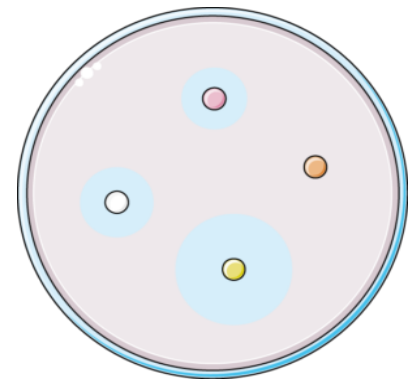
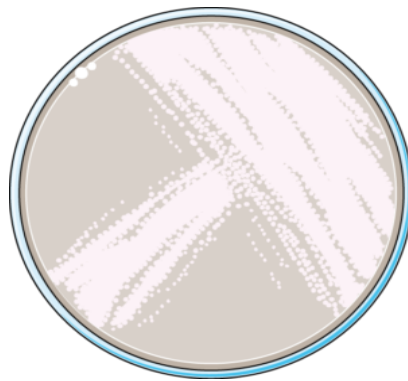
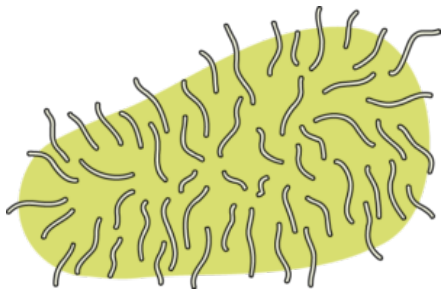


ANTIBACTERIANOS

Obstetrícia, 2022



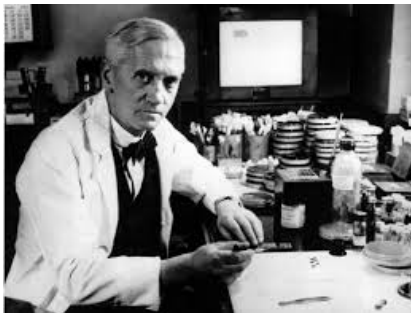
O início...



Papiro de Ebers: 1550 AC



1907: Erlich – Salvarsan (606)
Nobel em 1908 e clínica em 1910



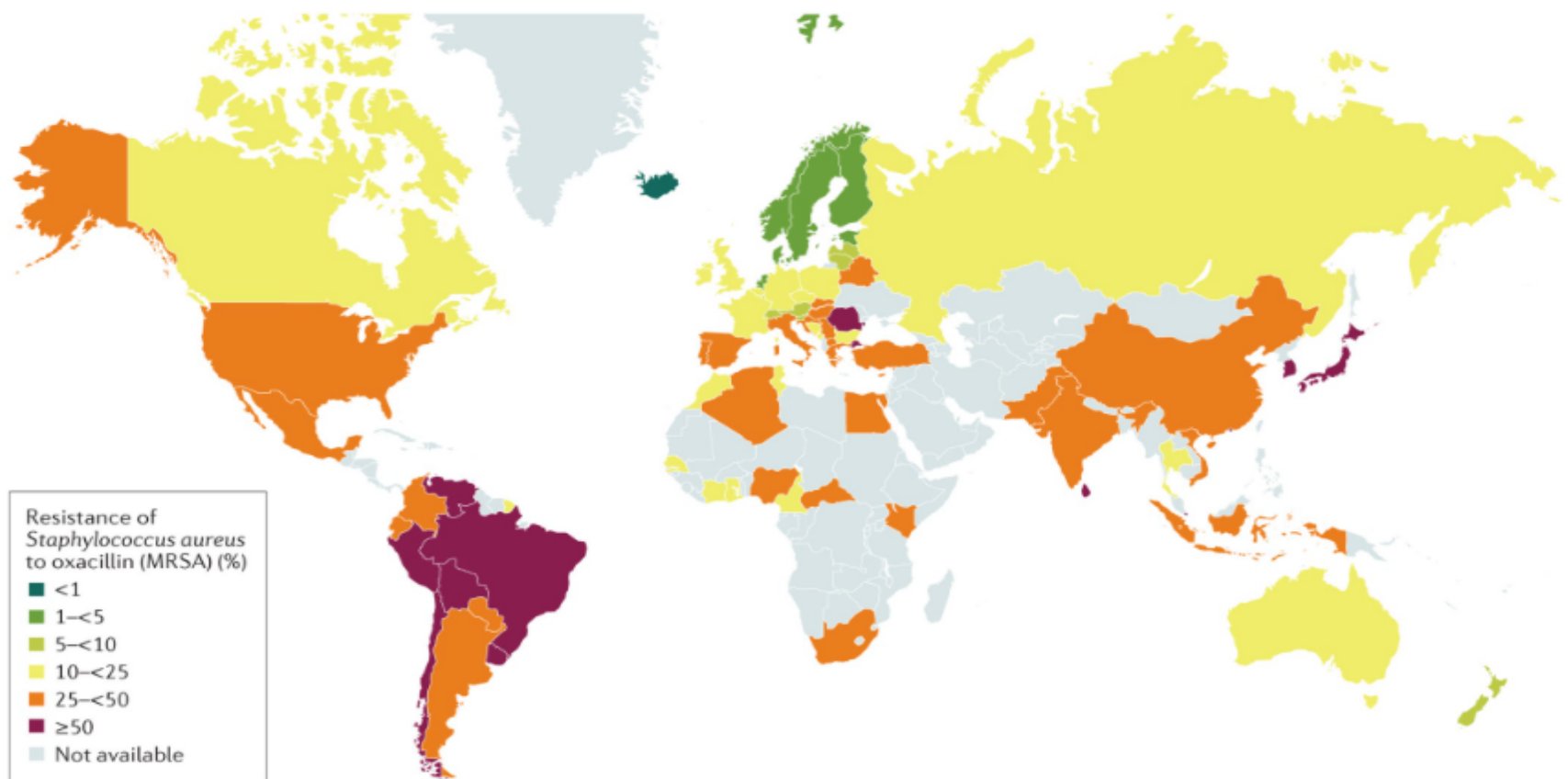
1928: Fleming- penicilina



Penicillium Notatum, Fleming's own photograph
of the original mould which produced penicillin
(courtesy of St. Mary's Hospital)



1935: Gerhardt Domagk –
nobel 1939
Prontosil



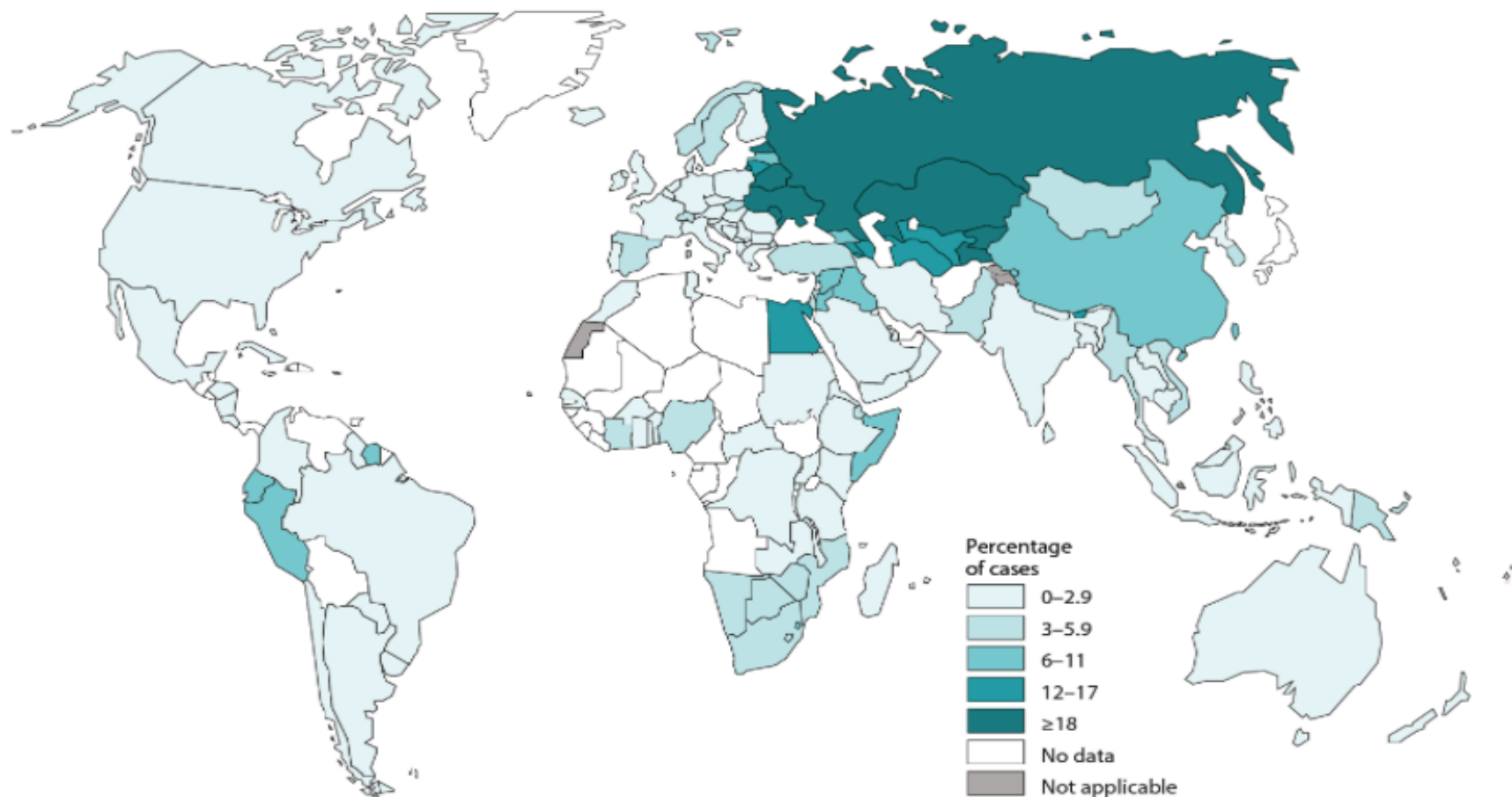
Nature Reviews | Disease Primers

The percentage of *Staphylococcus aureus* isolates that are resistant to oxacillin (that is, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) isolates) is shown. Data include aggregated resistance rates. Owing to differences in the scope of collections and

Fonte: Lee et al., Nature Reviews Disease Primers volume, 2018

Uma alta porcentagem de infecções hospitalares é causada por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)

Percentage of new TB cases with MDR/RR-TB*



* MDR = multidrug-resistant ; RR= rifampicin-resistant
MDR/RR-TB = RR-TB cases including MDR-TB cases

Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries. Data cover the period 2002–2018.

- Cepas de tuberculose resistentes à rifampicina (MDR-TB) requerem tratamento muito mais longos e menos efetivos – 630.000 casos de MDR-TB (entre 12 milhões de TB) no mundo.

TABLE 1

History of introduction of new classes of antibiotics

Year introduced	Class of drug
1935	Sulphonamides
1941	Penicillins
1944	Aminoglycosides
1945	Cephalosporins
1949	Chloramphenicol
1950	Tetracyclines
1952	Macrolides/lincosamides/streptogramins
1956	Glycopeptides
1957	Rifamycins
1959	Nitroimidazoles
1962	Quinolones
1968	Trimethoprim
2000	Oxazolidinones
2003	Lipopeptides

Produtos naturais

Antibióticos

Dominante na
época de ouro

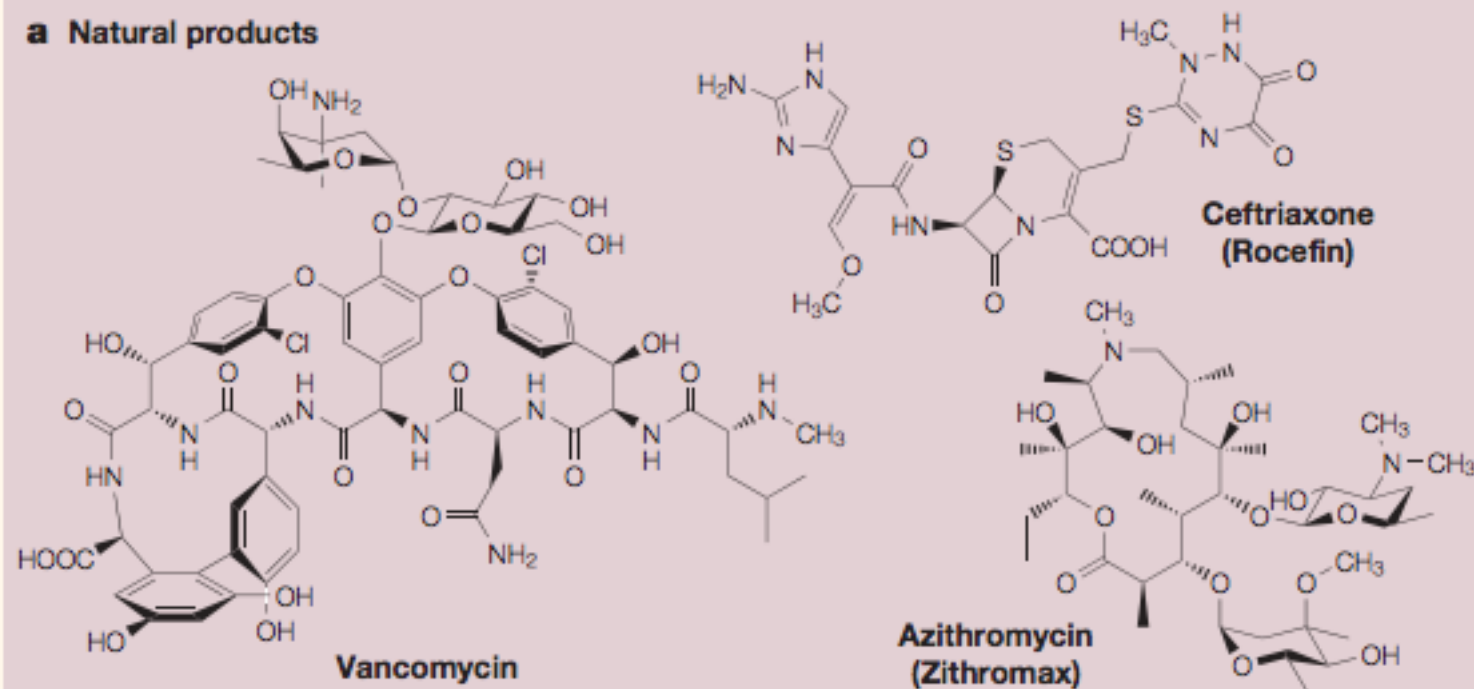
Moléculas
complexas

Química sintética

Modificações
moleculares

Novas moléculas
com base em alvos
ou estruturas
naturais

a Natural products



b Synthetic products

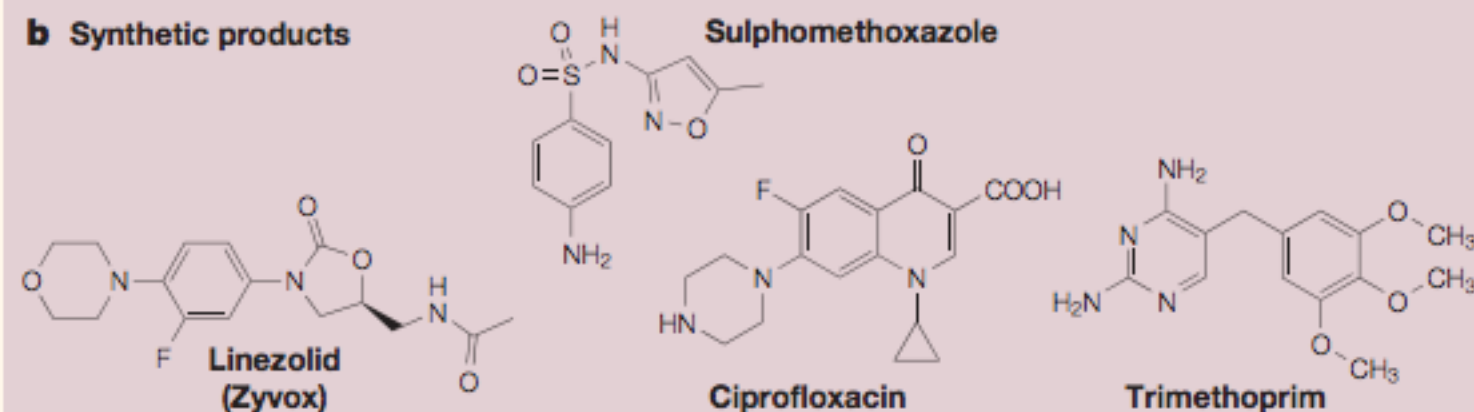


Figure 1 | **Structures of naturally and synthetically derived antibiotics.** Antibiotic trade names are indicated in parentheses.

“SNAPSHOT”

- Medicamentos muito prescritos
 - Tratamento
 - Profilaxia - casos muito específico), como em pacientes imunossuprimidos submetidos a transplantes, gestantes durante pandemia H1N1 para a profilaxia de pneumonias.
- **Bacteriostáticos**
 - Interferem em cascatas necessárias para o processo de crescimento ou replicação, mas não à sobrevivência
 - Ex: eritromicina
- **Bactericidas**
 - Morte do microrganismo
 - Ex: penicilina, cefalosporina

Objetivos do tratamento



Condições mais comuns que requerem antibacterianos durante a gestação

American Academy of Pediatrics, American Academy of Gynecology, FDA

- Infecções do trato urinário (incluindo pielonefrite)
 - Doenças sexualmente transmissíveis não tratadas
 - Doenças do trato respiratório
 - Grupo StrepB⁺
-
- Antibióticos equivalem a 80% das prescrições
 - 20-25% das mulheres utilizam

Table 1. Food and Drug Administration Pregnancy Category Ratings with Required Package Labeling Statements Prior to June 2015¹⁴

Pregnancy Category Rating	Level of Evidence	Accompanying Text Labeling Requirement
A	<u>No risk in human studies; Adequate and well-controlled human studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters)</u>	None
B	<u>No risk in other studies; Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women</u>	Nevertheless, because the studies in humans cannot rule out the possibility of harm, [name of drug] should be used during pregnancy only if clearly needed
C	<u>Risk not ruled out; Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks</u>	[Name of drug] should be given to a pregnant woman only if clearly needed
D	<u>Positive evidence of risk; There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks</u>	If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus
X	<u>Contraindicated in pregnancy; Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits</u>	[Name of drug] is contraindicated in women who are or may become pregnant. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus

Classificação de acordo com o mecanismo de ação

Inibição da síntese da parede celular

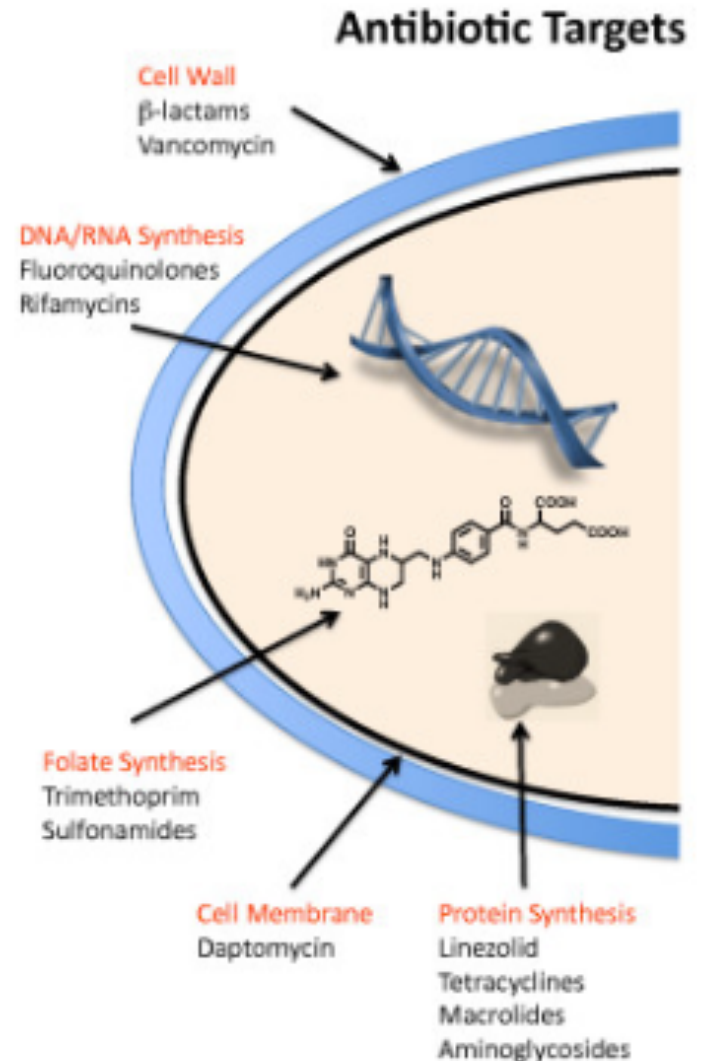
Alteração na permeabilidade da membrana citoplasmática

Alteração do metabolismo (ácido fólico)

Inibição ou alteração da síntese protéica

Alteração da síntese de ácidos nucléicos

Alteração do equilíbrio redox e danos ao DNA



- Mecanismo de ação
- Resistência
- Efeitos adversos
- Fatos adicionais (detalhes)
- Farmacocinética

1- Inibição da síntese da parede celular

2- Inibição ou alteração da síntese protéica

3- Alteração do equilíbrio redox e danos ao DNA

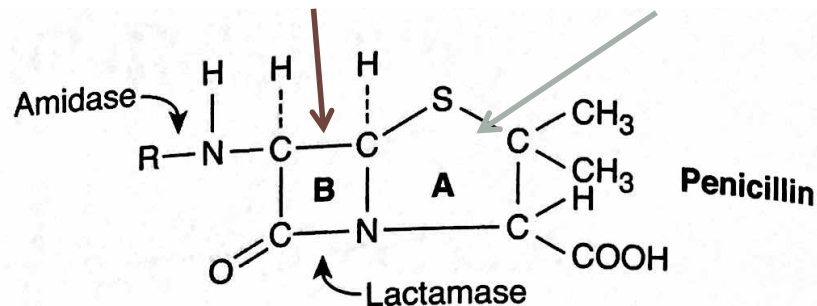
4- Alteração do metabolismo de ácido fólico -
sulfonamidas

1- Inibição da síntese da parede celular

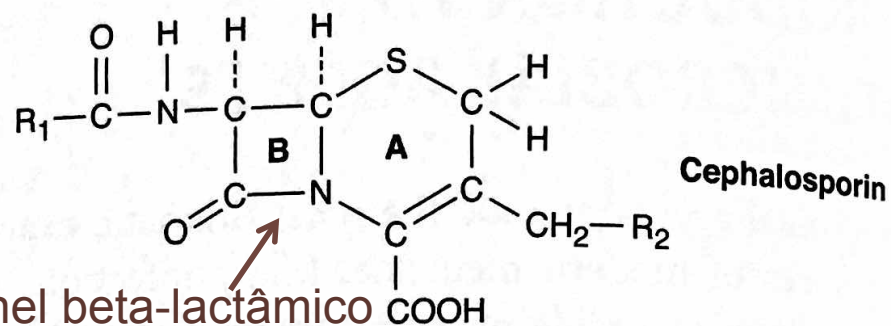
- β -lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas)
- Glicopeptídeos (vancomicina e avoparcina)

Anel beta-lactâmico

Anel tiazolidina

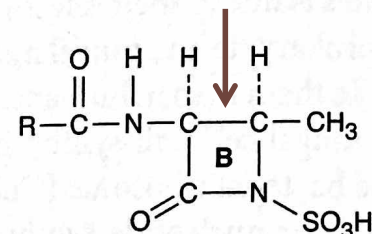


Substituted 6-aminopenicillanic acid



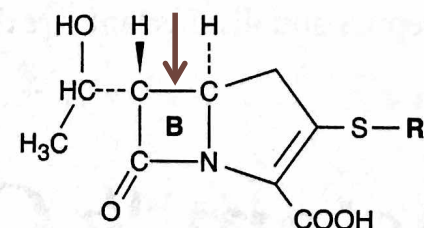
Substituted 7-aminocephalosporanic acid

Anel beta-lactâmico



Substituted 3-amino-4-methylmonobactamic acid (aztreonam)

Anel beta-lactâmico



Substituted 3-hydroxyethylcarbapenemic acid (imipenem)

FIGURE 43-1 Core structures of four β -lactam antibiotic families. The ring marked B in each structure is the β -lactam ring. The penicillins are susceptible to bacterial metabolism and inactivation by amidases and lactamases at the points shown. Note that the carbapenems have a different stereochemical configuration in the lactam ring that apparently imparts resistance to β lactamases. Substituents for the penicillin and cephalosporin families are shown in Figures 43-2 and 43-6, respectively.



Florey, Chain e Abraham:
atividade antibacteriana em
ratos e estudos clínicos

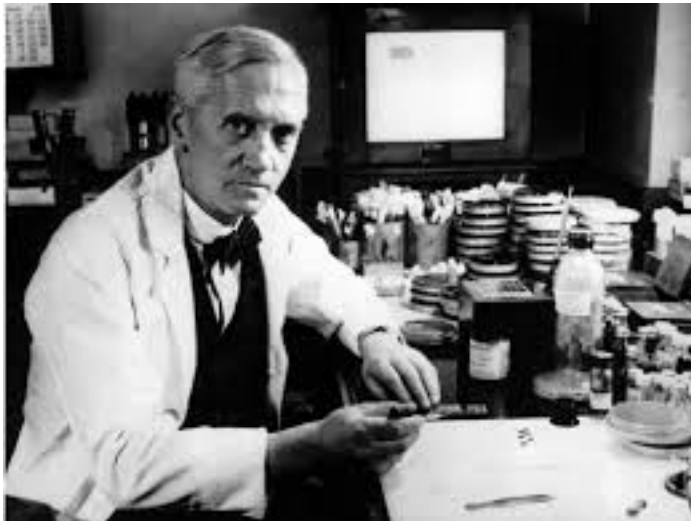
Programa americano: 100 milhões
de unidades de penicilina

1942

1928

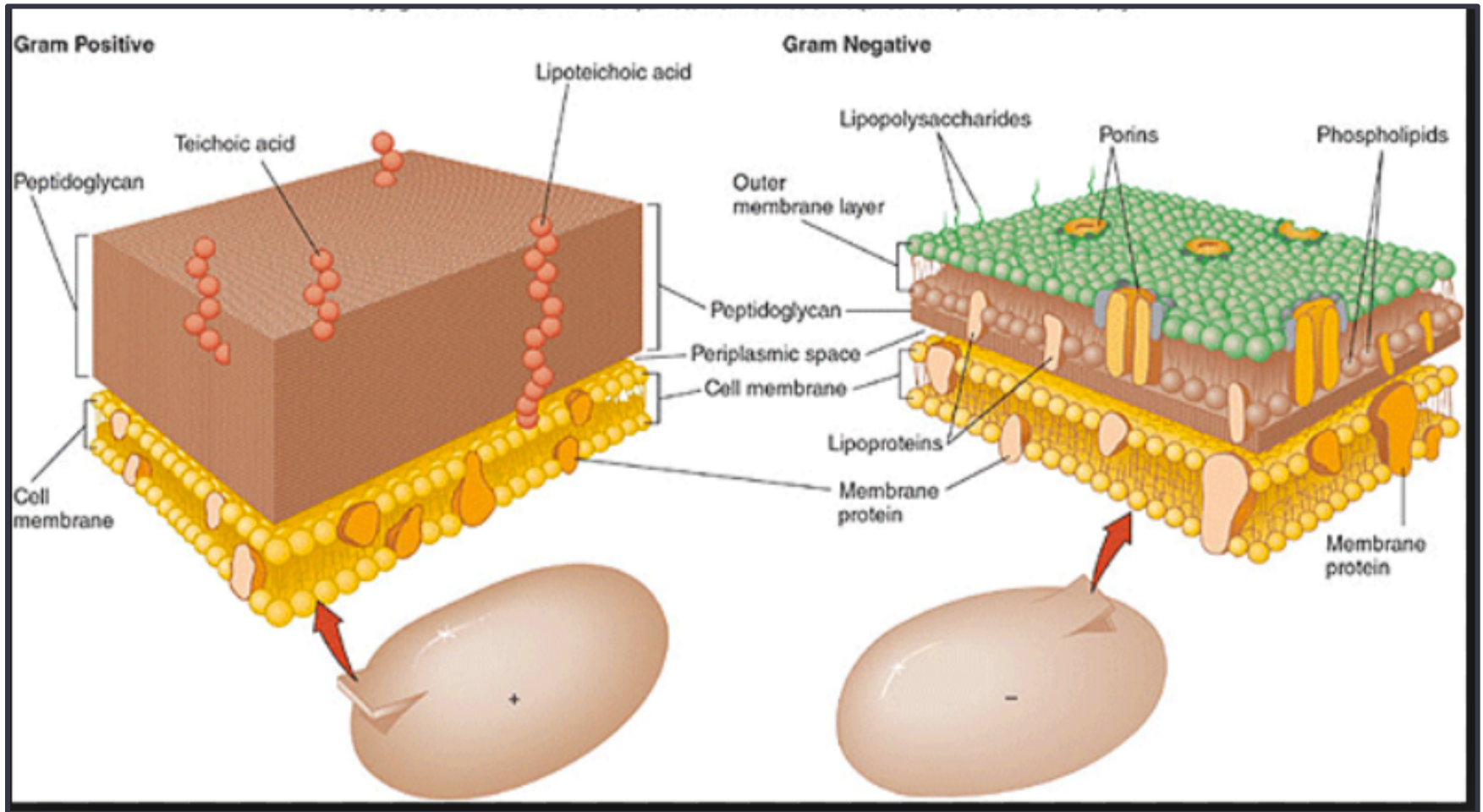
1940 1941

100L – 1 paciente/24 h



*Penicillium Notatum. Fleming's own photograph
of the original mould which produced penicillin
(courtesy of St. Mary's Hospital)*

Diferenças entre Gram + e Gram -



Sem reticulação



Com reticulação

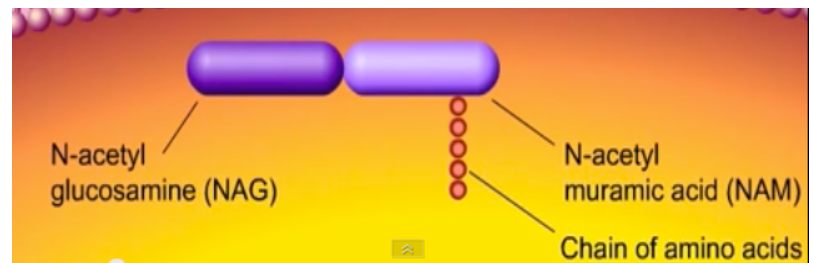
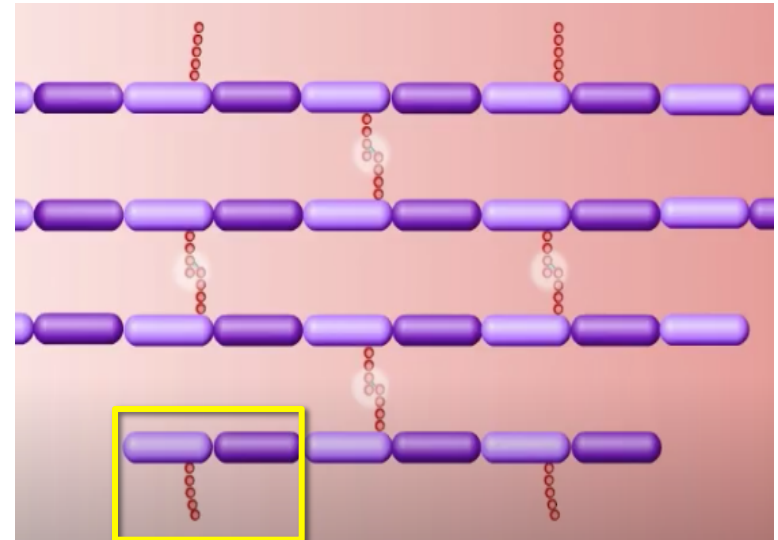


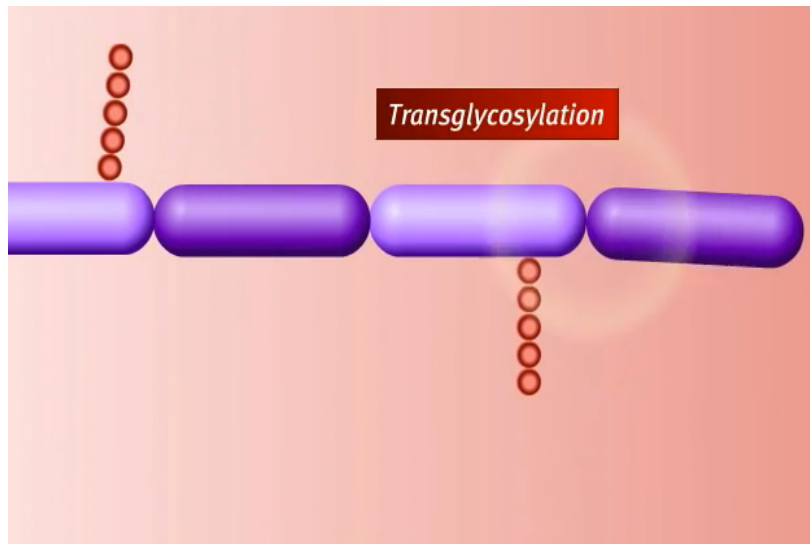
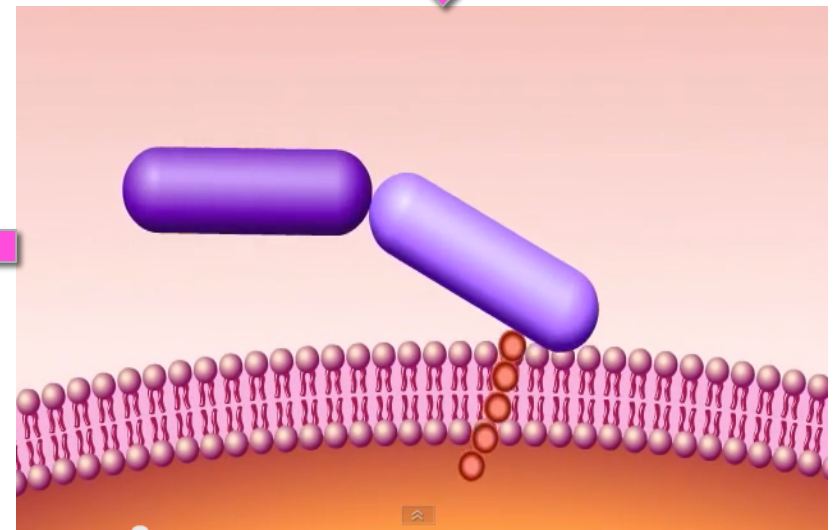
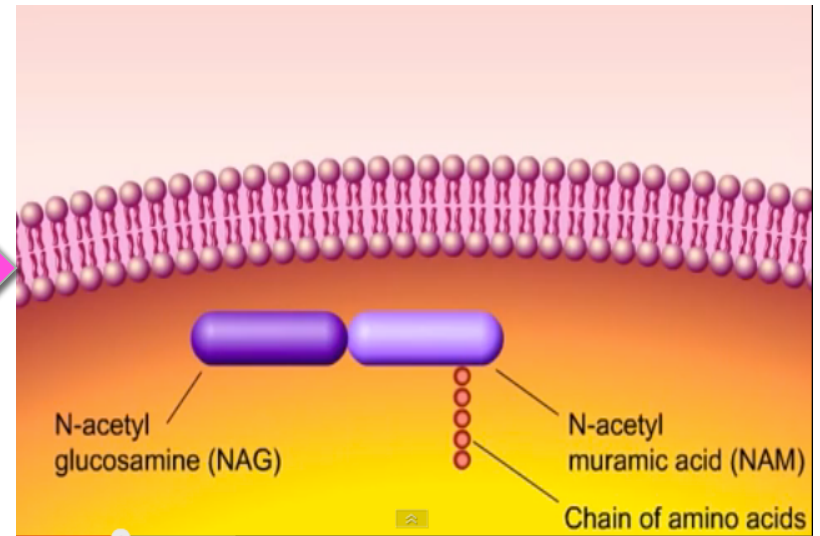
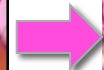
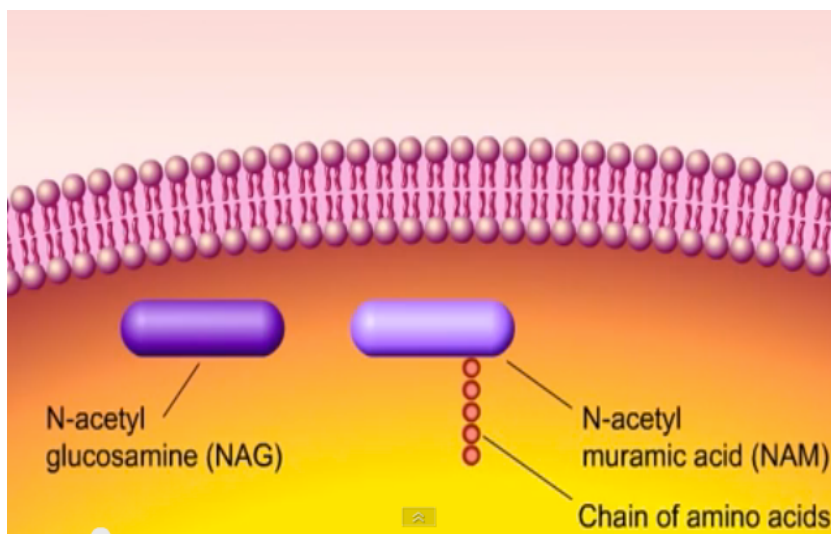
Peptidoglicano:

- Polímero
- Unidades de dissacarídeos

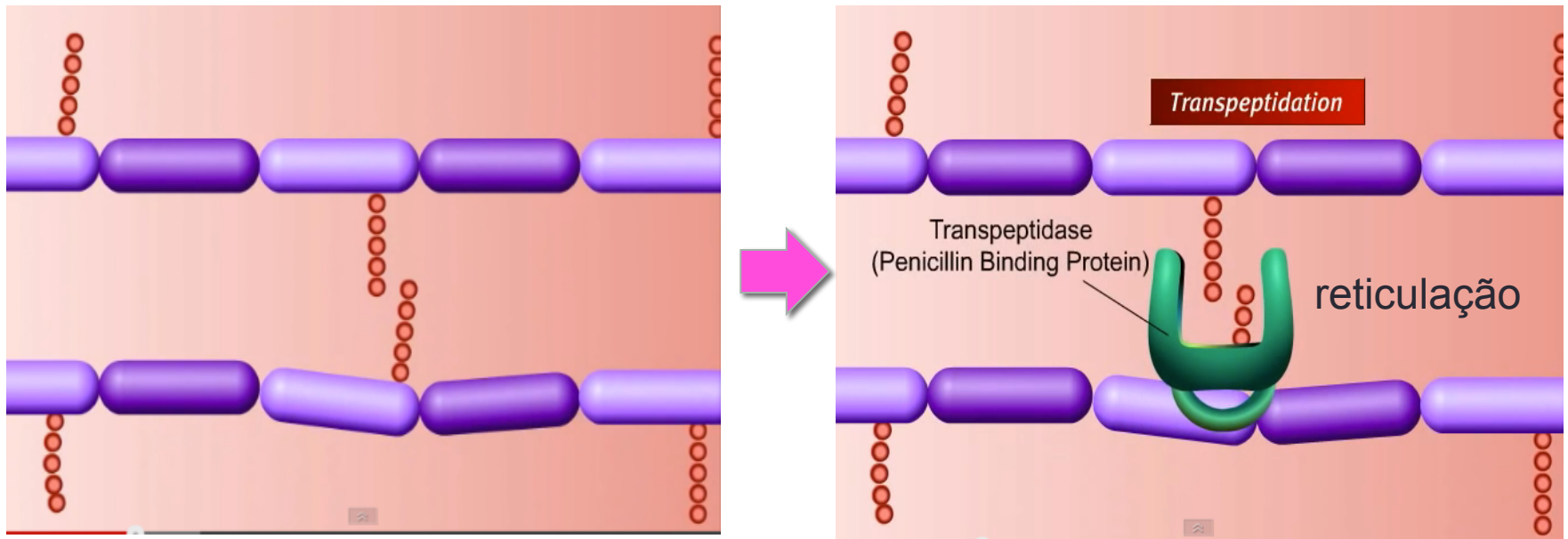
NAM: Ác. N-acetilmurâmico
cadeias peptídeicas laterais

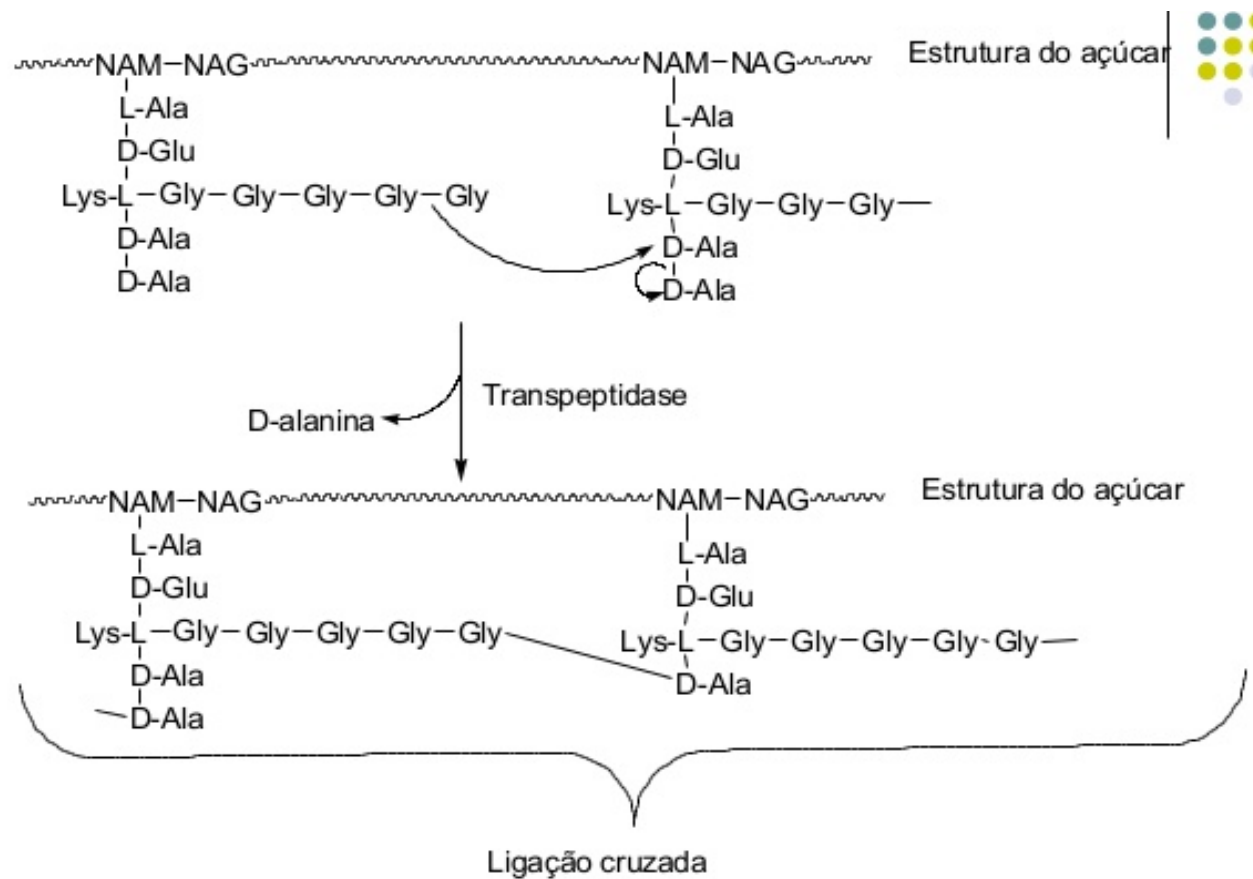
NAG: N-acetilglicosamina



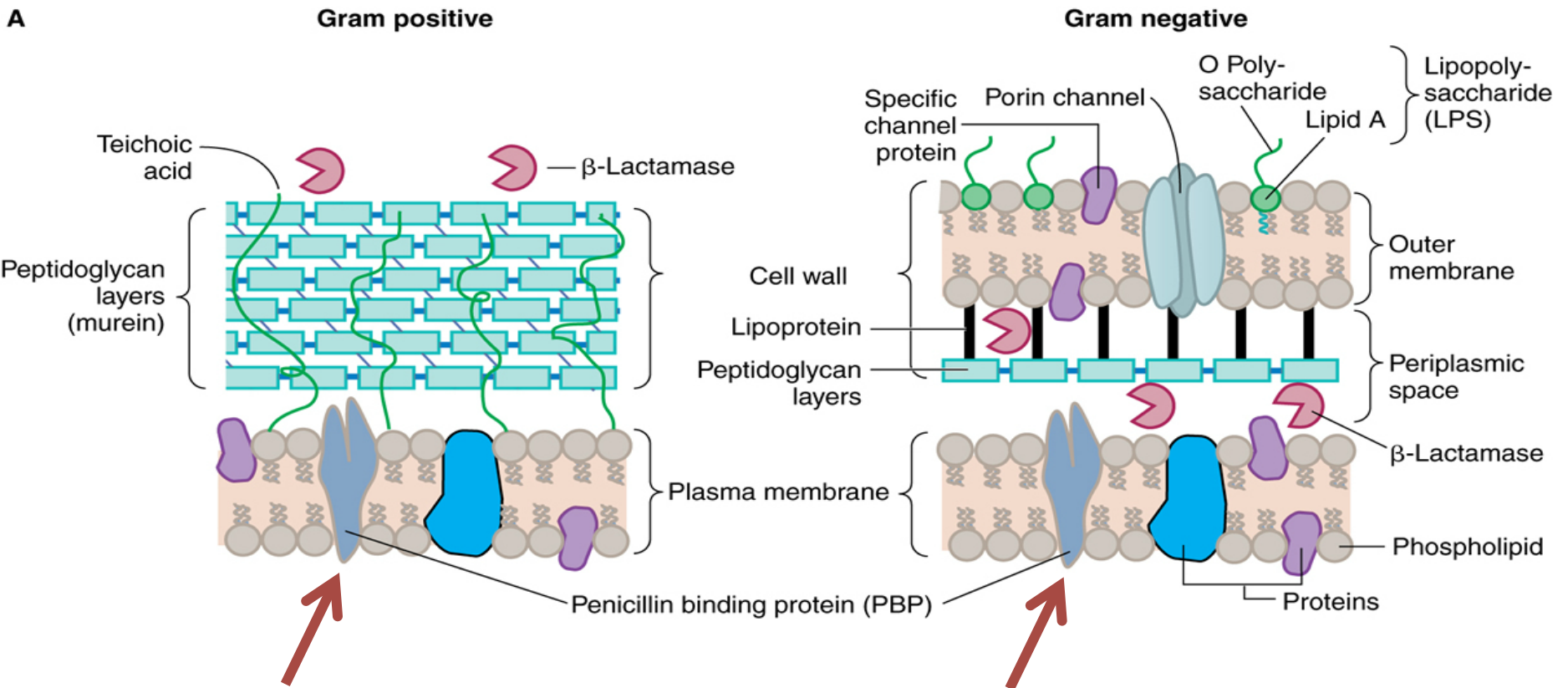


Transglycosylation





A



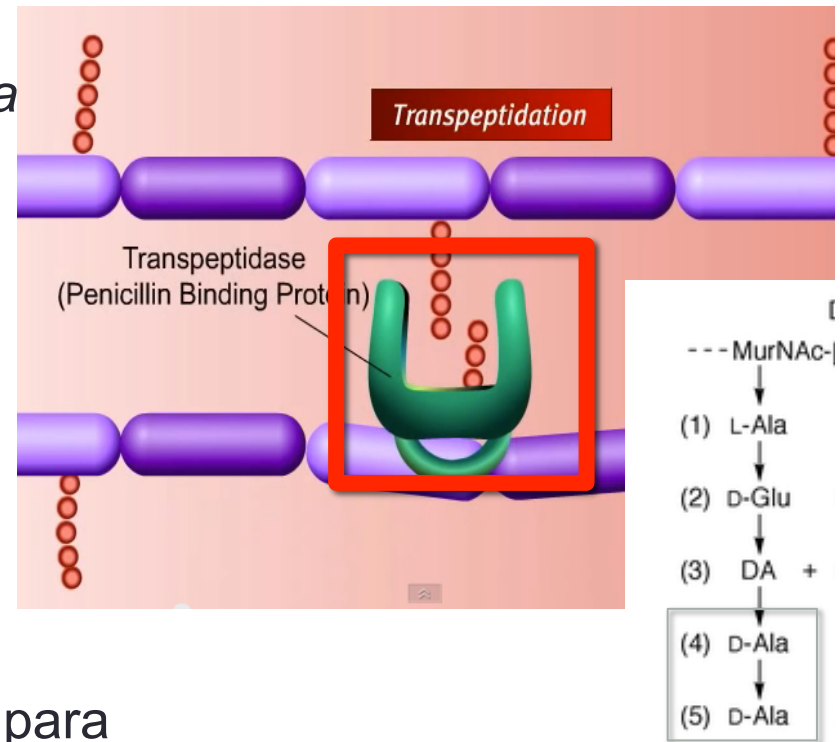
Mecanismo de ação

- *ALVO: proteínas ligantes da penicilina (PBPs)*
 - *Transpeptidases e outras enzimas*
 - Termo coletivo

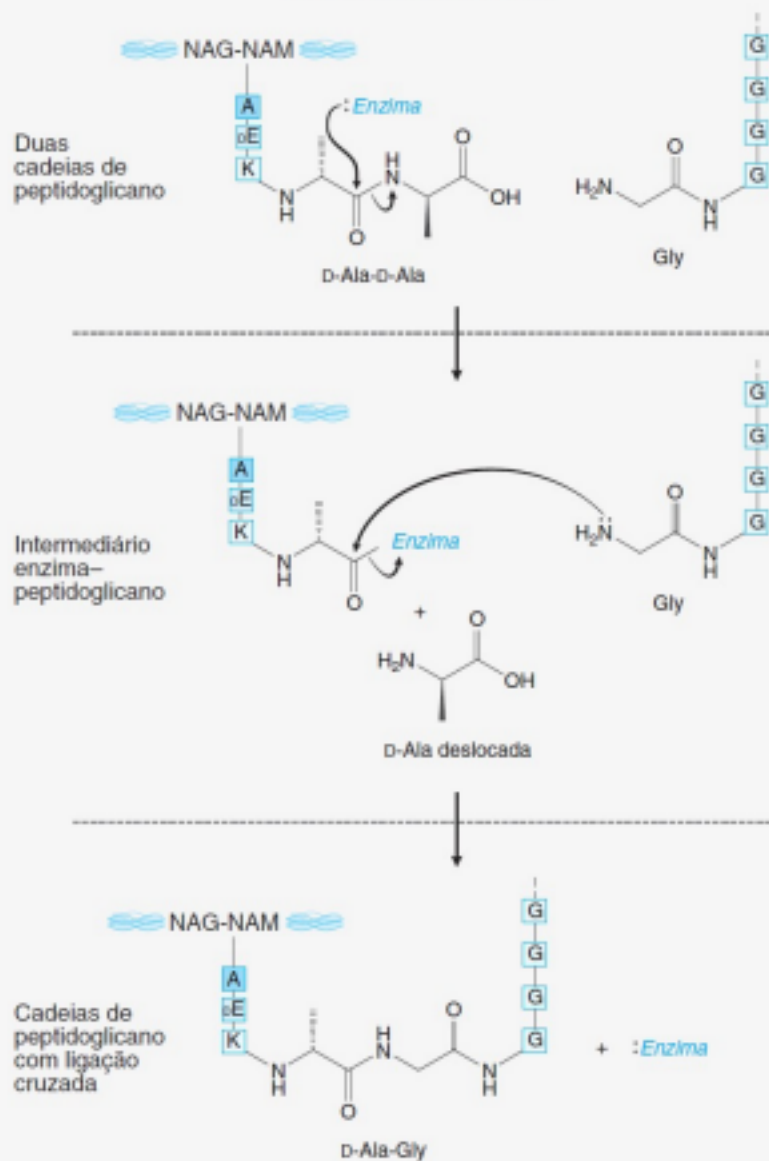


INIBIÇÃO DA RETICULAÇÃO/ TRANSPEPTIDAÇÃO

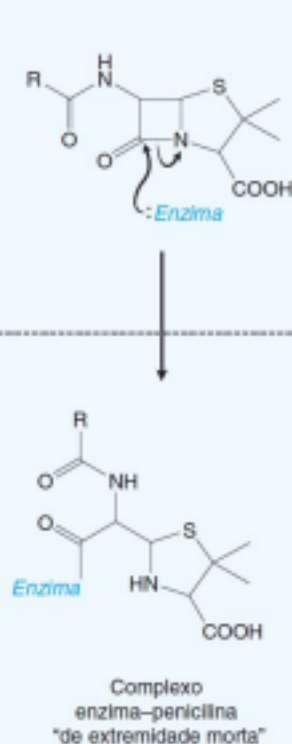
- Bactéria deve estar em crescimento para efeito



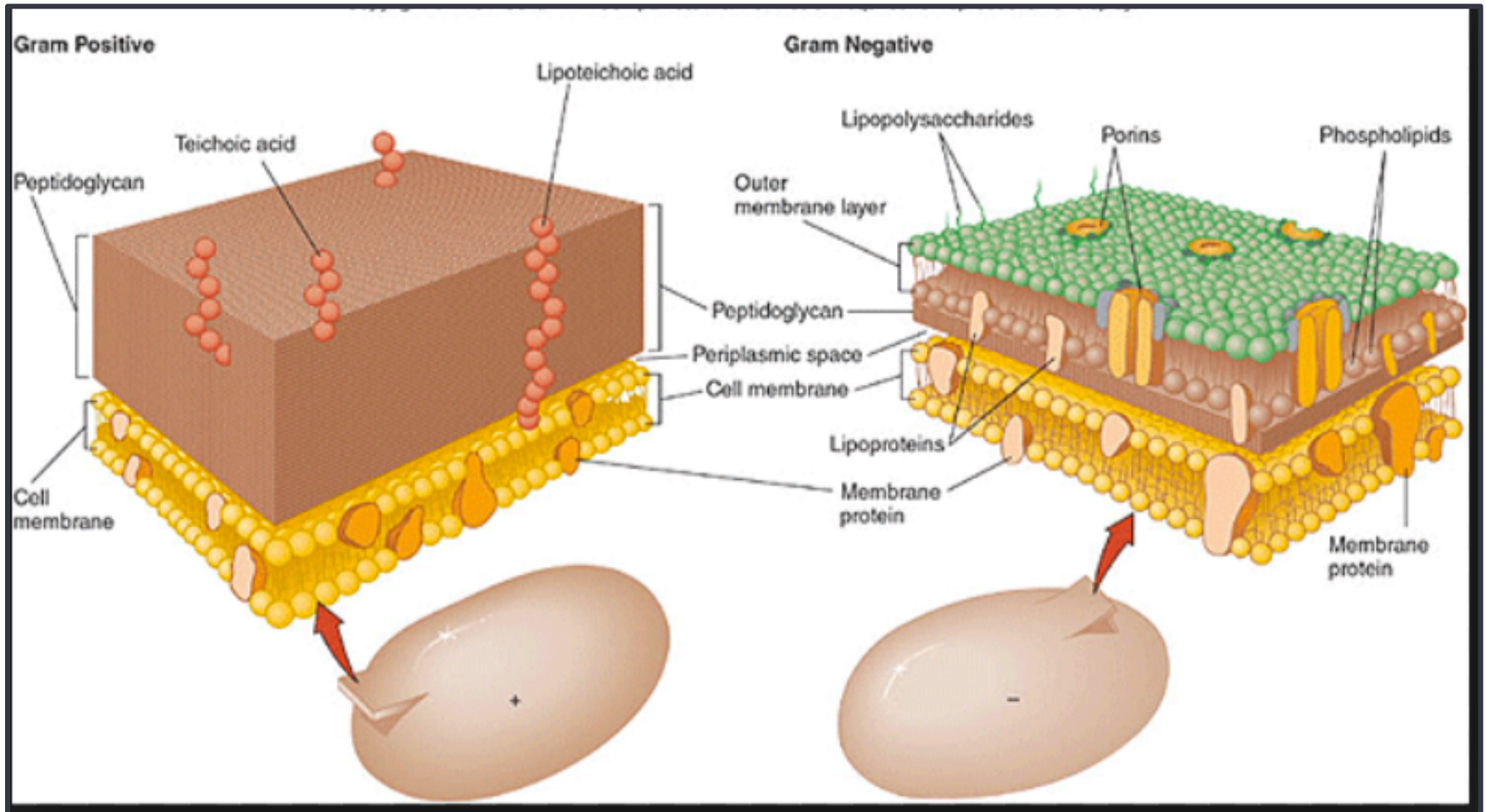
Transpeptidação normal



Ação da penicilina

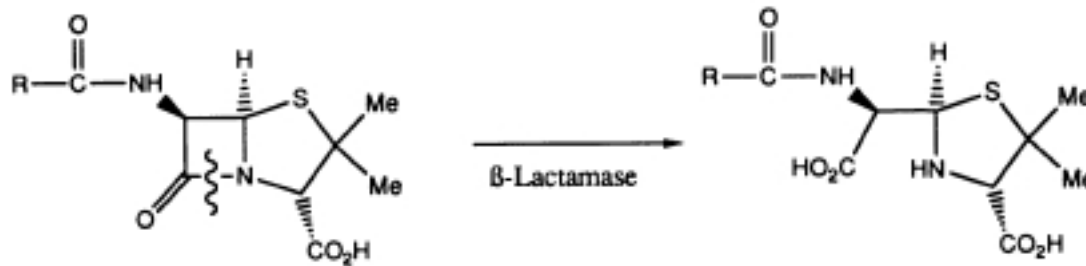


Difusão/captação dos fármacos



Resistência

1. Produção de beta-lactamases e ruptura do anel beta-lactâmico

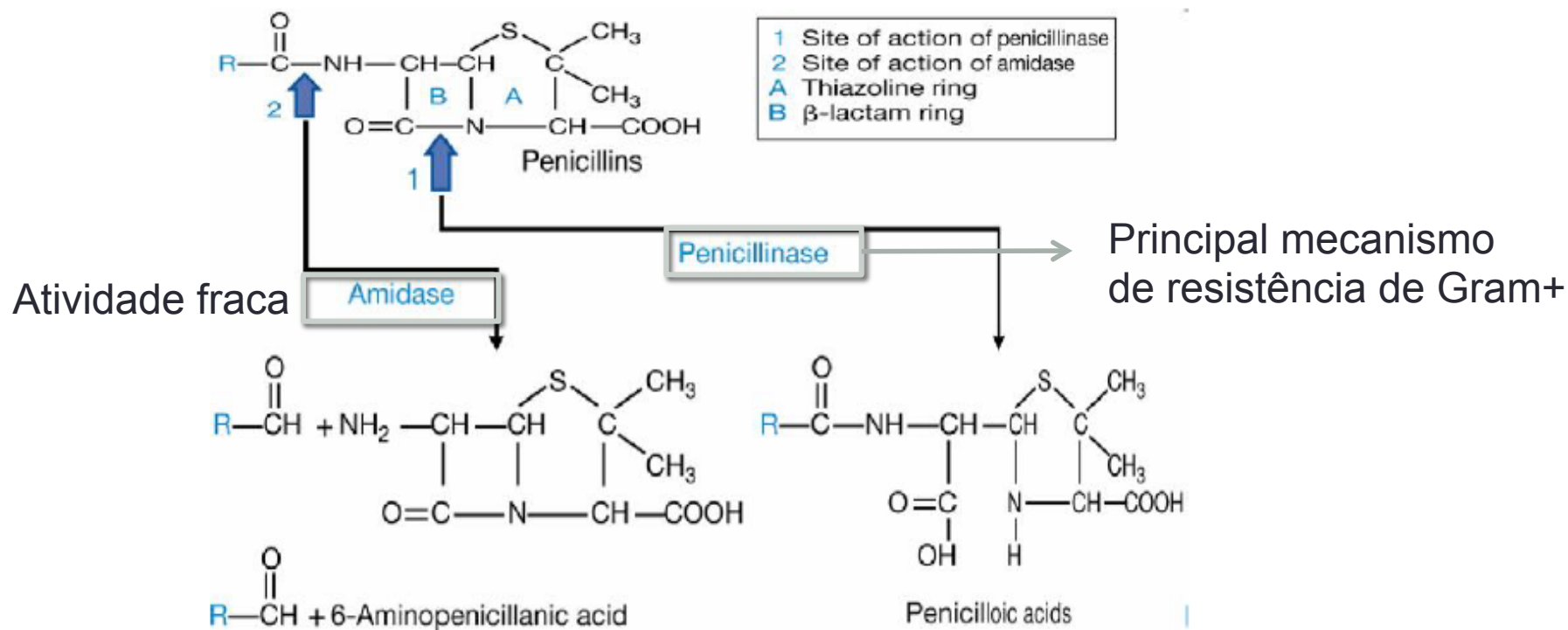


2. Modificações na estrutura das transpeptidases (proteínas ligantes de penicilina)

3. Transportadores de efluxo na membrana externa (Gram-)

4. Permeabilidade reduzida de Gram- (menor expressão de porinas?)

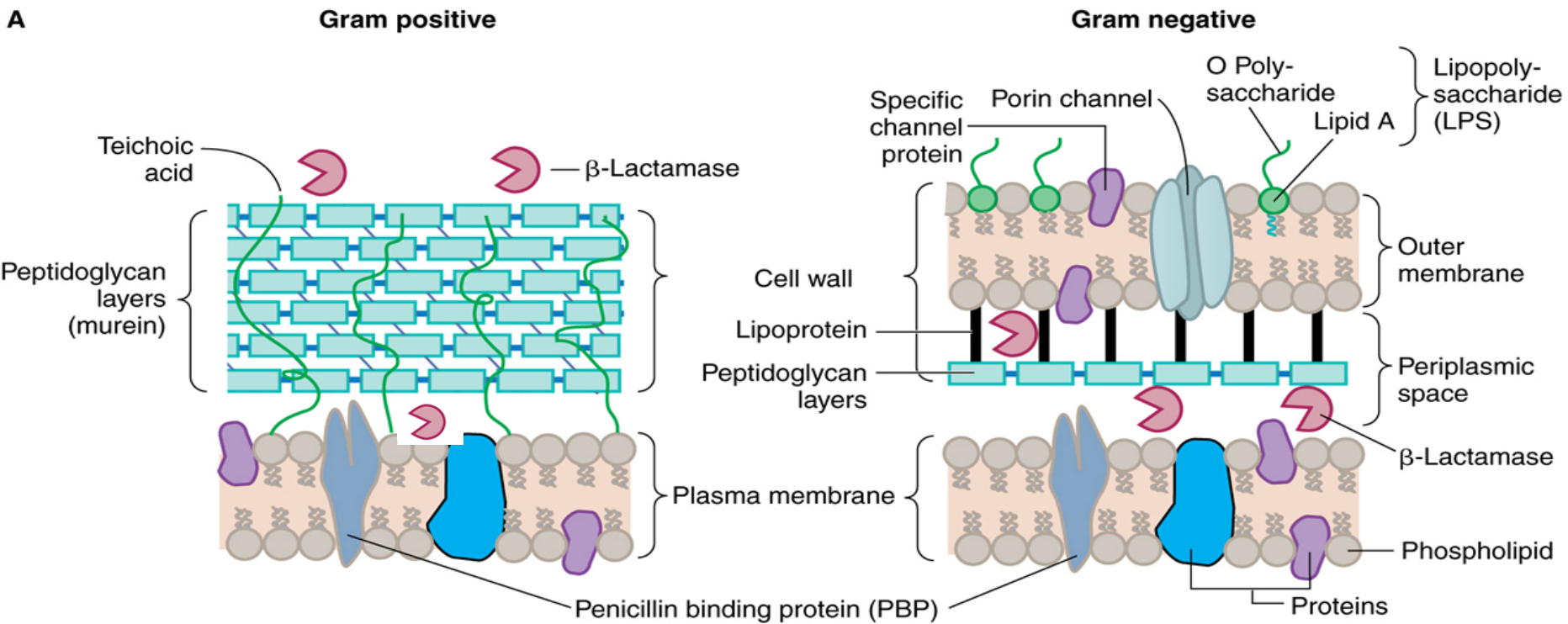
1. Beta-lactamases e ruptura do anel beta-lactâmico



Goodman e Gilman, 12ª. ed, 2011

- Incapacidade de ligar-se às proteínas ligantes de penicilina

A



Antibióticos em associação c/ inibidores da β -lactamase

- Desenvolvidos na década de 70 com o aumento da resistência a beta- lactâmicos
 - Descoberta de ácido olivânico (produto natural - *Streptomyces clavuligerus*)
- ácido clavulânico e sulbactam
- Estrutura semelhante aos carbapenens

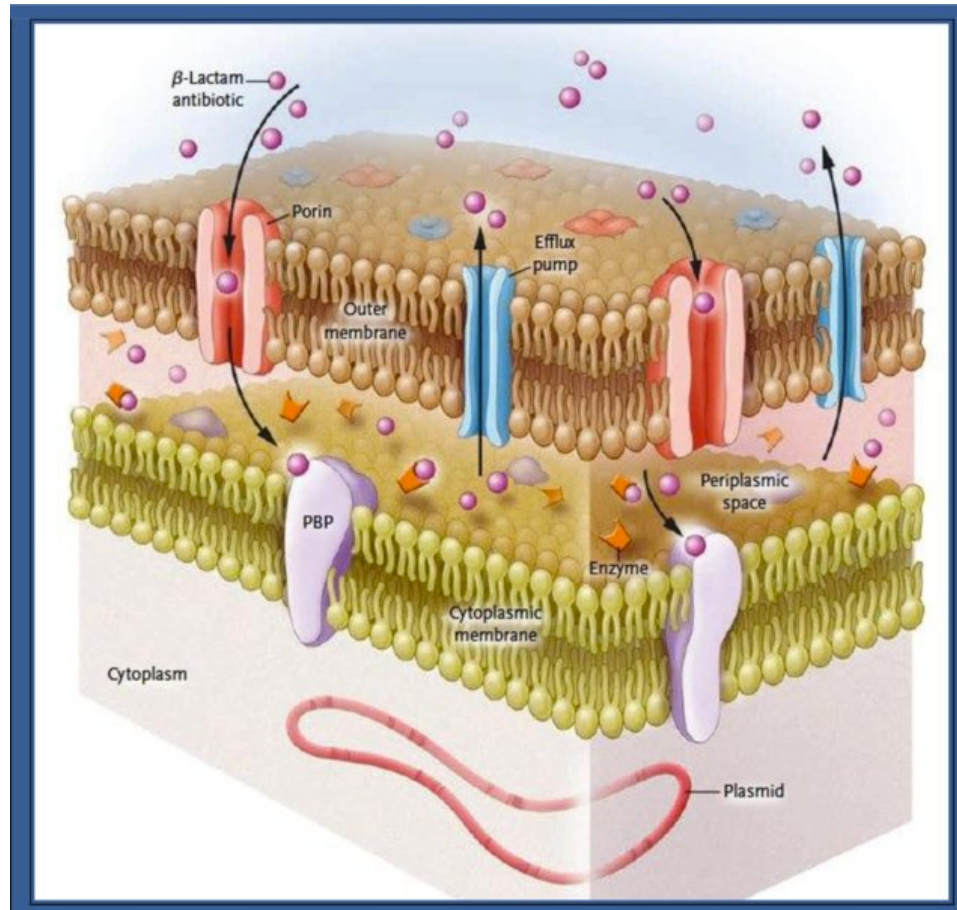
Ampicilina-
sulbactam
(im, iv)

Amoxicilina-ácido
clavulânico
(vo)

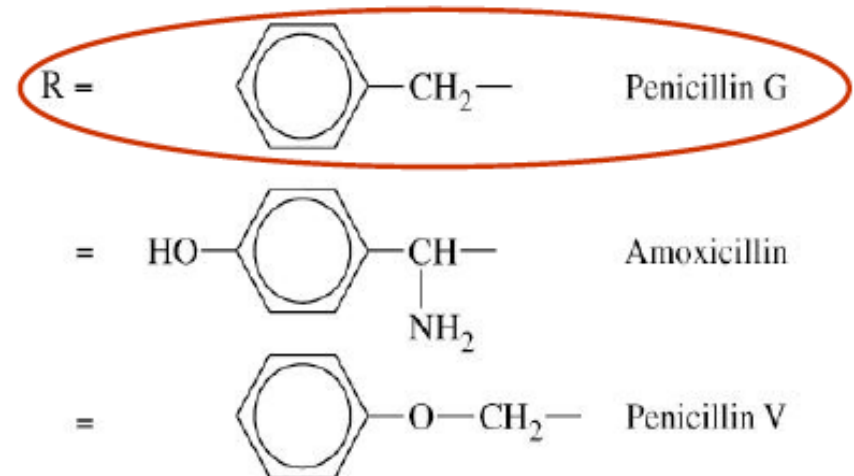
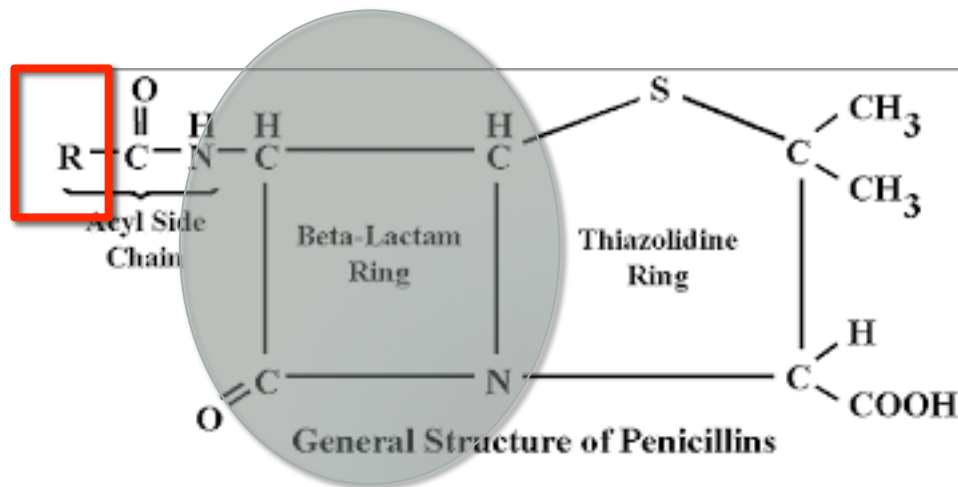
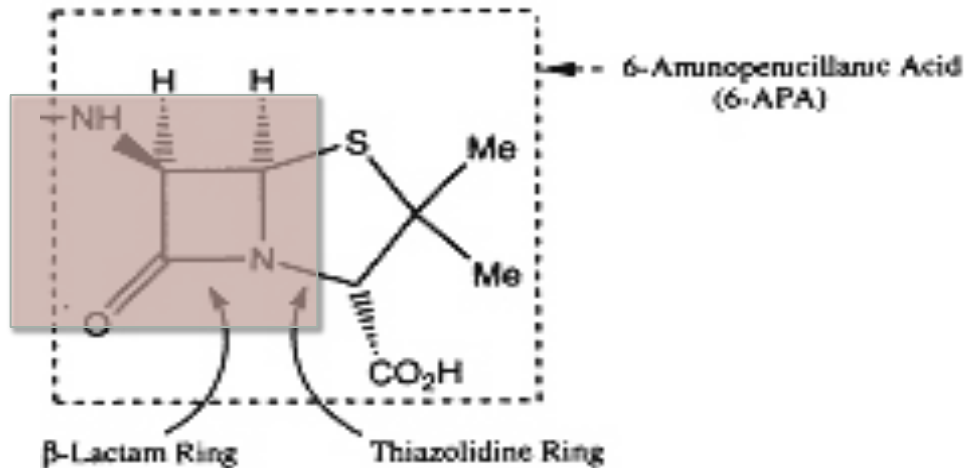
eliminação renal

Indicações :
espectro de
atividade
ampliado

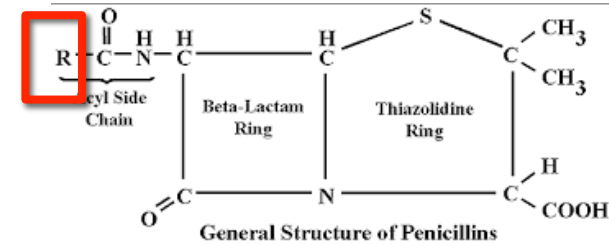
Permeabilidade reduzida e expressão de transportadores de efluxo - bactérias Gram-negativas



A- Penicilinas



Classificação das penicilinas



Naturais

- penicilina G (benzilpenicilina - IV)
- penicilina V (oral)

Aminopenicilinas Gram-

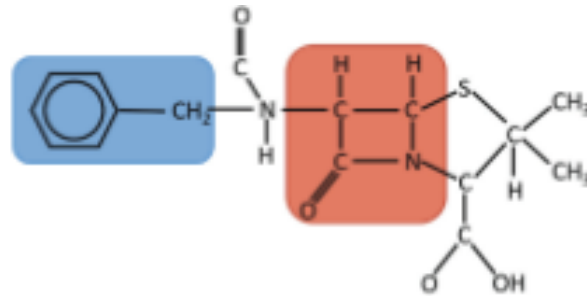
- ampicilina, amoxicilina.

penicilinas de espectro estendido I: antiestafilocócicas (resistentes à beta-lactamase)

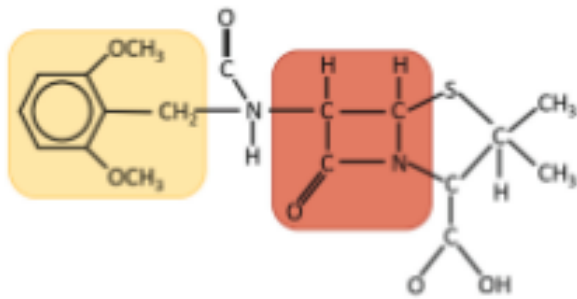
- oxacilina (im, iv), nafcilina (im, iv), cloxacilina (vo), dicloxacilina (vo), meticilina

Penicilinas de espectro estendido II: antipseudomonas:

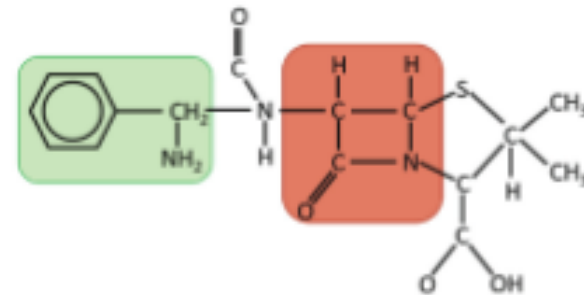
- carbenicilina, piperacilina, mezlocilina, ticarcilina



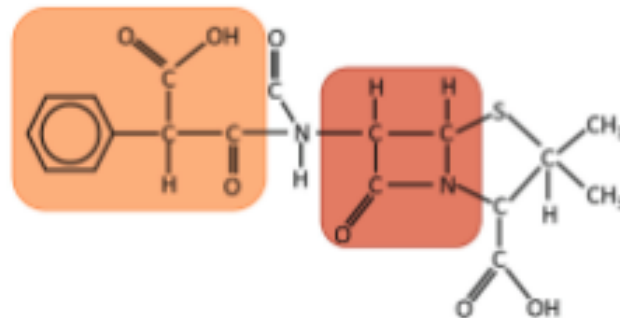
Penicillin G
naturais



Methicillin
Resistentes à
beta-lactamase
Staphilococcus



Ampicillin
aminopenicilinas



Carbenicillin
Espectro
Estendido II - antipseudomonas
(carboxipenicilinas e ureidopenicilinas)

NATURAL:

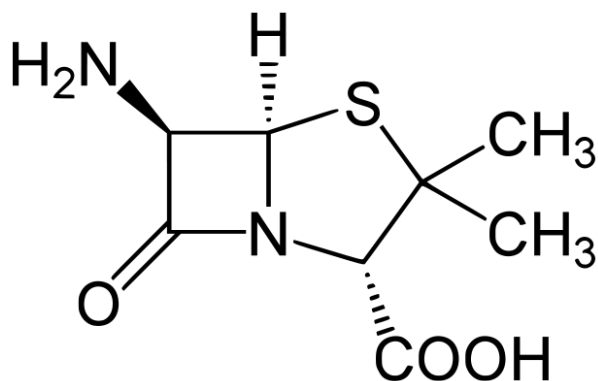
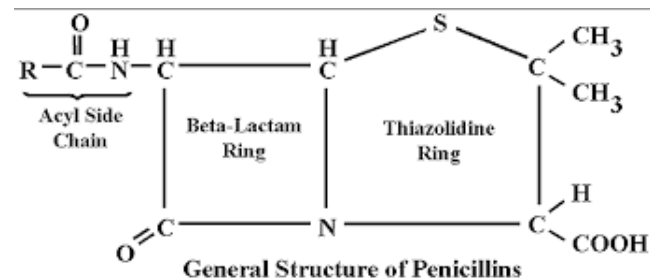
- Penicilina G (benzilpenicilina)
- Derivada de fungos *Penicillium*
- biodisponibilidade oral variável e relativamente baixa (biodisp <30%)
 - Inativação em pH ~2
- Gram+, cocos Gram-, anaeróbios sem β -lactamases
- Muito susceptível à β -lactamases
- IV ou IM
- Sais de benzilpemicilina benzatina e procaína: administração IM – sais na forma cristalina pouco solúveis para liberação prolongada
- Indicações:
 - Infecções pneumocócicas
 - Infecções estreptocócicas
 - Infecções meningocócicas
 - Sífilis

NATURAL:

- Penicilina V

- biodisponibilidade oral melhor do que penicilina G (~ 60-70%)
- Mais estável em pH ácido

Semi-sintéticas



Ácido 6-aminopenicilânico

- Obtido de culturas de *Penicillium chrysogenum*
- Inserção de cadeias laterais que aumentem resistência a ácidos, beta-lactamase e aumentem espectro

Aminopenicilinas

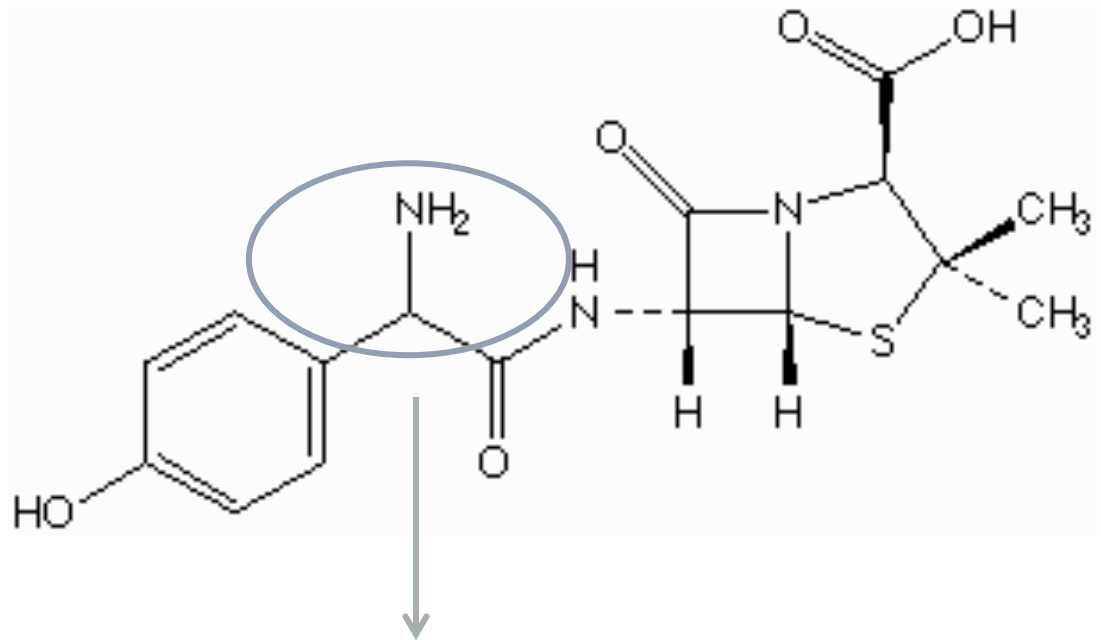
mesmo da penicilina + Gram-
Susceptíveis à beta-lactamases

Amoxicilina
(VO)

+ ác. clavulânico

Ampicilina
(IM, VO, IV)

+ sulbactam



Aumenta a difusão pelos
canais de porina, mas não
Alteram susceptibilidade às β -
lactamases

administração vo ampicilina em jejum.

Sofrem metabolismo de primeira passagem

excreção renal

Indicações :

- Ampicilina IV : infecções enterocócicas, meningite (*Listeria*), endocardite, pneumonia por *H. influenzae* (β -lactamase negativo), *S. pneumoniae* e *S. pyrogenes*.
- Amoxicilina (VO): otite média, sinusite, *Helicobacter pylori*.

Penicilinas de espectro estendido I: resistentes a β -lactamase de *Staphylococcus* (penicilinas antiestafilocócicas)

oxacilina (im, iv), nafcilina (im, iv), dicloxacilina (vo), meticilina (iv)

Atividade contra *Staphylococcus* e *Streptococcus*

Menos hidrofílicas no pH biológico: menos ativas contra bactérias
Gram -

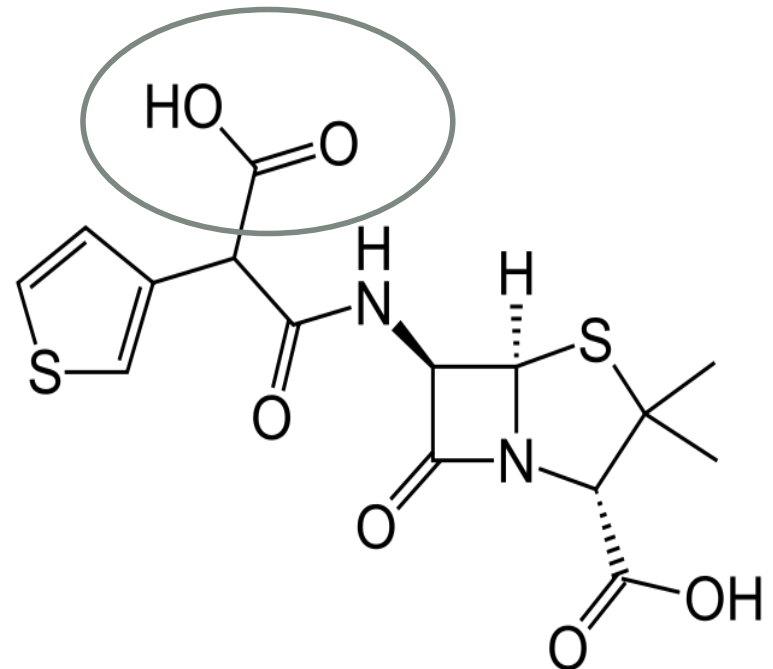
Infecções de peles e tecidos moles
Infecções por *S. Aureus* sensível à meticilina

Penicilinas de espectro estendido II - *Pseudomonas*

(carboxipenicilinas e ureidopenicilinas)

- carbenicilina (vo), ticarcilina (im, iv).
- Ação contra *Pseudomonas*
 - permeabilidade e maior afinidade por PBPs?

resistência a
algumas β -
lactamases



Efeitos adversos

Reações alérgicas : 0.7 a 10 %.

- Tipo I a IV,
 - Tipo I mais relatadas, mediada por IgE
 - Urticária, prurido, broncoespasmo, hipotensão, angioedema e anafilaxia

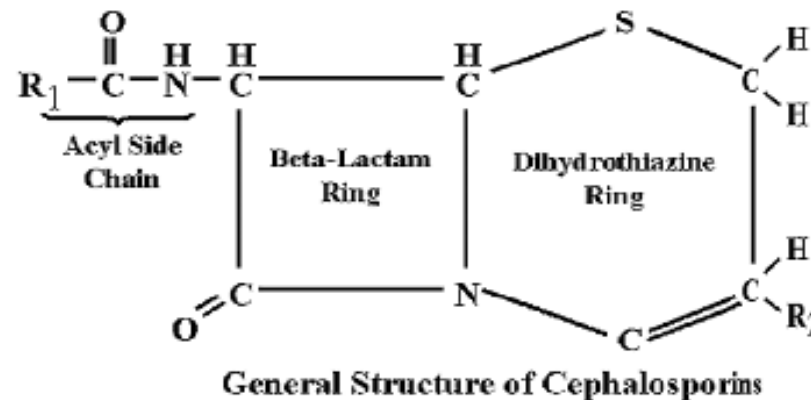
reações cruzadas entre β -lactâmicos

dos que relatam alergia à penicilina : 80 a 90 %
teste cutâneo negativo; 98% voltaram a usar

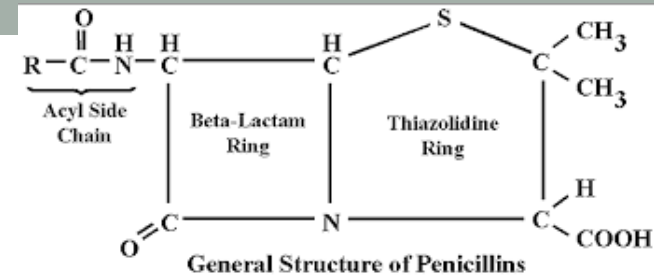
Efeitos adversos

- Seguras
 - Gravidez (embora sejam capazes de atravessar a barreira placentária)
- Reações de hipersensibilidade

B. Cefalosporinas



Ácido 7-aminocefalosporâmico



Mecanismo de ação: semelhante a outros antibacterianos β -lactâmicos (inibição da transpeptidação)

Alto índice terapêutico

Segunda escolha para muitas infecções

Cefalosporinas: classificação

1a. geração: cocos gram+ (pneumococos, estafilococos e streptococos(não produtores de beta-lactamases)

- cefalexina, cefazolina, cefalotina

2a. geração: espectro estendido a algumas Gram-

- cefuroxima, cefoxitina, cefaclor. Largamente substituídas pelas de terceira geração.

3a. geração: espectro estendido a várias Gram- e diversas produtoras de beta-lactamases (mas não ESBL)

- cefopodoxima , ceftriaxona, ceftazidima.

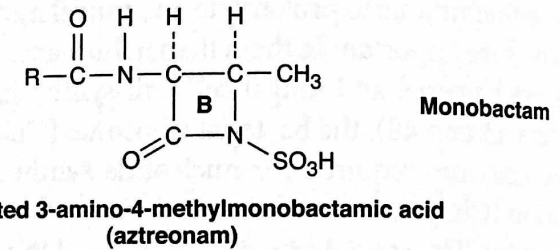
4a. geração: maior resistência contra beta-lactamases (não ESBL)

- Cefepima

5a. Geração: aumento da afinidade por PBPs, atividade contra MRSA e *Streptococcus pneumoniae* resistente a outras cefalosporinas

- Ceftarolina e ceftobiprole

Monobactâmicos



B-Lactâmicos monocíclicos

- aztreonam (im; iv)
 - derivado sintético
 - atividade Gram (-) incluindo *P. Aeruginosa* e pouco ativo contra Gram +
 - estável contra diversas β -lactamases mas não às de amplo espectro
- Uso limitado pela ocorrência de flebite e $\frac{1}{2}$ vida curta (doses e intervalos frequentes)

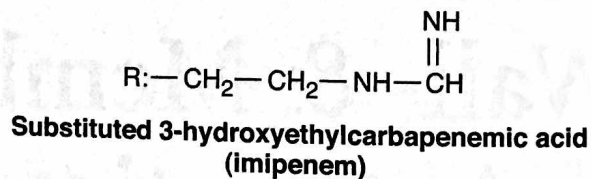
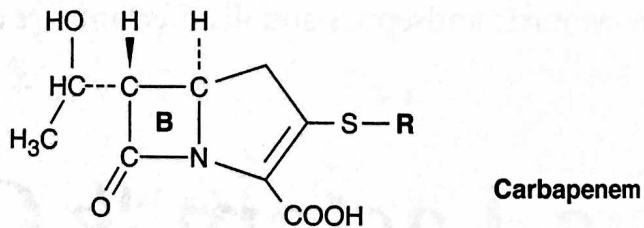
Indicações

- *P. Aeruginosa*, *H. Influenzae* e gonococos

Efeitos adversos:

- não causam reações alérgicas como as penicilinas.

Carbapenems



Imipenem, meropenem,
doripenem, ertapenem

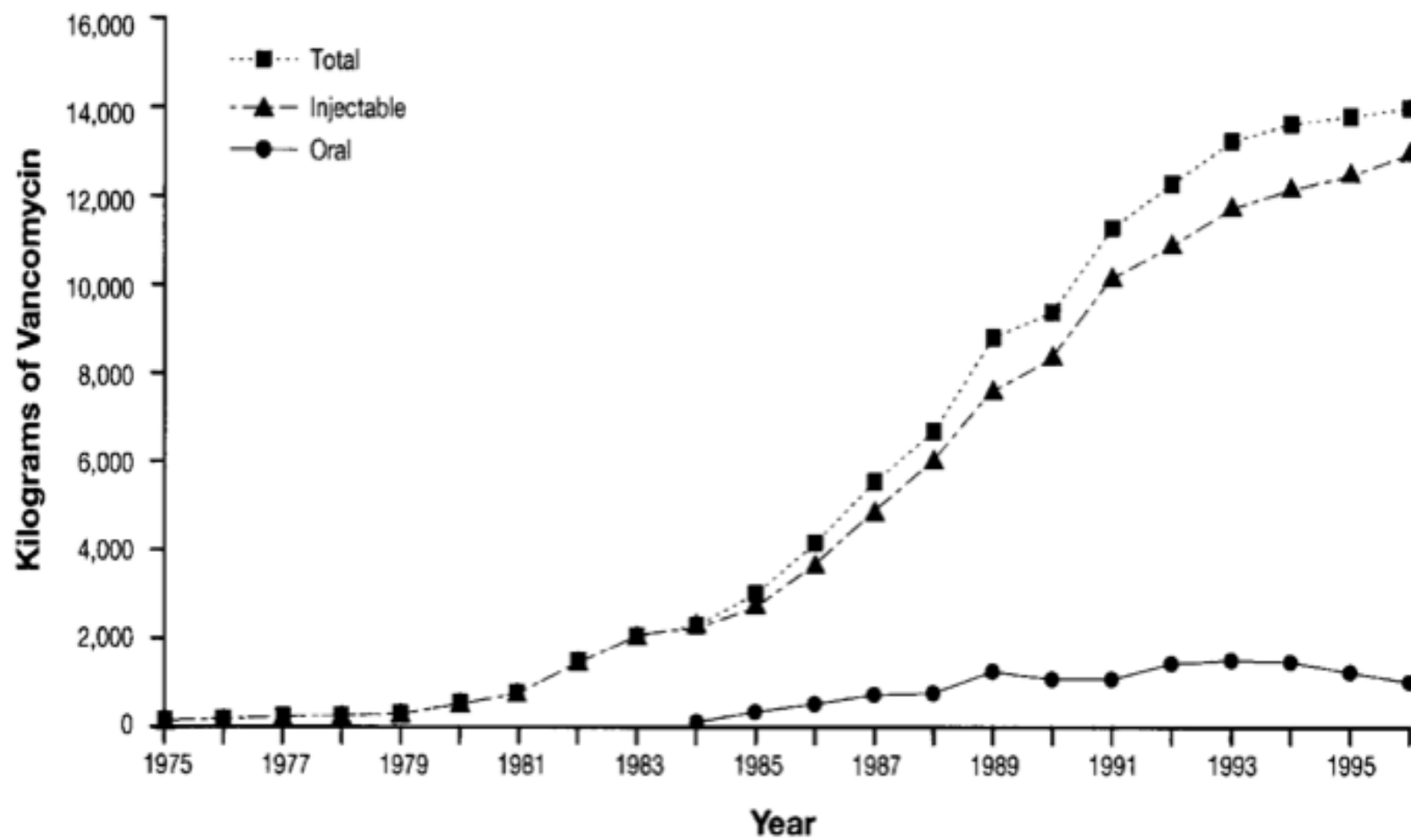
- Descobertos durante a busca por inibidores de beta-lactamases
- Efeito duplo: inibição de PBPs e de algumas beta lactamases
 - Funcionam como substratos lentos e inibidores de algumas beta-lactamases
 - Classes A, C e algumas de classe D
 - susceptíveis a carbapenemases
- “Last-resort”
 - Infecções de difícil tratamento e MDR

Indicações:

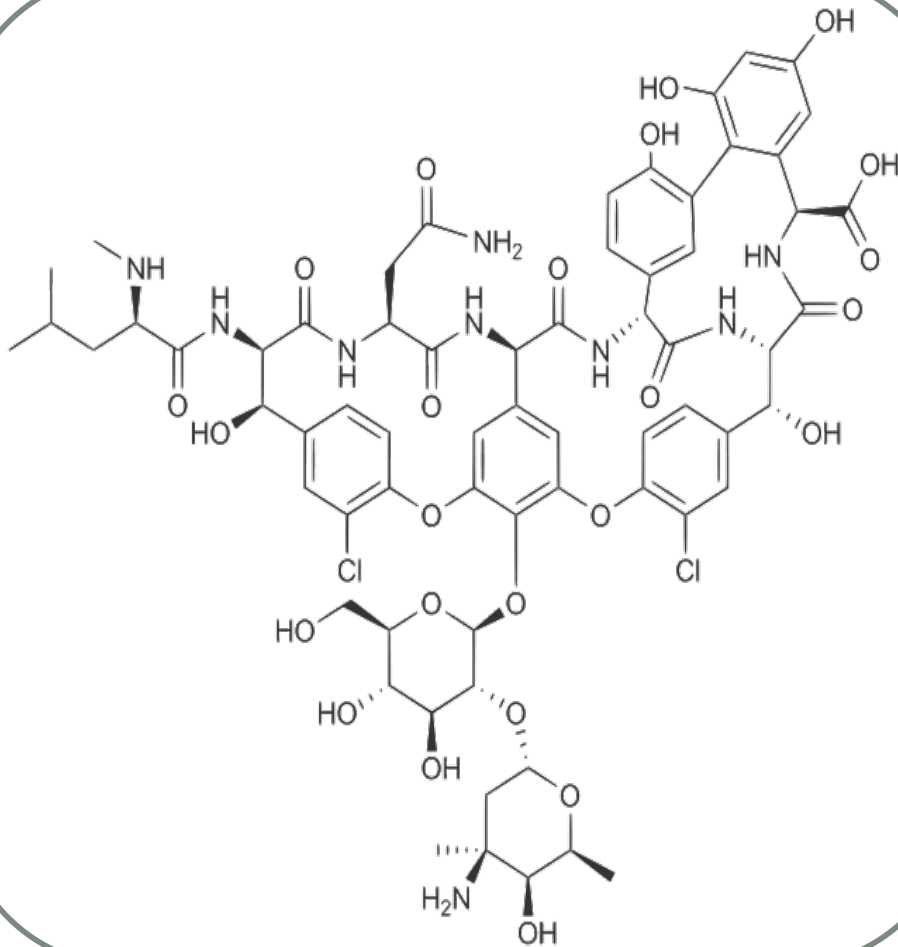
- Penicilina e ampicilina: primeira linha de tratamento para prevenção de infecção fetal durante o parto em pacientes StrepB⁺
 - Pelo menos 4 h antes do parto
 - Pacientes alérgicas: cefalosporinas (cefazolin) e vancomicina; relatos de que eritromicina e clindamicina não alcançam concentrações suficientes na circulação fetal para o efeito
- Penicilina: sífilis
 - Em pacientes alérgicas: dessensibilização seguido de tratamento

GLICOPEPTÍDEOS

- Peptídeos cíclicos glicosilados
- Vancomicina
 - 1956, screening para antibióticos com ação contra *Staphylococcus* quando resistência começou a representar um problema
- *MRSA*
- Uso veterinário muito restrito
 - Avoparcina: era usado como promotor de crescimento e tratamento de enterites

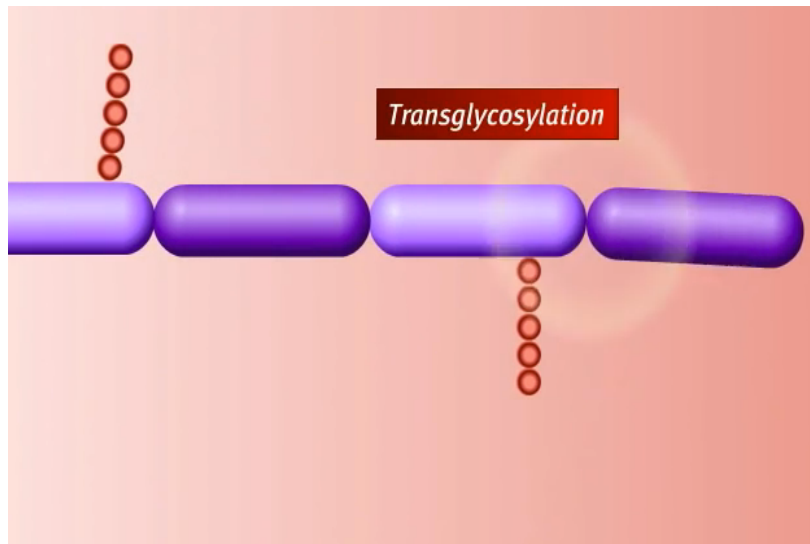
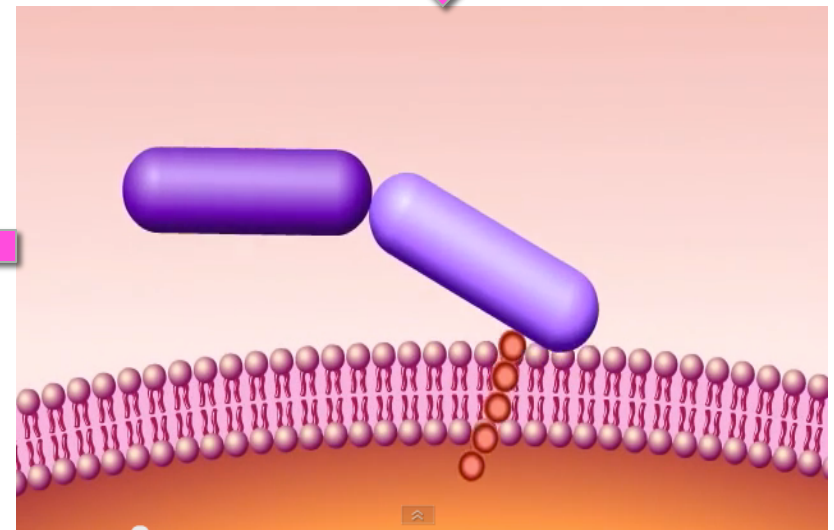
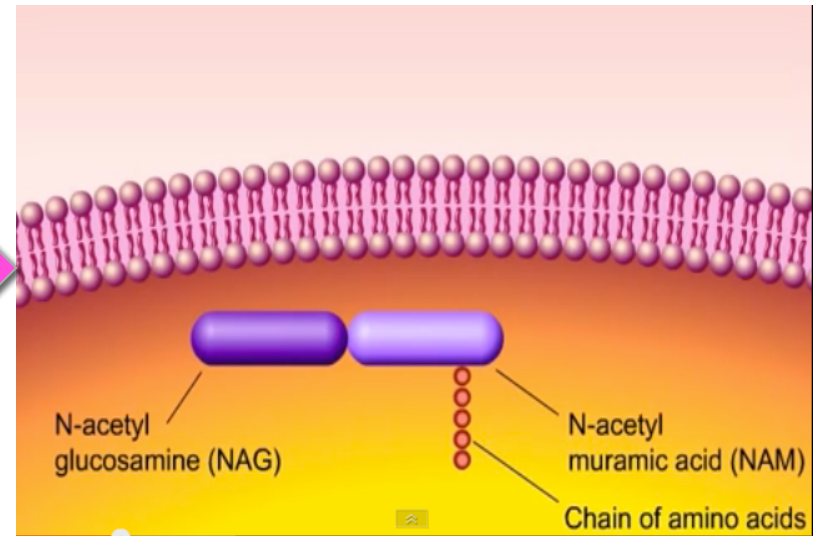
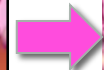
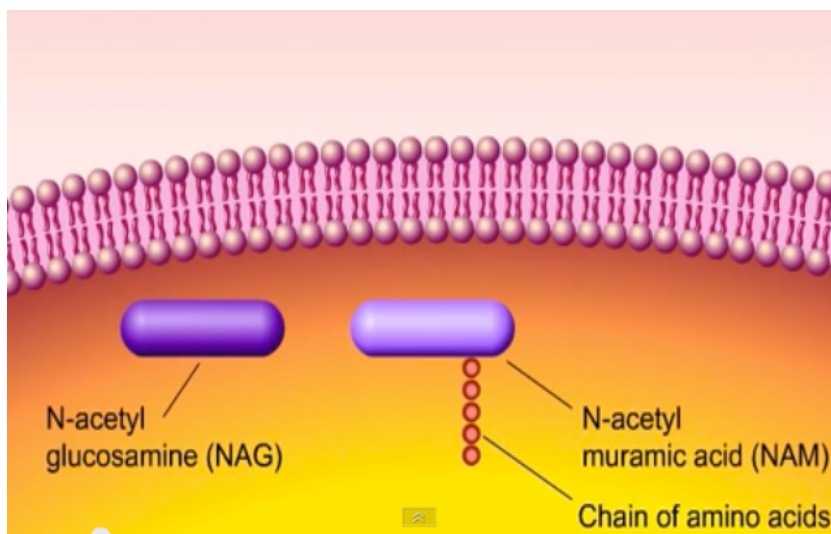


Vancomicina = vanquish



bactérias Gram positivas

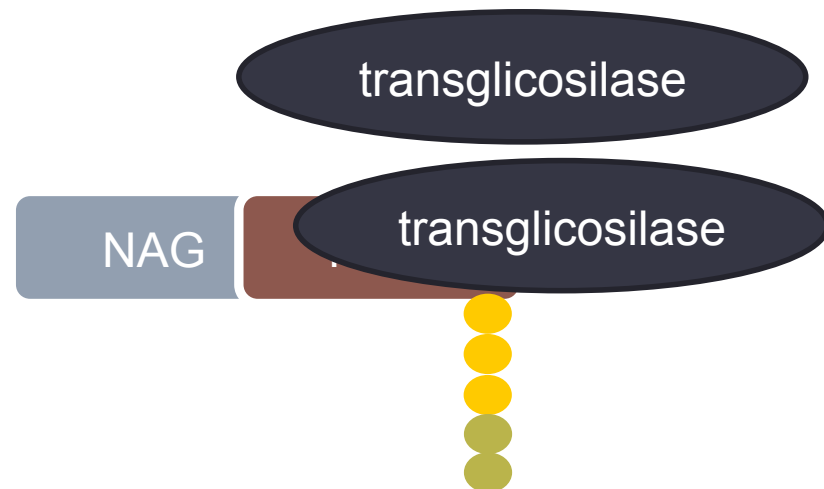
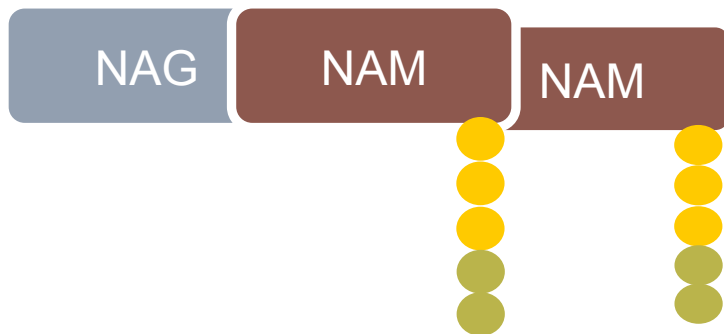
bactericidas

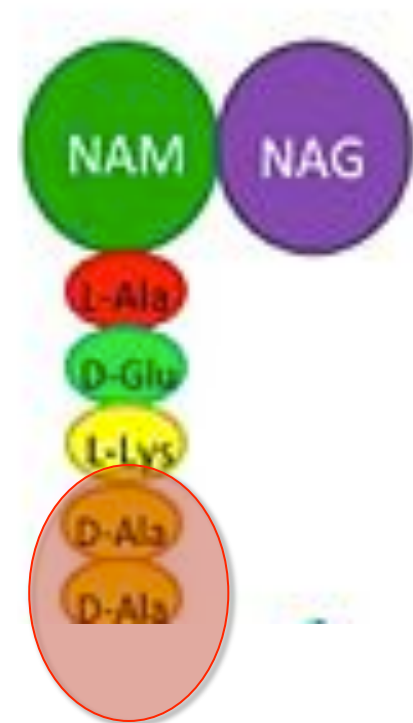
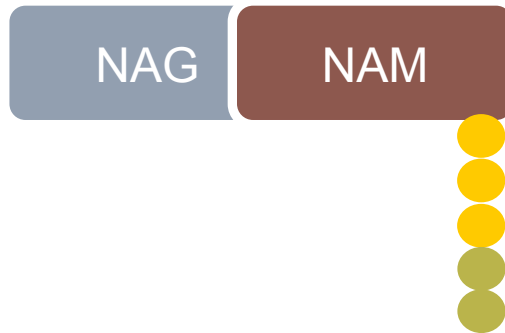


Transglycosylation

1. Síntese dos monômeros de peptidoglicanos

2. Polimerização de peptidoglicanos





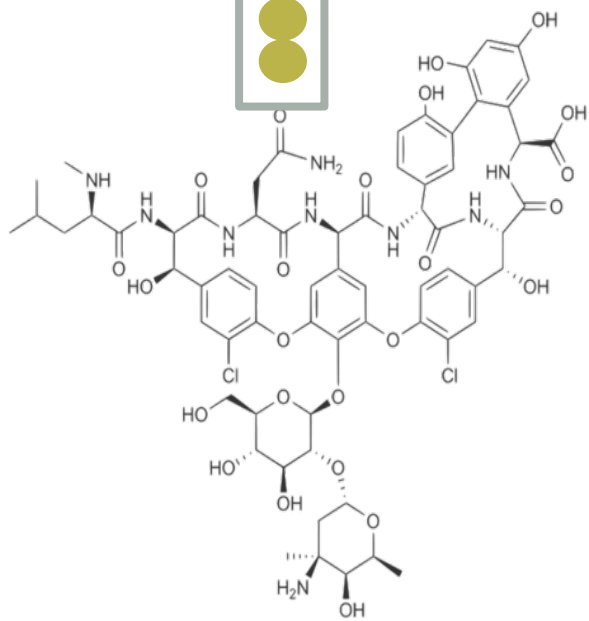
transglucosilase

NAG

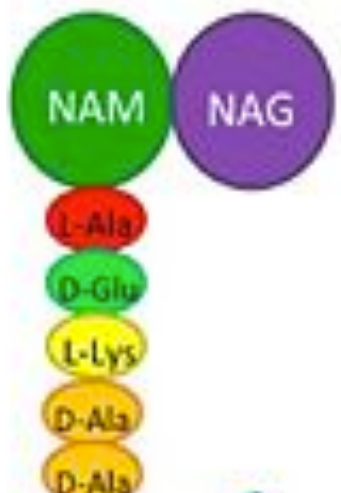
NAM

NAG

NAM



Resistência



Alguns bacilos Gram-negativos são resistentes à vancomicina

Expressão de enzimas que promovem síntese de unidades fundamentais com baixa afinidade à vancomicina: alteração do alvo D-Ala-D-Ala em D-Ala-D-Lactato ou D-Ala-D-Ser

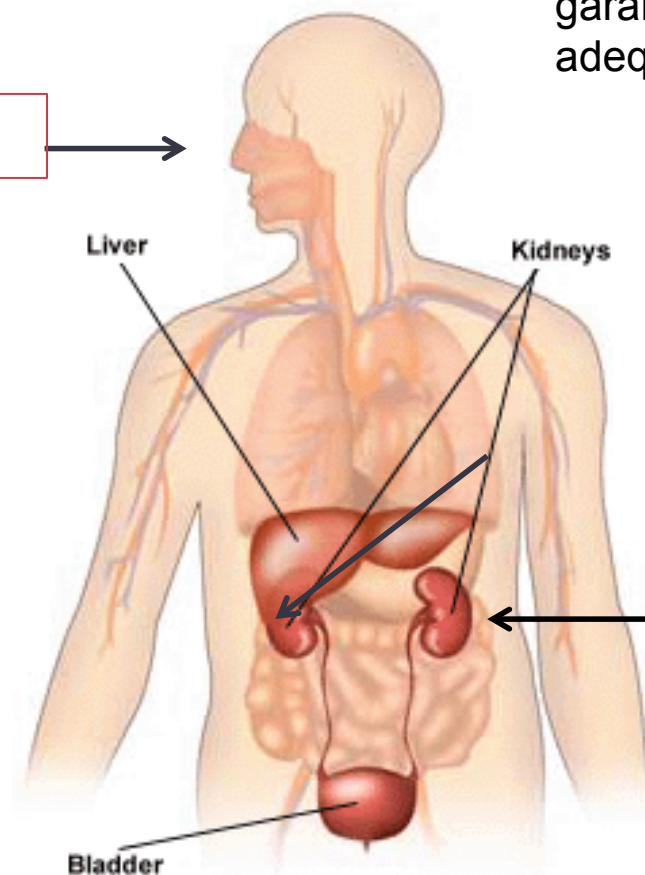
Enterococcus – endocardite
S. aureus

Farmacocinética

Necessita ajuste posológico para garantir os níveis séricos adequados

baixa absorção oral

- adm oral: colite por *Clostridium difficile*
- adm iv – infusão 1h (endocardite)



excreção

-urina, 80-90%
sem
modificação

Efeitos adversos



Bastante tóxicas

Rubor cutâneo e exantema: Síndrome do Homem Vermelho

- Inicialmente atribuído a impurezas vancomicina
- Infusão bem lenta
- Anti-histamínico

Nefrotoxicidade: reduzida com monitoramento

Ototoxicidade: ↑ concentração plasmática

Indicações

- Infecções causadas por microorganismos resistente aos beta-lactâmicos (i.v):
 - MRSA
 - Enterococcus – endocardite
 - Alergias à penicilina e cefalosporina
- Evitar durante o primeiro trimestre por cautela devido à falta de estudos

1- Inibição da síntese da parede celular

2- Inibição ou alteração da síntese protéica

3- Alteração do equilíbrio redox e danos ao DNA

4- Alteração do metabolismo de ácido fólico -
sulfonamidas

2- Inibição/alteração da síntese protéica

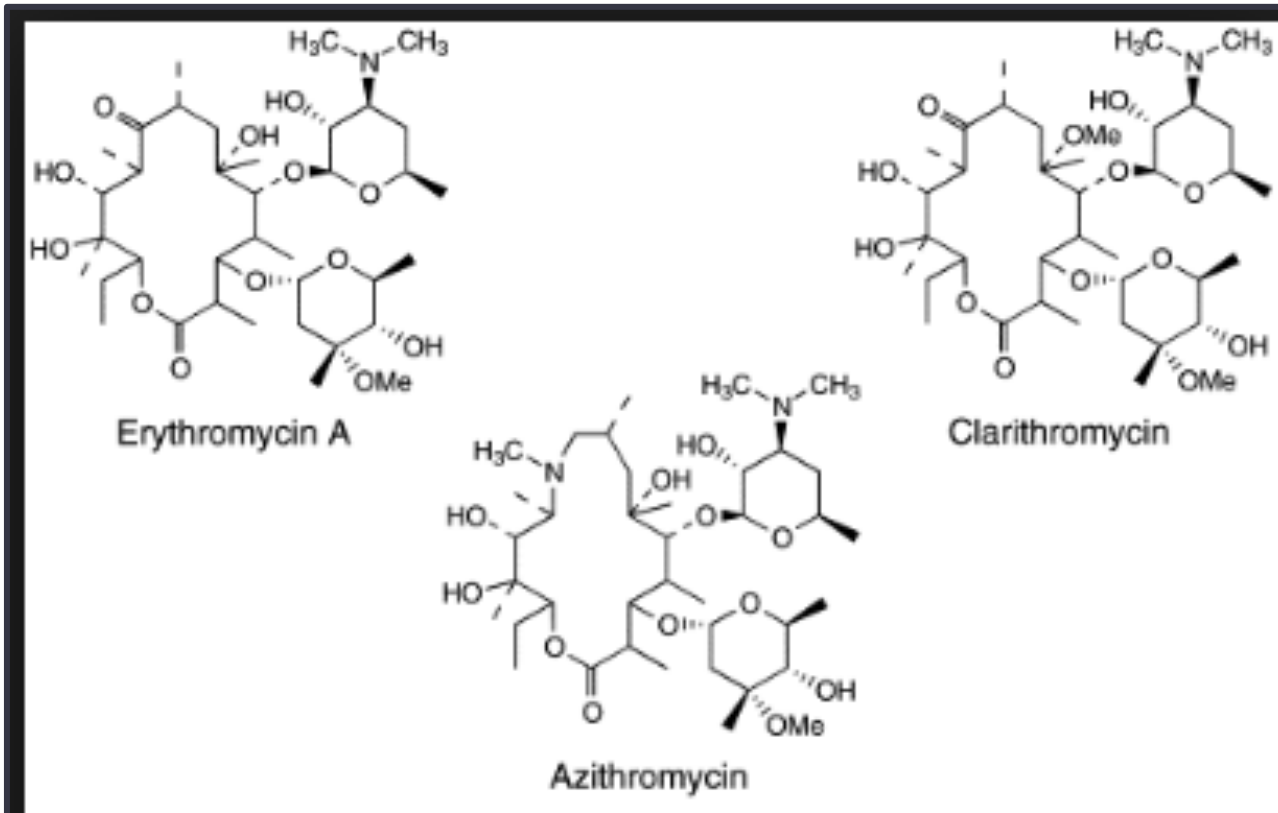
Síntese protéica: ribossomos

Base da seletividade: diferenças entre ribossomos
eucarióticos e procarióticos

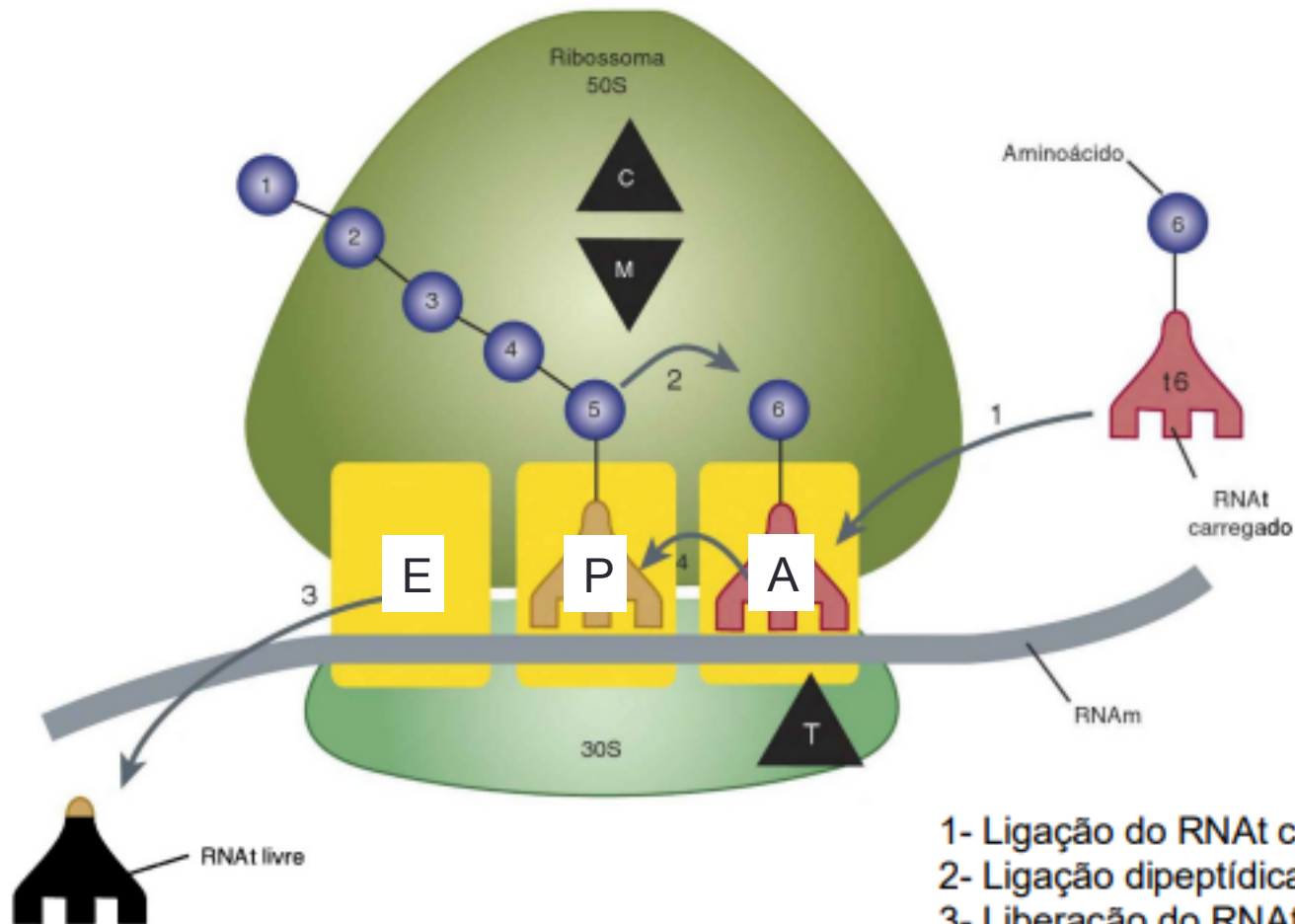
- **4.1. Antibacterianos inibidores reversíveis (bacteristáticos)**
 - Macrolídeos (baixa dose)
- **4.2. Antibacterianos que atuam irreversivelmente (bactericidas)**
 - Aminoglicosídeos

Macrolídeos

- Antibióticos macrocíclicos
- < 60 representantes

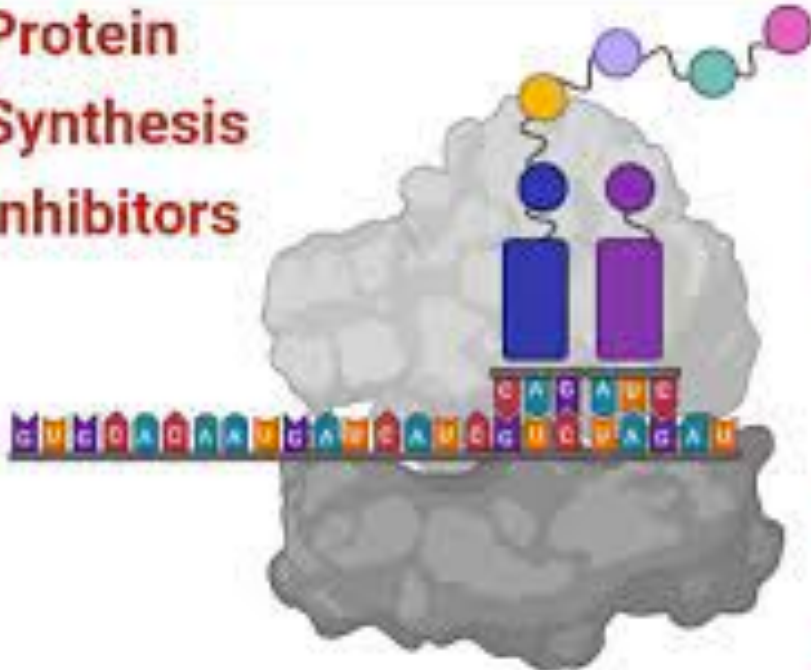


Em humanos: 40S e 50S



- 1- Ligação do RNAt carregado com aa
- 2- Ligação dipeptídica
- 3- Liberação do RNAt livre
- 4- Translocação do RNAt

Protein Synthesis Inhibitors



Translation (50S subunit)

- Macrolides
- Streptogramins

Interferem na reação de transpeptidação e translocação

Cloranfenicol: inibe a ligação entre aa

Translation (30S subunit)

- Aminoglycosides
- Tetracyclines

Interferem na leitura do RNAm

Interferem na ligação do RNAt

Eritromicina

Excreção biliar e nas fezes

Excreção no leite

Atravessa barreira placentária, dados conflitantes quanto à segurança (má-formação cardíaca)- evitar no primeiro trimestre

amplo espectro de ação que inclui bactérias gram-positivas, além de treponemas, micoplasma e clamídias.

Clarithromicina

Melhor biodisponibilidade da classe (~50%)

Absorção independente da presença de alimentos – não precisa ser administrada em jejum!

Extensiva eliminação pré-sistêmica (50-55%)

Relatos de má-formação fetal – uso cauteloso

Azitromicina

eliminada primariamente por via hepática, somente pequena quantidade é encontrada na urina

Excreção biliar

Melhor absorvida em jejum

$t_{1/2}$: 40-68 h (alta penetração e sequestro tecidual)

Intervalo de 1-2h quando administrar antiácidos contendo sais de Al e Mg - redução de C_{max}

Classe B

◆ Indicações:

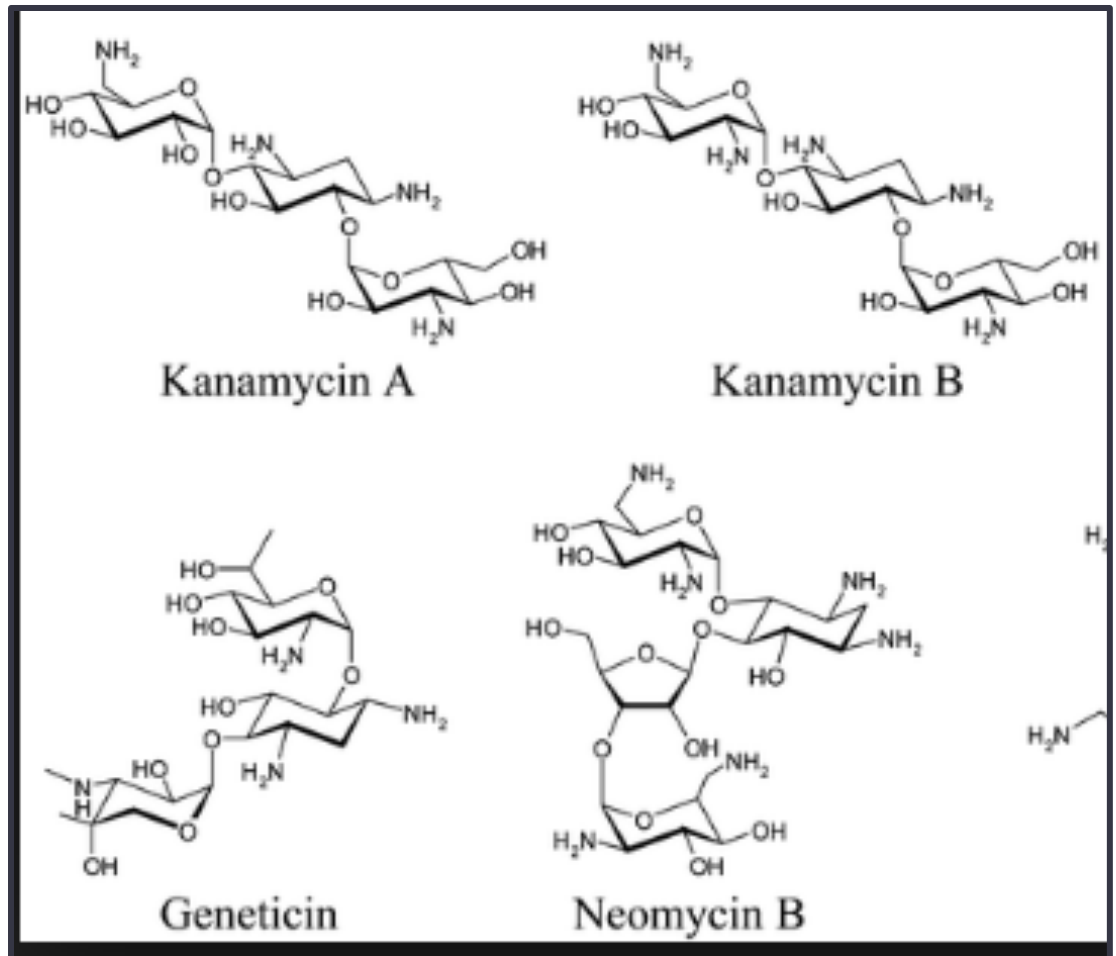
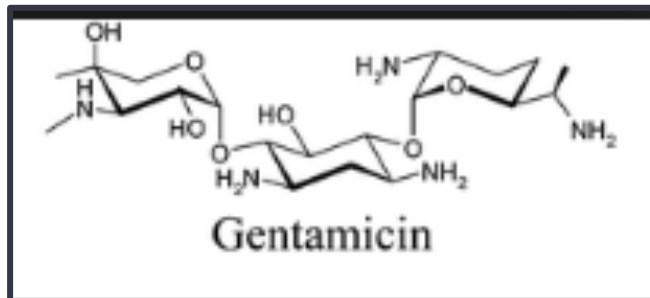
- Pertussis
- Alergia à penicilina
- Alguns casos de clamídia
 - Azitromicina

◆ Efeitos adversos

Efeitos gastrointestinais leves (náusea, vômito)
Hepatotoxicidade (eritromicina)
Reações alérgicas

Aminoglicosídeos

- Compostos contendo ao menos 2 aminoaçúcares



◆ Espectro:

- Gram – aeróbicos
- neomicina - infecções cutâneas

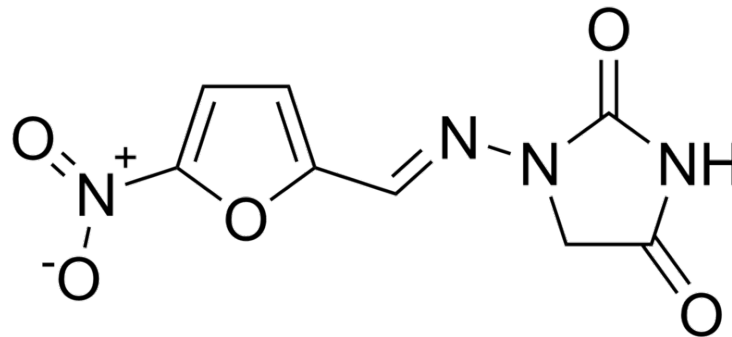
◆ Efeitos adversos

- Ototoxicidade
 - lesão progressiva, dose-dependente,
 - Perda de audição pod ser irreversível,
- Nefrotoxicidade –
 - Redução do fluxo sanguíneo nos rins, redução da filtração
 - pode comprometer sua excreção e de metabólitos

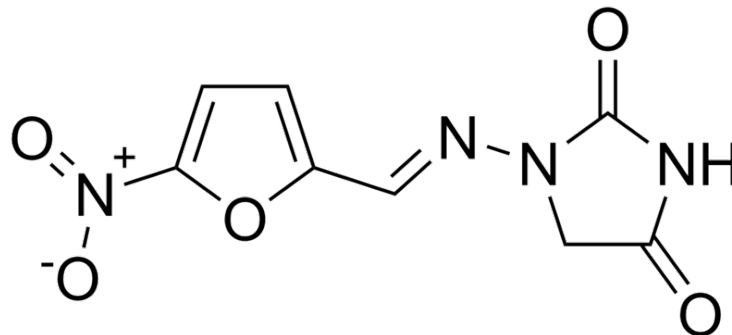
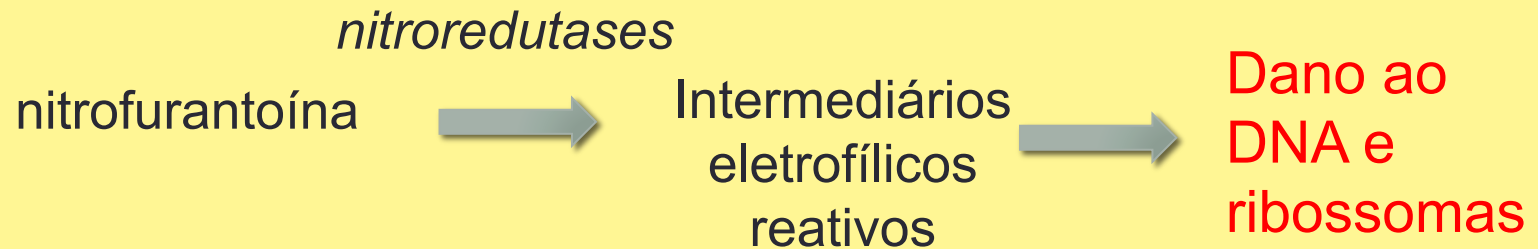
- 1- Inibição da síntese da parede celular
- 2- Inibição ou alteração da síntese protéica
3. Alteração do equilíbrio redox e danos ao DNA

3.1. NITROFURANTOÍNA

- Composto bacteriostático
- Atividade antibacteriana na urina – sem atividade sistêmica
- Indicada em casos de infecção do trato urinário e na profilaxia das infecções urinárias recidivantes



- Efeito relacionado à presença de *nitroreductases* bacterianas



-Redução mais rápida em bactérias
-Eliminação rápida

◆ Farmacocinética

- Rápida e completamente absorvida pelo TGI
- $T_{1/2} < 1h$. Níveis plasmáticos recomendados **não são** alcançados devido à sua rápida eliminação.
- 40% excretado sem alteração na urina
- Tinge a urina de marrom
- Desenvolvimento de resistência é rara

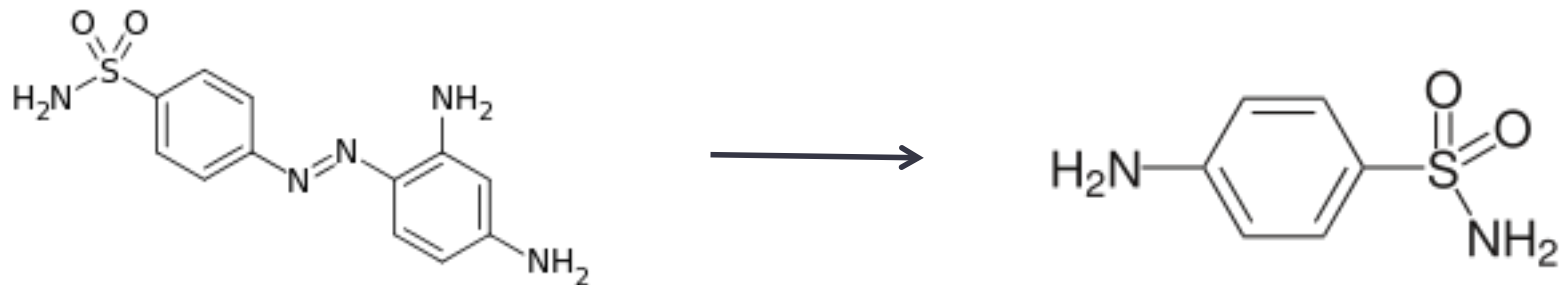
◆ Indicações

- Tratamento de infecções urinárias

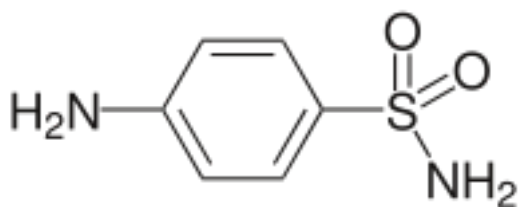
- 1- Inibição da síntese da parede celular
- 2- Inibição ou alteração da síntese protéica
3. Alteração do equilíbrio redox e danos ao DNA
- 4. Alteração do metabolismo de ácido fólico - sulfonamidas**

4- Alteração do metabolismo de ácido fólico - sulfonamidas

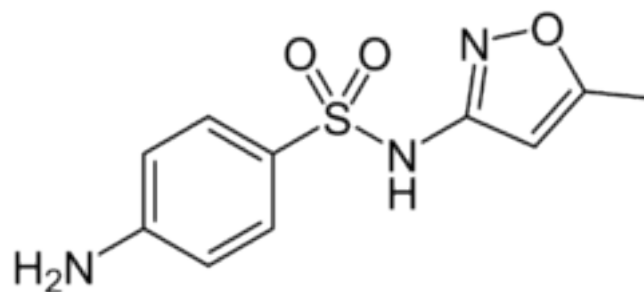
- Primeira classe a ser usada sistemicamente para tratamento/prevenção de infecção em humanos
 - pró-fármaco prontossil (metabólito ativo sulfanilamida)



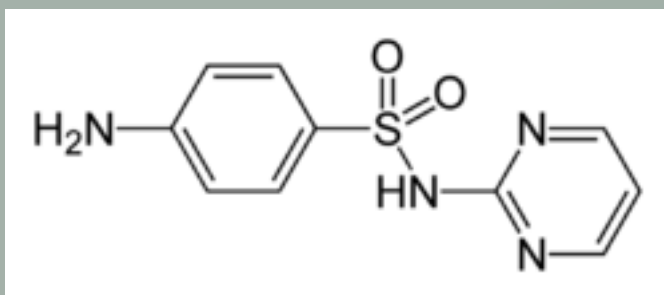
- Bacteriostáticos



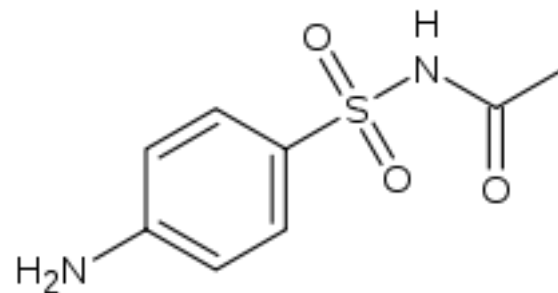
sulfanilamida



sulfametoxazol



sulfadiazina



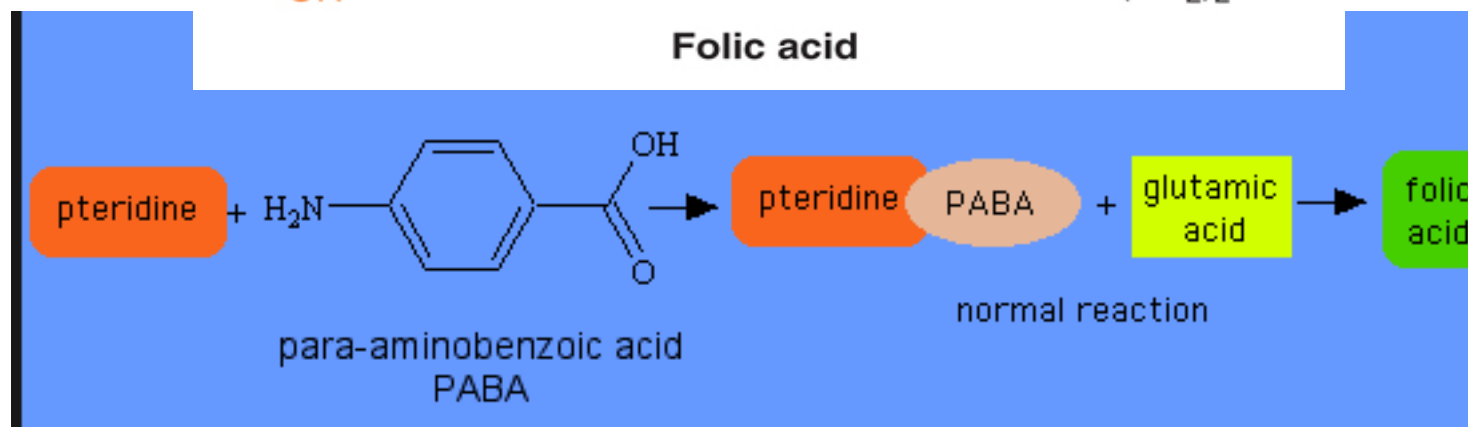
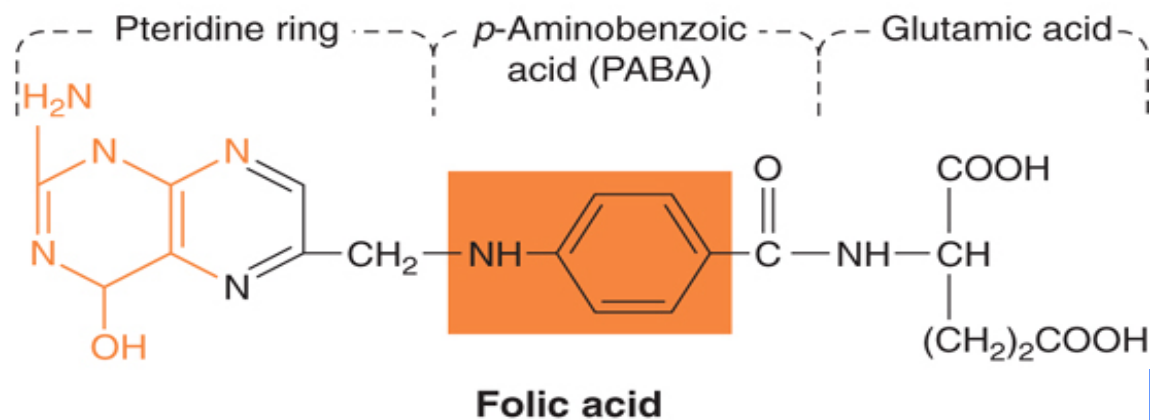
sulfacetamida

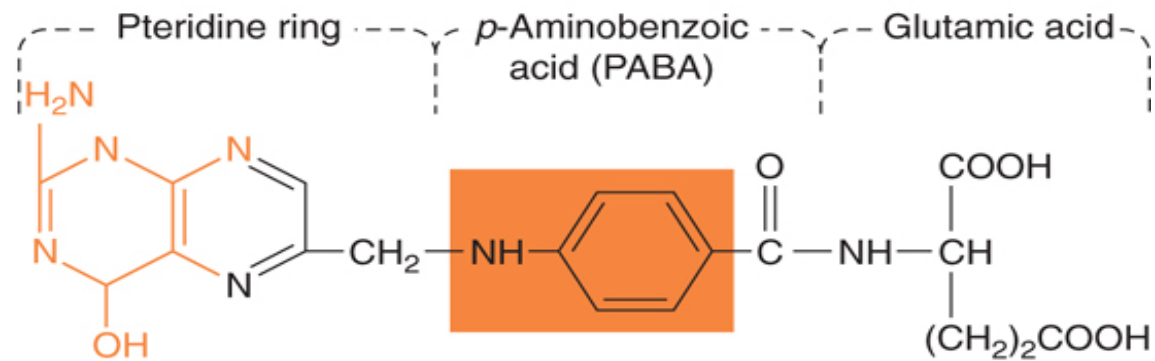
Presente na lista de medicamento essenciais da OMS

- São ainda bastante prescritas em países em desenvolvimento devido ao baixo custo e boa eficácia
- Bacteriostáticos
- A associação sulfametoxazol-trimetoprima é a mais utilizada
- Categoria C

Mecanismo de Ação

Alteração da síntese e metabolismo de ácido fólico

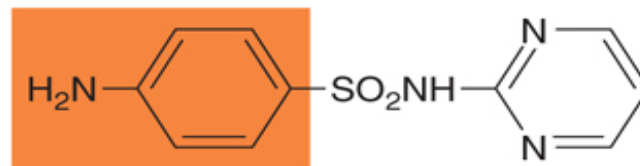




Folic acid

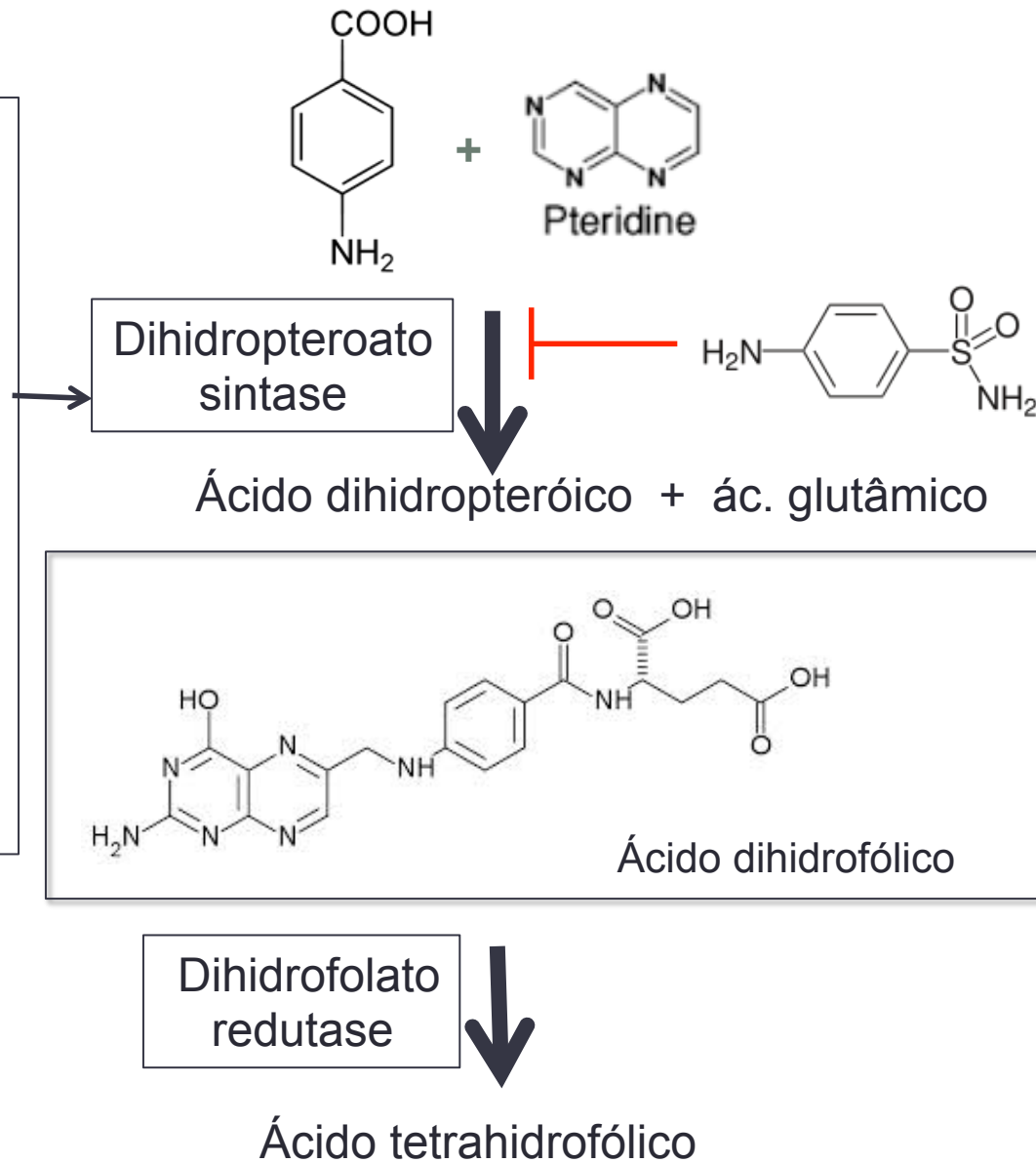


Sulfanilamide

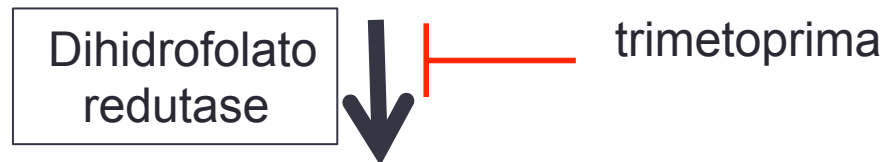
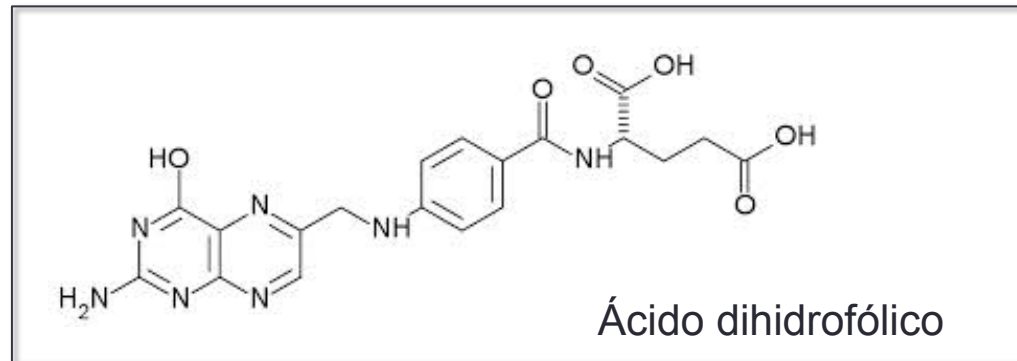
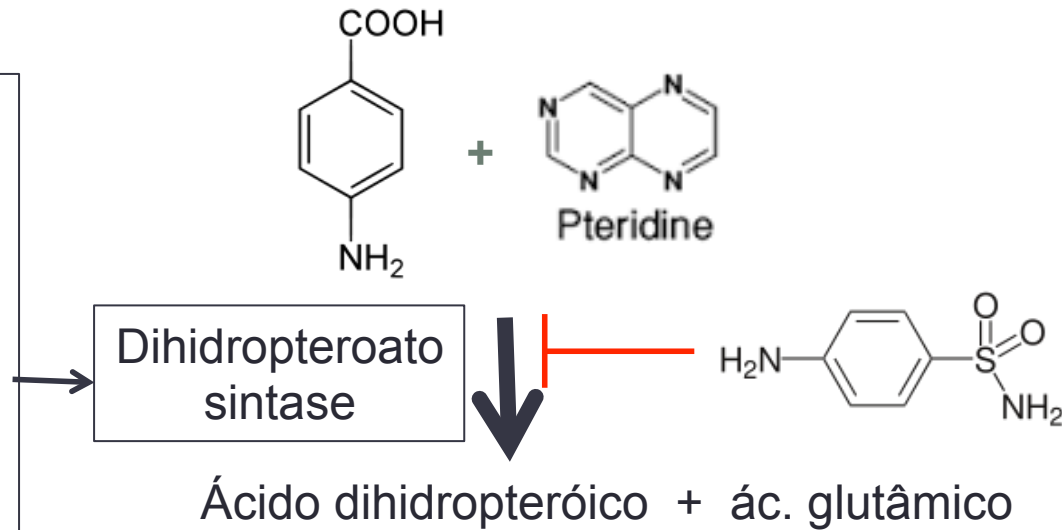


Sulfadiazine

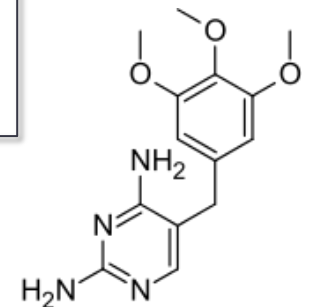
- Competitivo e pode ser revertido com ↑PABA
- Anestésicos ésteres de PABA (Procaína, tetracaína) podem antagonizar os efeitos do antibiótico



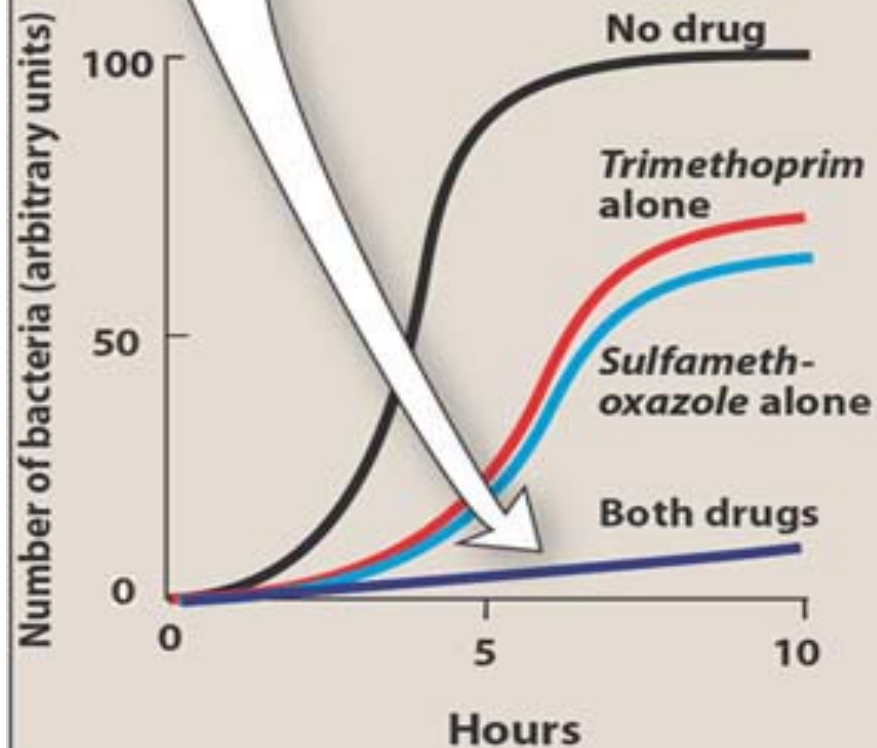
- Competitivo e pode ser revertido com **↑PABA**
- Anestésicos ésteres de PABA (Procaína, tetracaína) podem antagonizar os efeitos do antibiótico



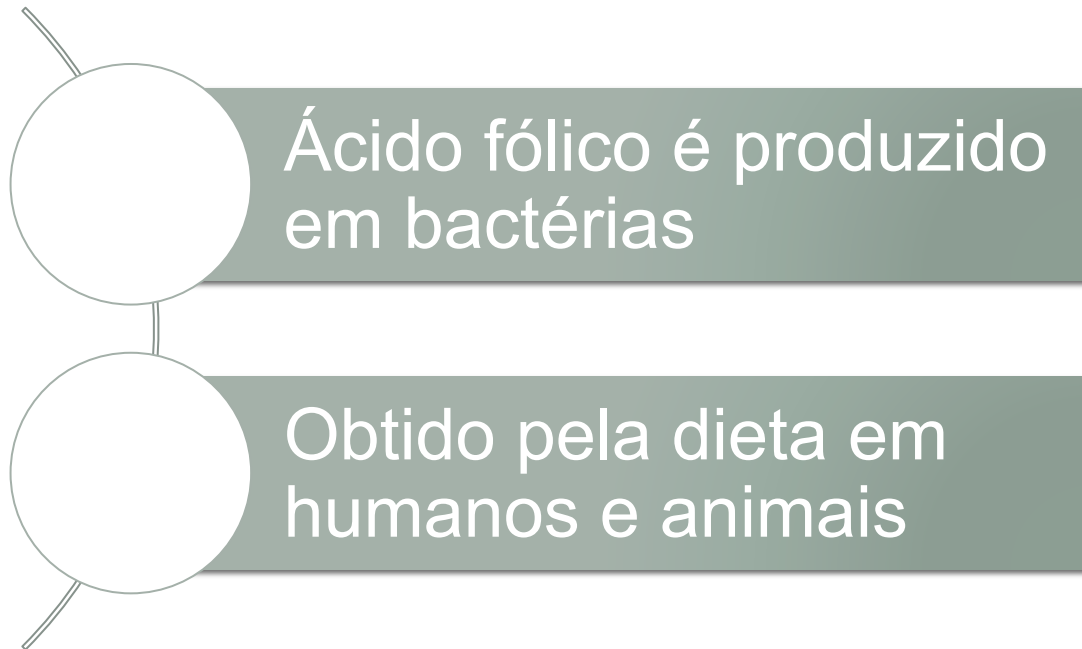
Ácido tetrahidrofólico
(síntese de timina – pirimidina)



Trimethoprim and sulfamethoxazole together (cotrimoxazole) show greater inhibition of bacterial growth.



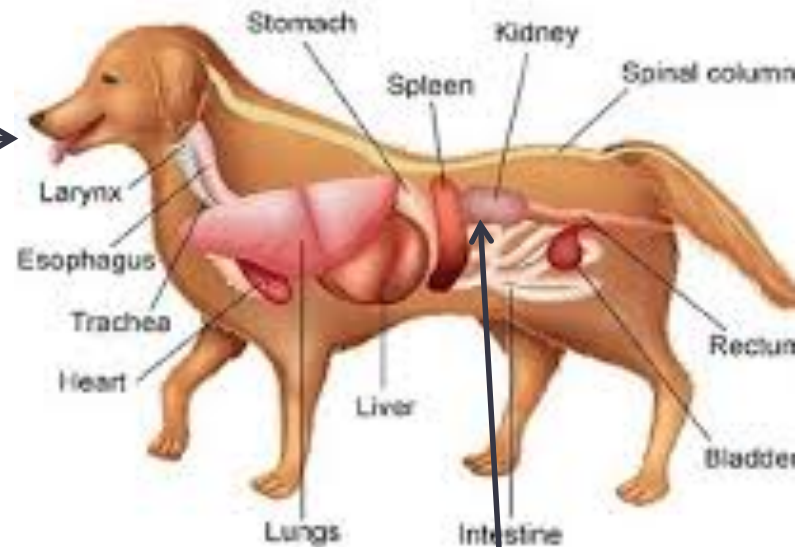
Base da seletividade



Farmacocinética

Afinidade a proteínas plasmáticas

Boa absorção oral (70-100%) →



excreção

-renal

- Capacidade de cruzar barreiras
 - Atravessam barreira placentária - atividade antibacteriana e toxicidade ao feto
 - Atravessam barreira hematoencefálica – infecções das meninges
 - Excretadas no leite (muitas delas)

Efeitos adversos

GI

- Náuseas
- vômitos

Trato urinário

- cristalúria
- Nefrotoxicidade
 - metabólitos
- Ingestão de líquidos para produzir vol urinário mínimo de 1,2L/dia

Sistema hematopoiético

- Anemia hemolítica aguda (rara)

Reações de hipersensibilidade

- Manifestações cutâneas (mais comuns em pacientes com AIDS):
 - Erupção cutânea
 - Eritema
 - Fotossensibilidade

Recém-nascidos

- As sulfonamidas devem ser evitadas no terceiro trimestre e em neonatos devido ao risco de kernicterus no neonato,
 - aumentar a proporção de bilirrubina livre devido à competição por proteínas plasmáticas
 - devido à imaturidade da ação das enzimas hepáticas em neonatos, a excreção das bilirrubinas é reduzida, resultando em elevadas concentrações séricas

Tabela 1. Substratos, **inibidores** e indutores de enzimas do CYP450.

Isoenzima CYP450	substrato	indutor	inibidor
CYP1A2	Cafeína, paracetamol, teofilina	Insulina, omeprazol, tabaco	Cimetidina, norfloxacina
CYP2B6	Ciclofosfamida, metadona	Dexametasona, fenobarbital, rifampina	Amiodarona, cetoconazol
CYP2C9	Ibuprofeno, tolbutamida, warfarina	Rifampina, secobarbital	Amiodarona, fluoxetina, teniposida
CYP2C19	Omeprazol, fenitoína	Prednisona, rifampina	Cimetidina, fluoxetina, topiramato
CYP2D6	Codeína, metoprolol	---	Amiodarona, cimetidina
CYP2E1	Paracetamol	Álcool, isoniazida	Dissulfiram
CYP3A4	Ciclosproina, sinvastatina, nifedipina	Barbitúricos, carbamazepina, fenobarbital, modafinil	Amiodarona, cetoconazol, cimetidina, fluoxetina, norfloxacina

Interações medicamentosas

- Potencializam os efeitos de:
 - Anticoncepcionais orais
 - Fenitoína
 - Varfarina
- Dois processos:
 - Inibição do metabolismo
 - Deslocamento da albumina