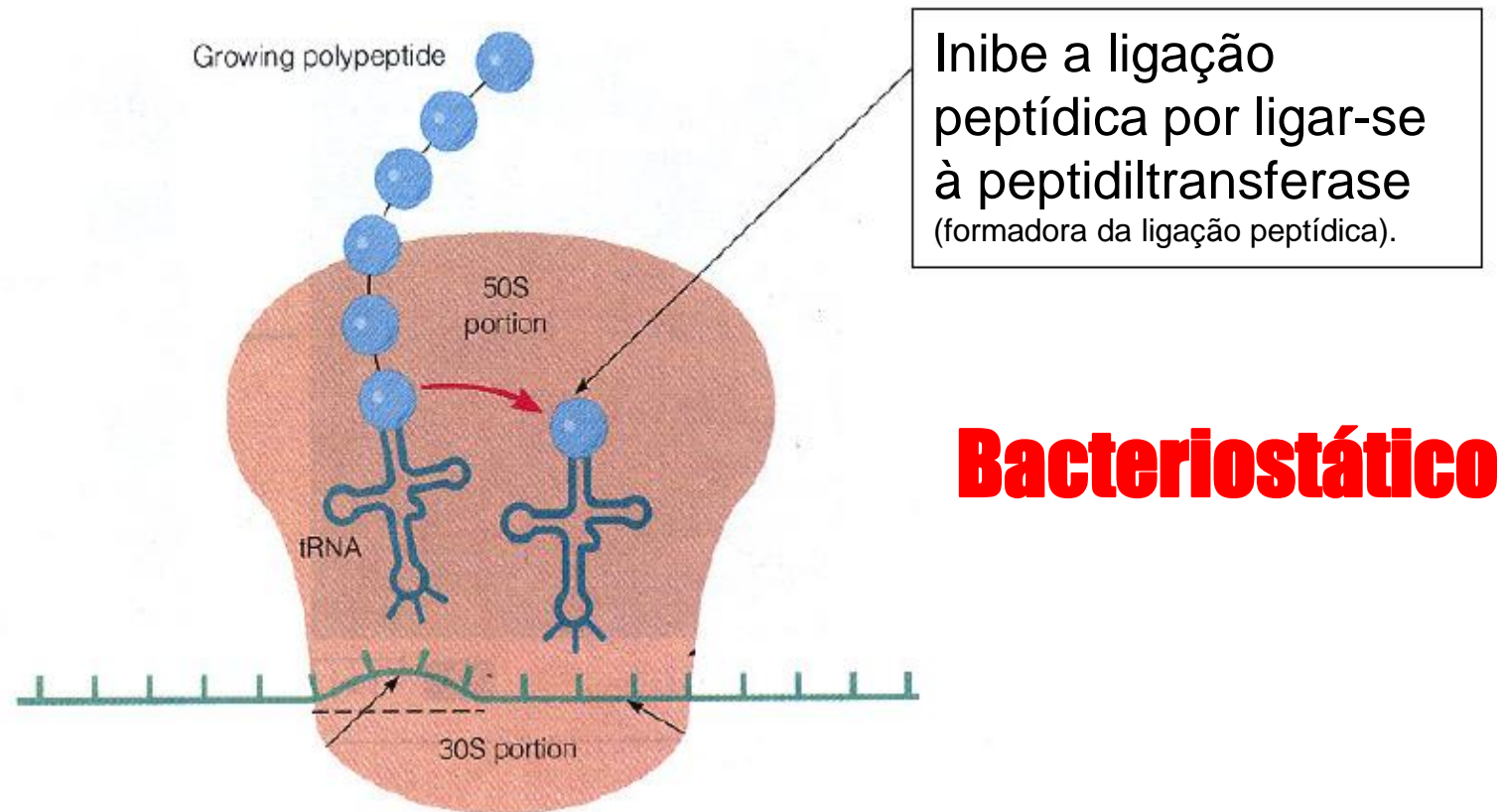


Manchas por tetraciclina

Cloranfenicol

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

Mecanismo de ação: Inibição da síntese protéica



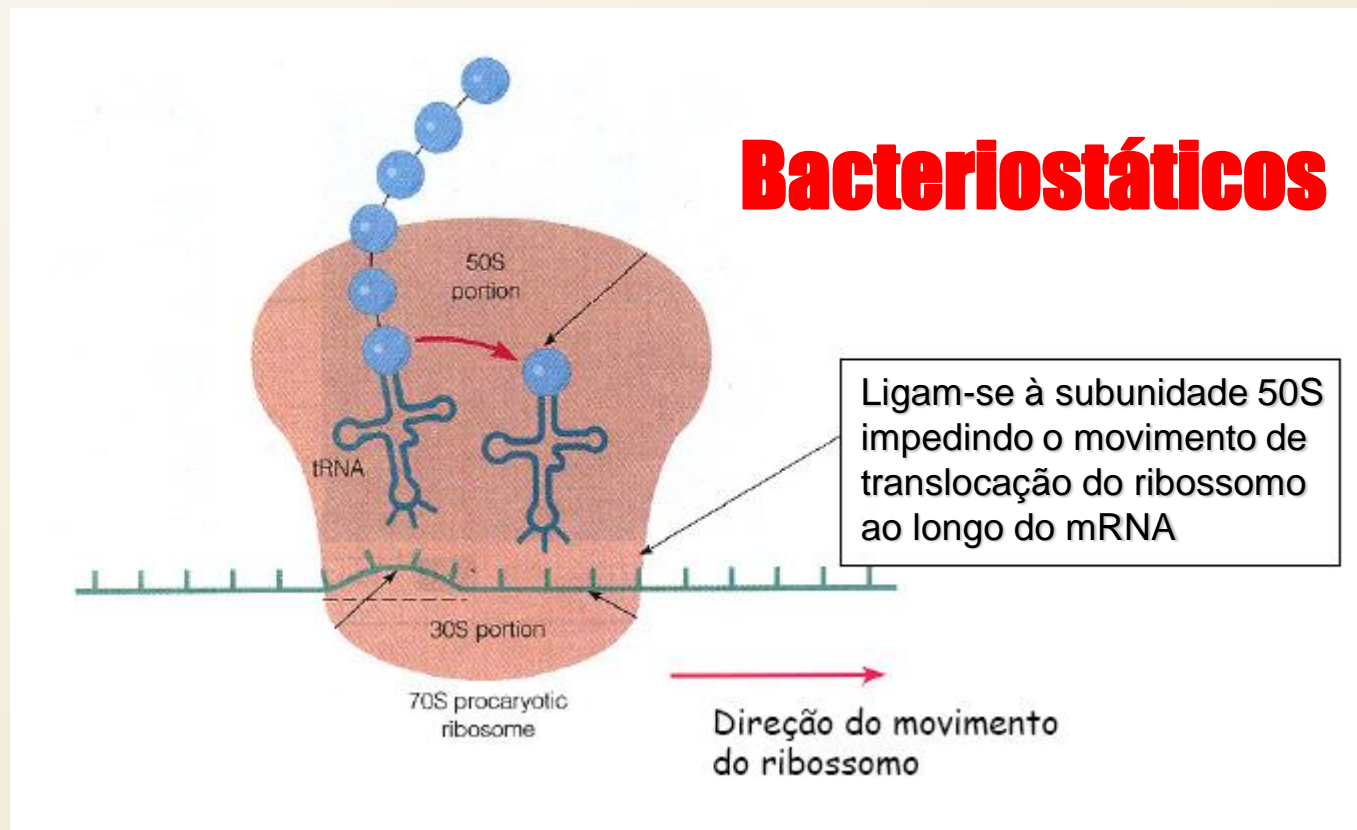
Macrolídeos

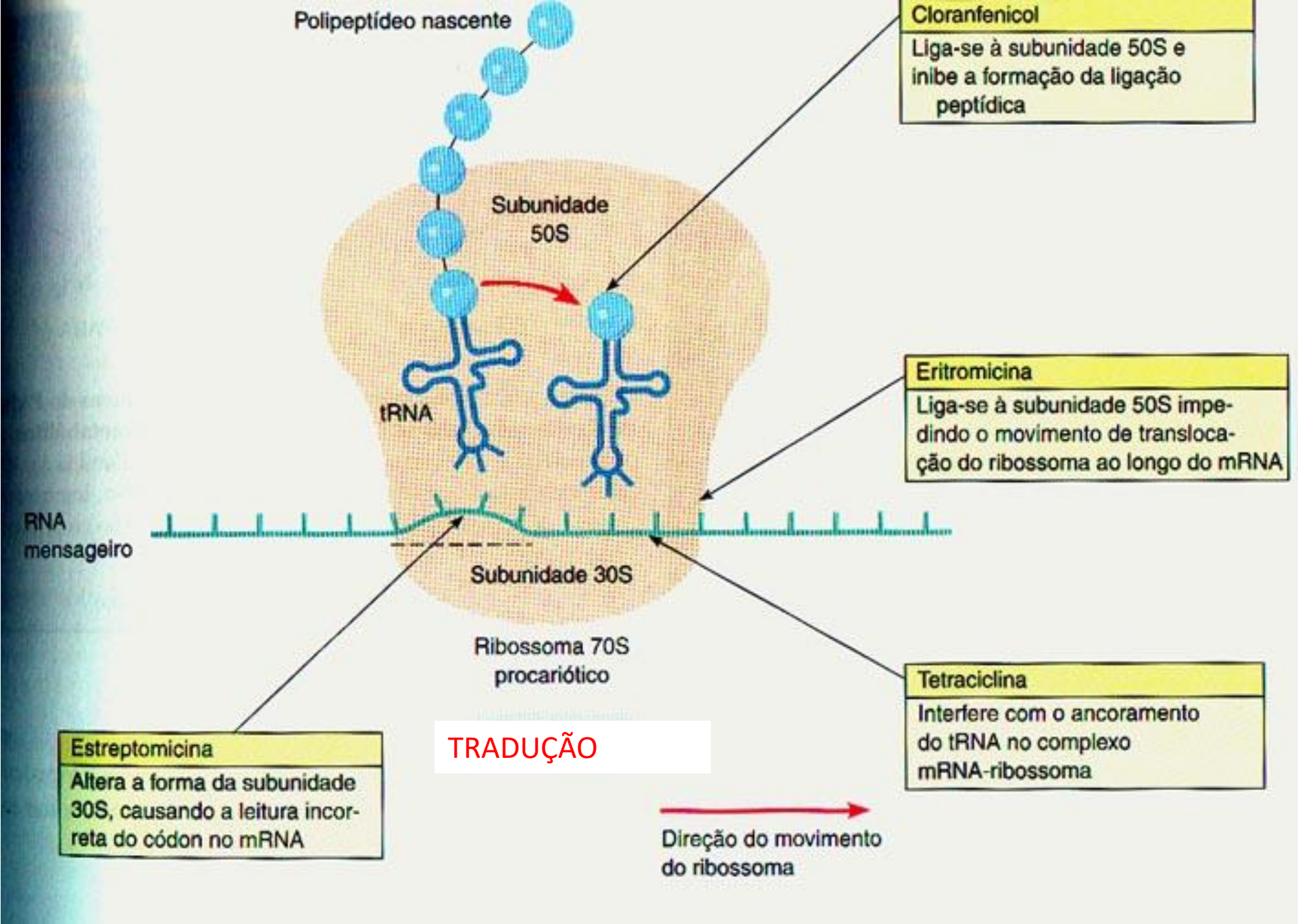
(Eritromicina, Azitromicina)



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

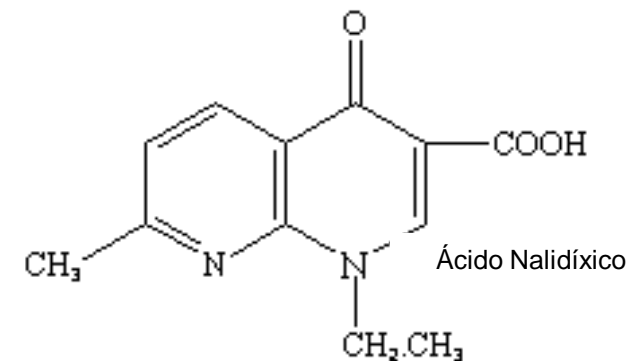
- **Sulfonamidas**:
 - Sulfazotrim.
- **Trimetoprim**.

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.

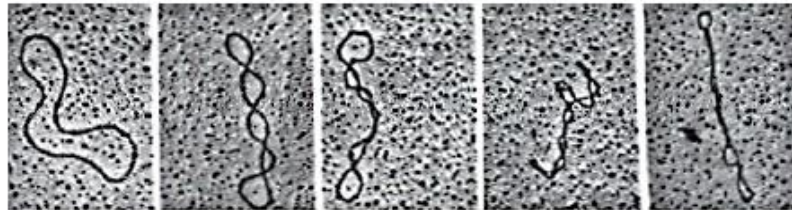


Quinolonas

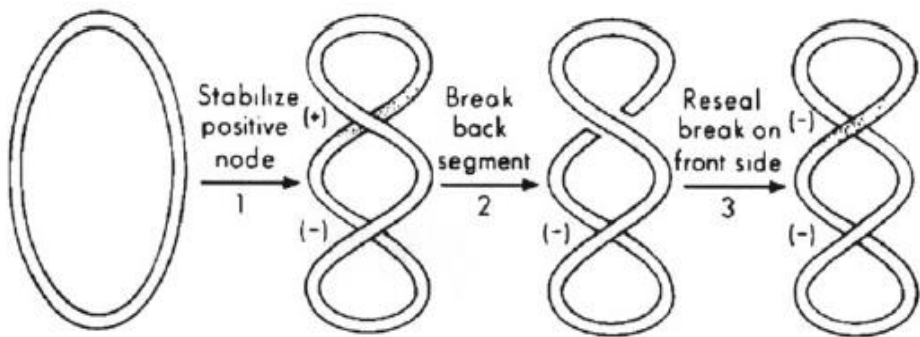
Bactericidas

São compostos sintéticos

Mecanismo de ação: Interferem com a síntese de DNA

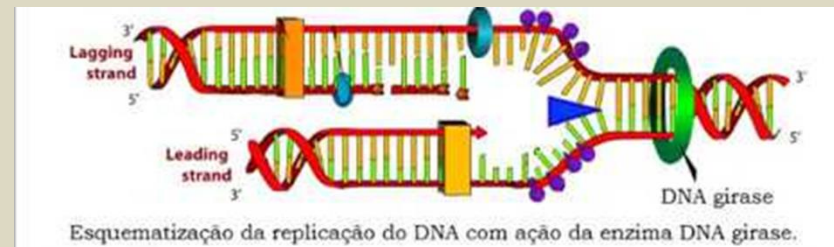


DNA girase



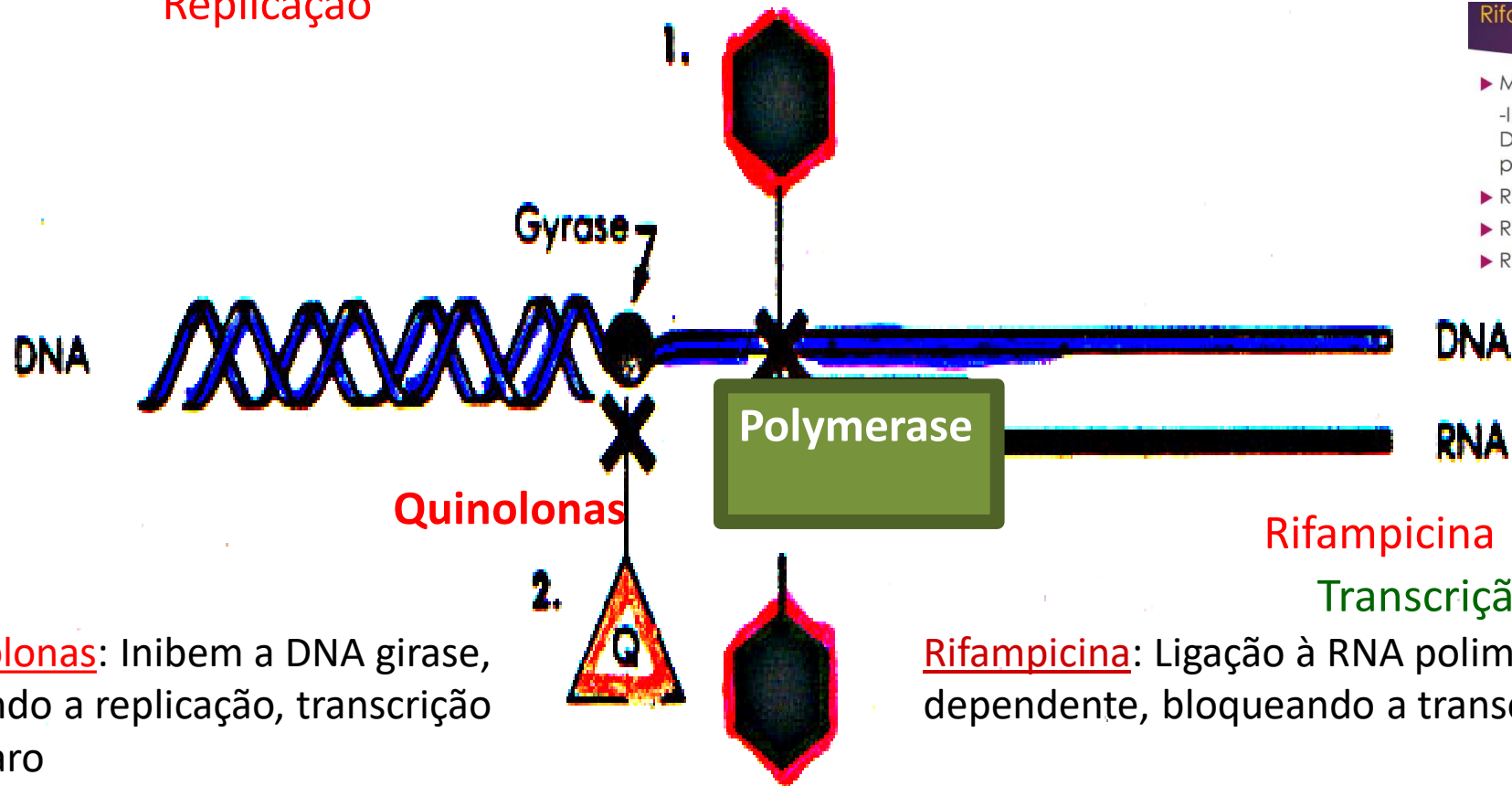
Inibem a ação da DNA girase

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

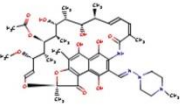


Quinolonas: Inibem a DNA girase, afetando a replicação, transcrição e reparo

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.

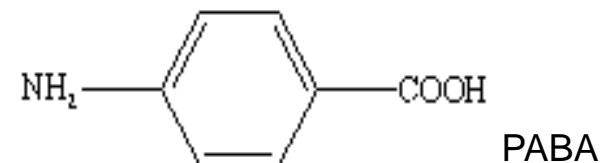
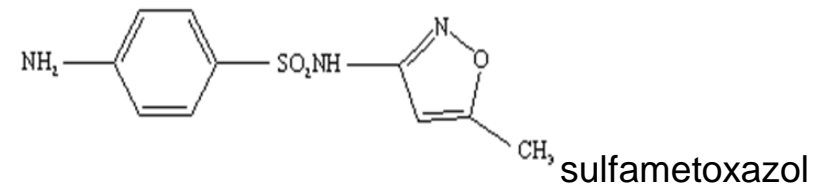
Sulfonamidas

Trimetoprim

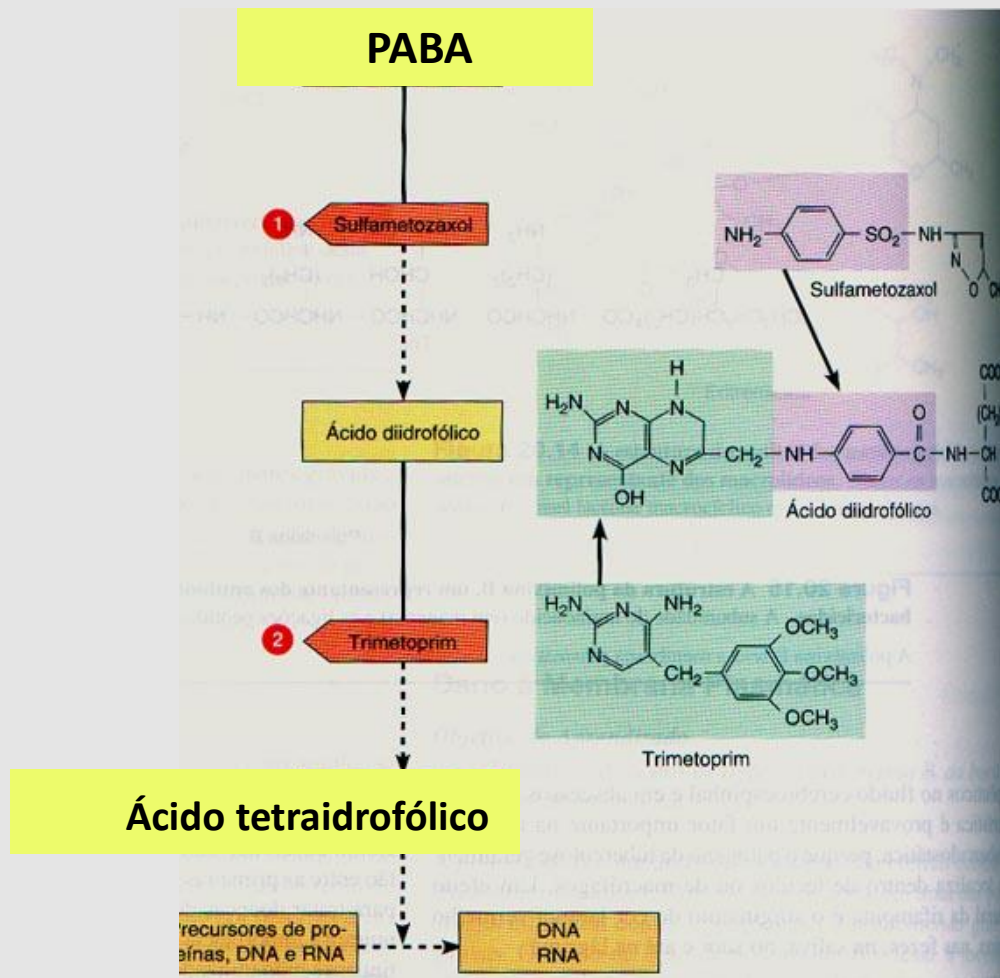


Ác. Tetrahydropteroico
sintetase

Dihidrofolato
redutase



Antibióticos que interferem com o metabolismo do ácido fólico



- 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 o Trimetoprim * SINERGISMO*
- **Importante:** quimioterápico administrado em associação do o Trimetoprim * SINERGISMO*

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 - (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

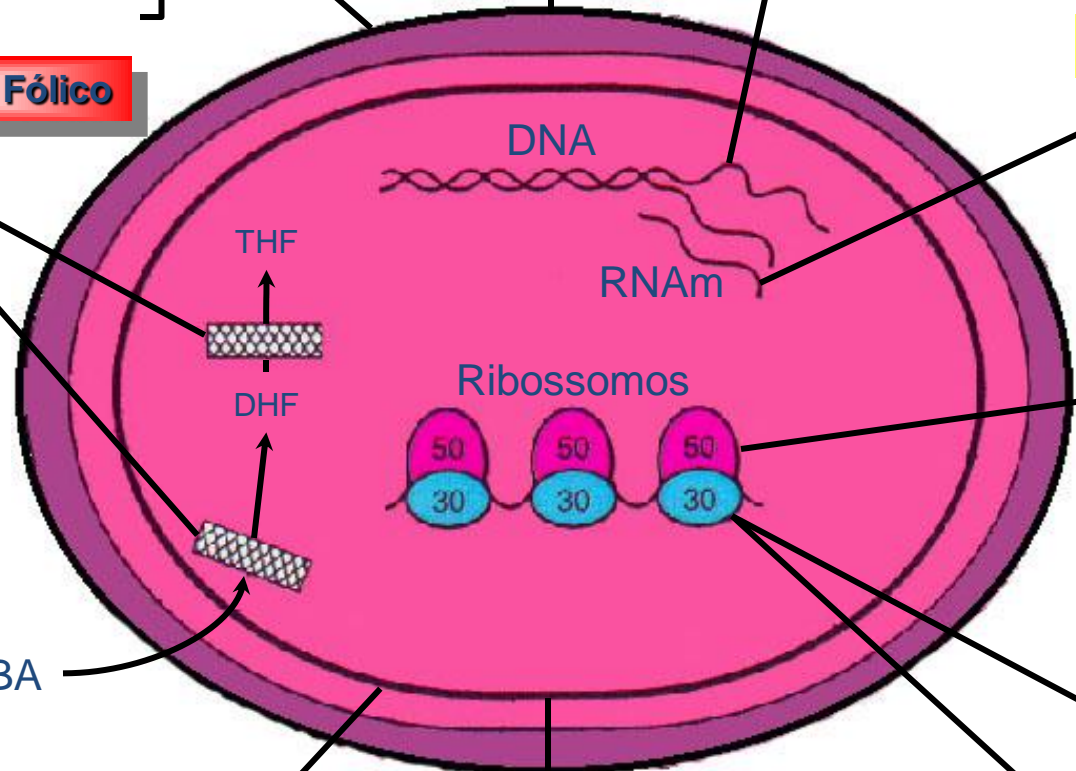
- ☞ Rifampicina

Síntese 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^a Edição