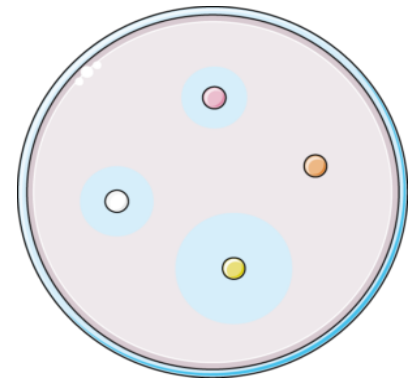
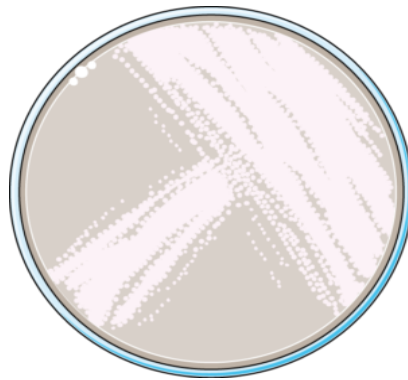
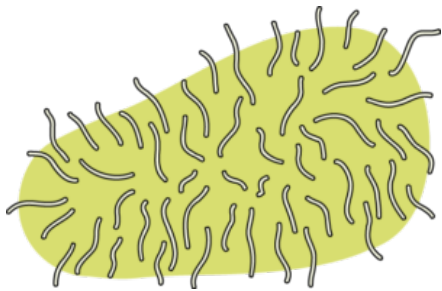


Beta-lactâmico, macrolídeos e azalídeos

Prof. Luciana B. Lopes, ICB-USP



Classificação de acordo com o mecanismo de ação

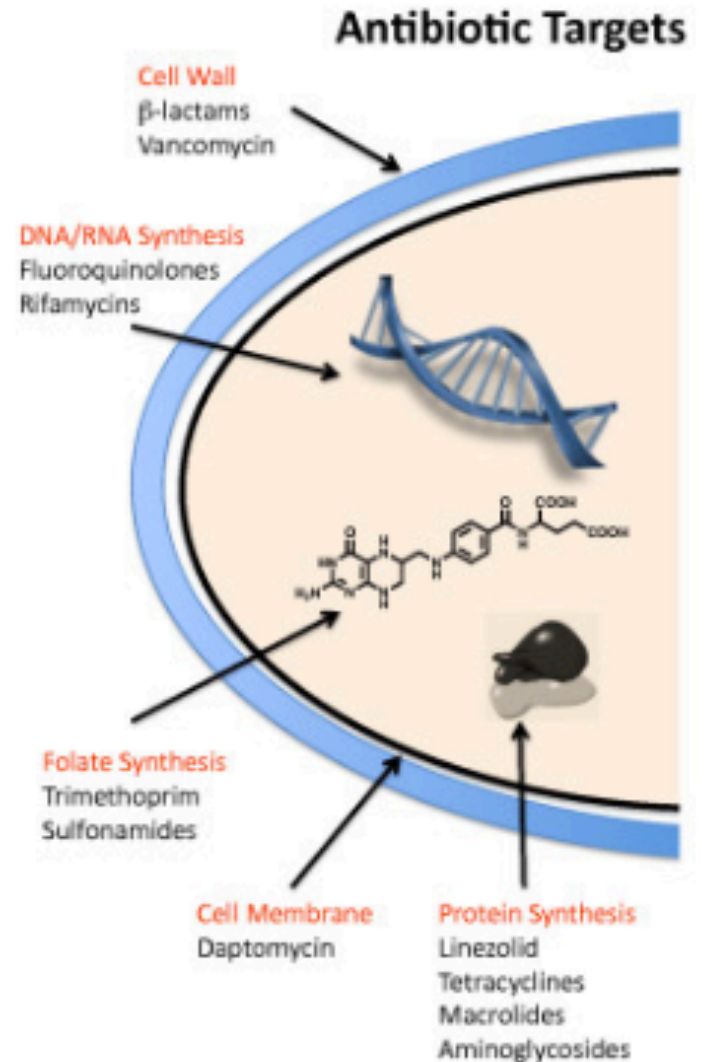
1- Inibição da síntese da parede celular

2- Alteração na permeabilidade da membrana citoplasmática

3- Alteração do metabolismo (ácido fólico)

4- Inibição ou alteração da síntese protéica

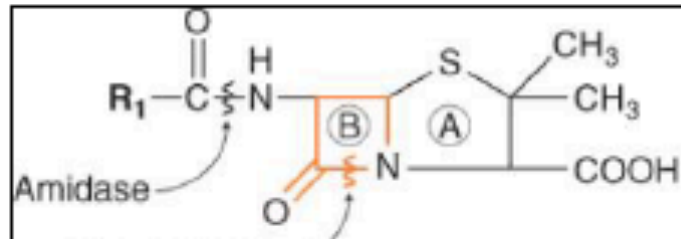
5- Alteração do metabolismo de ácidos nucleicos



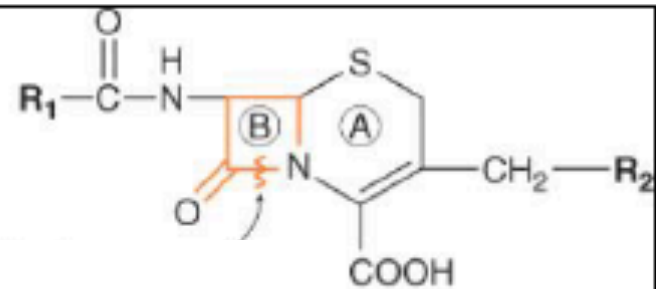
Inibição da síntese da parede celular

- **β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenens e monobactam)**
- Glicopeptídeos (vancomicina e avoparcina)

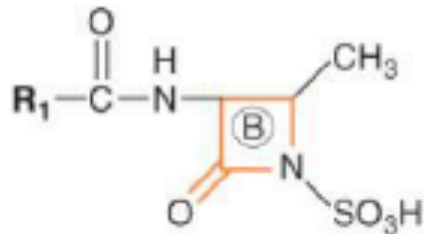
β -lactâmicos



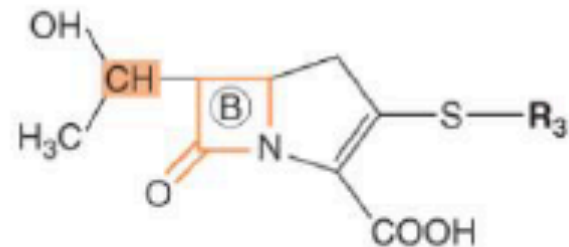
Penicillin nucleus



Cephalosporin nucleus



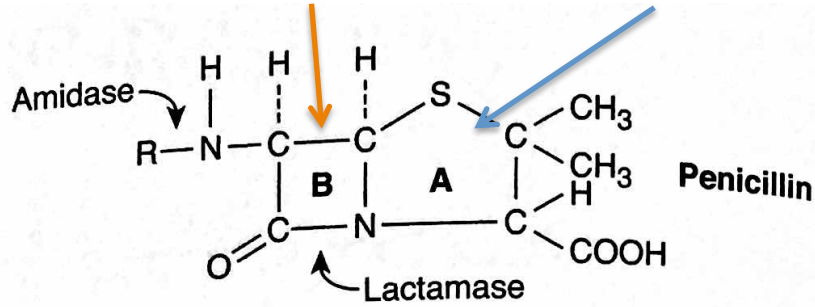
Monobactam nucleus
(β -lactamase resistant)



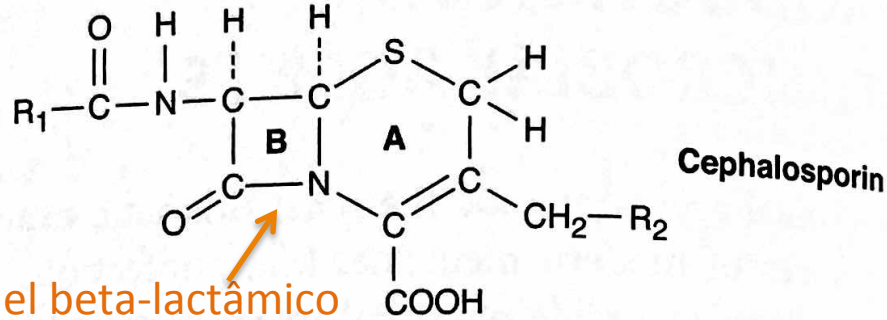
Carbapenem nucleus
(high resistance to β -lactamases)

Anel beta-lactâmico

Anel tiazolidina

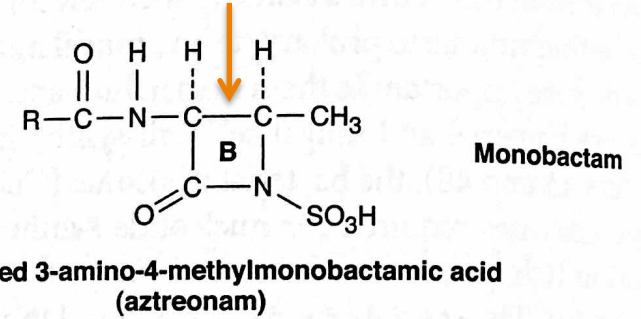


Substituted 6-aminopenicillanic acid



Substituted 7-aminocephalosporanic acid

Anel beta-lactâmico



Anel beta-lactâmico

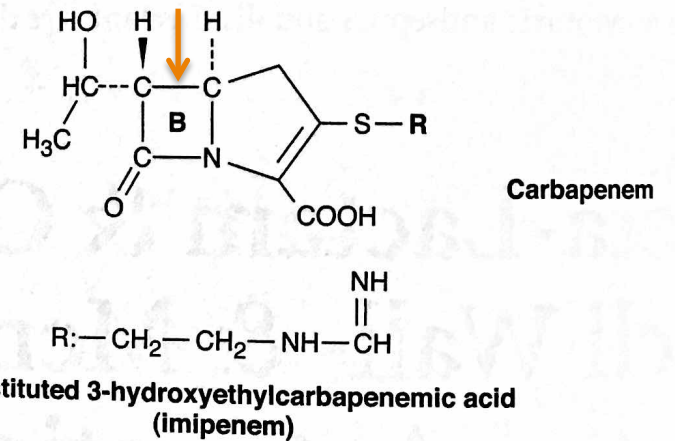


FIGURE 43-1 Core structures of four β -lactam antibiotic families. The ring marked B in each structure is the β -lactam ring. The penicillins are susceptible to bacterial metabolism and inactivation by amidases and lactamases at the points shown. Note that the carbapenems have a different stereochemical 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.



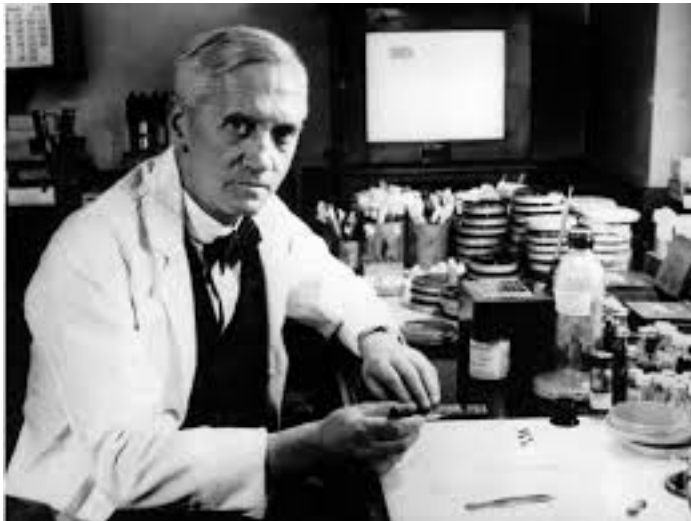
Florey, Chain e Abraham:
atividade antibacteriana em
ratos e estudos clínicos

Programa americano: 100 milhões
de unidades de penicilina

1942

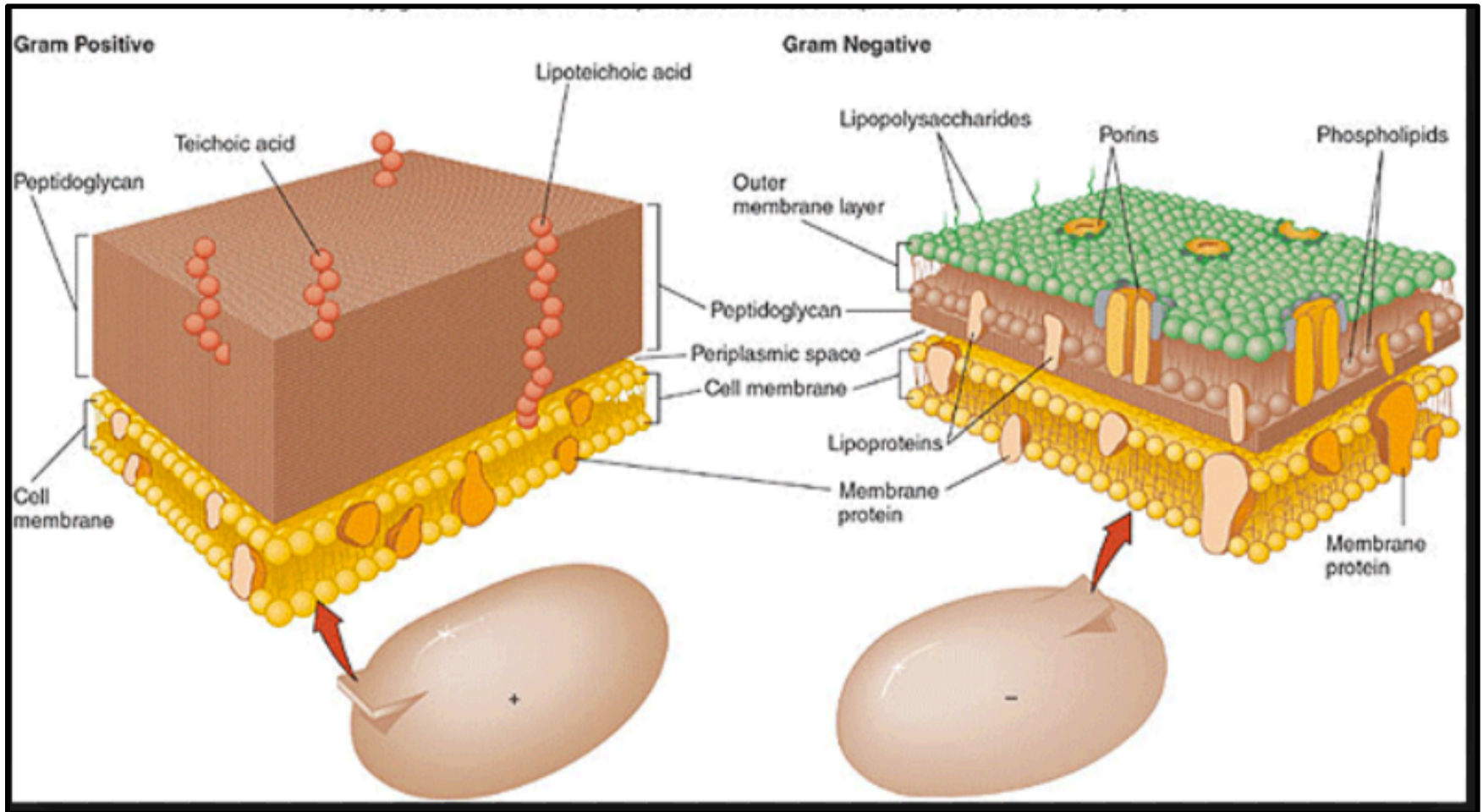


100L – 1 paciente/24 h



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

Diferenças entre Gram + e Gram -

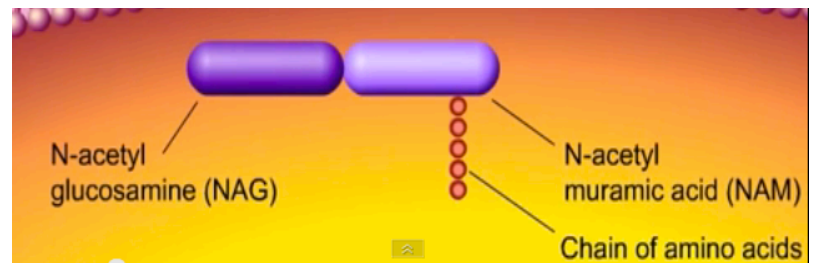
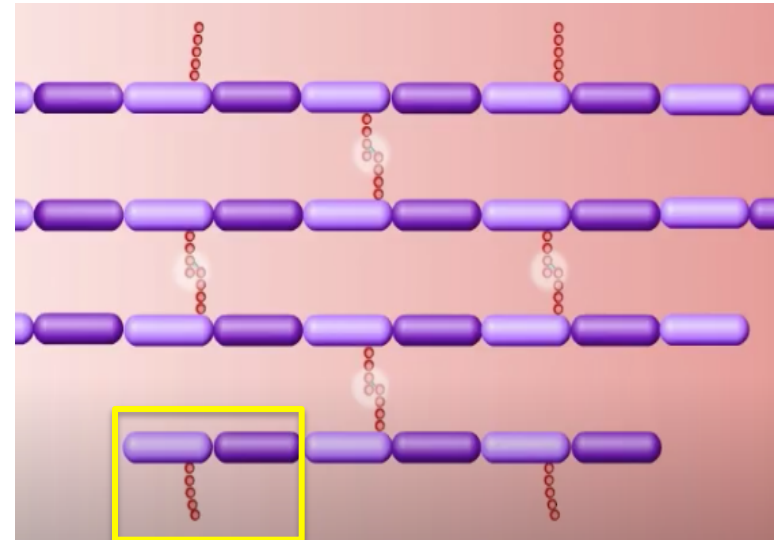


Peptidoglicana:

- Polímero
- Unidades de dissacarídeos

NAM: Ác. N-acetilmurâmico
cadeias peptídicas laterais

NAG: N-acetilglicosamina

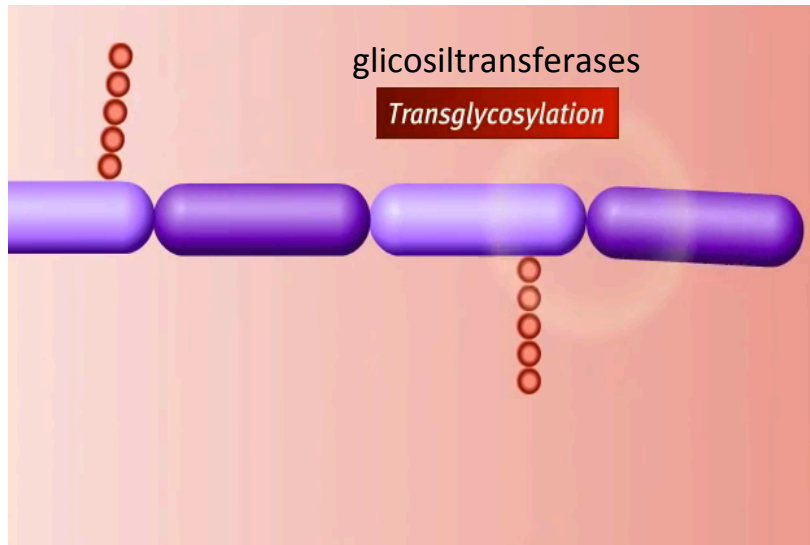
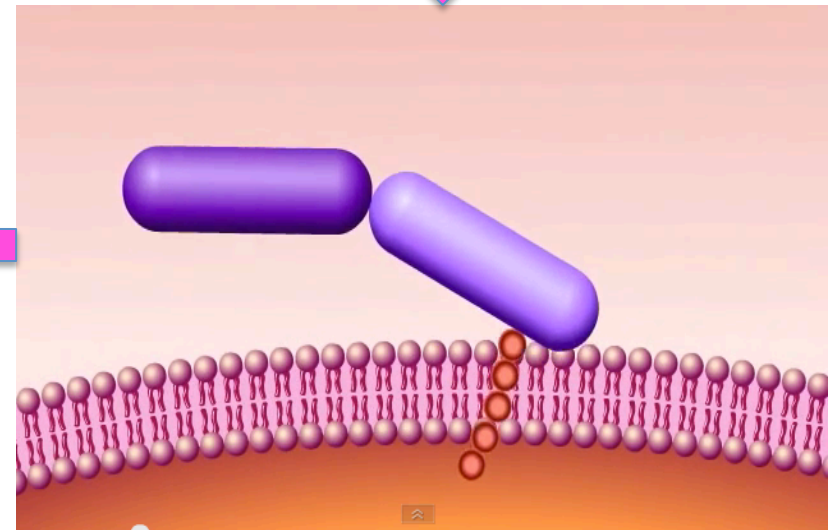
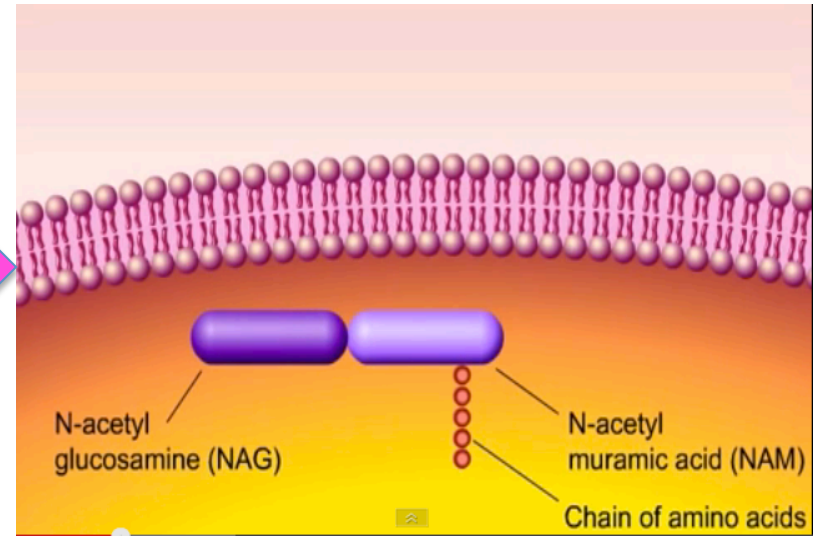
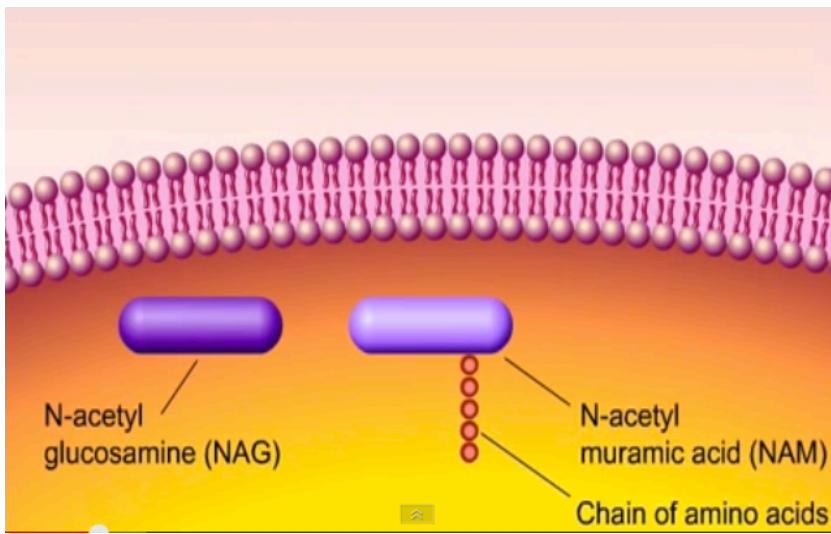


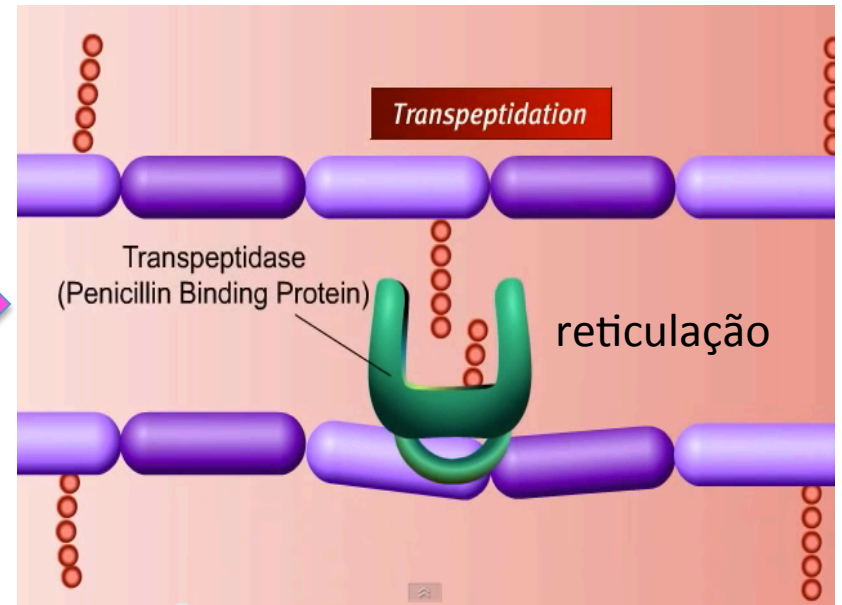
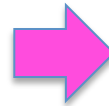
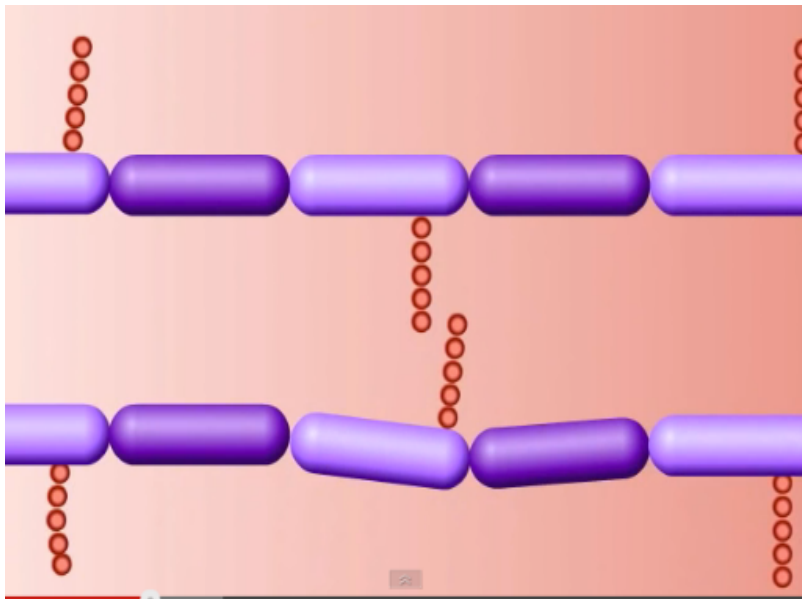
Sem reticulação

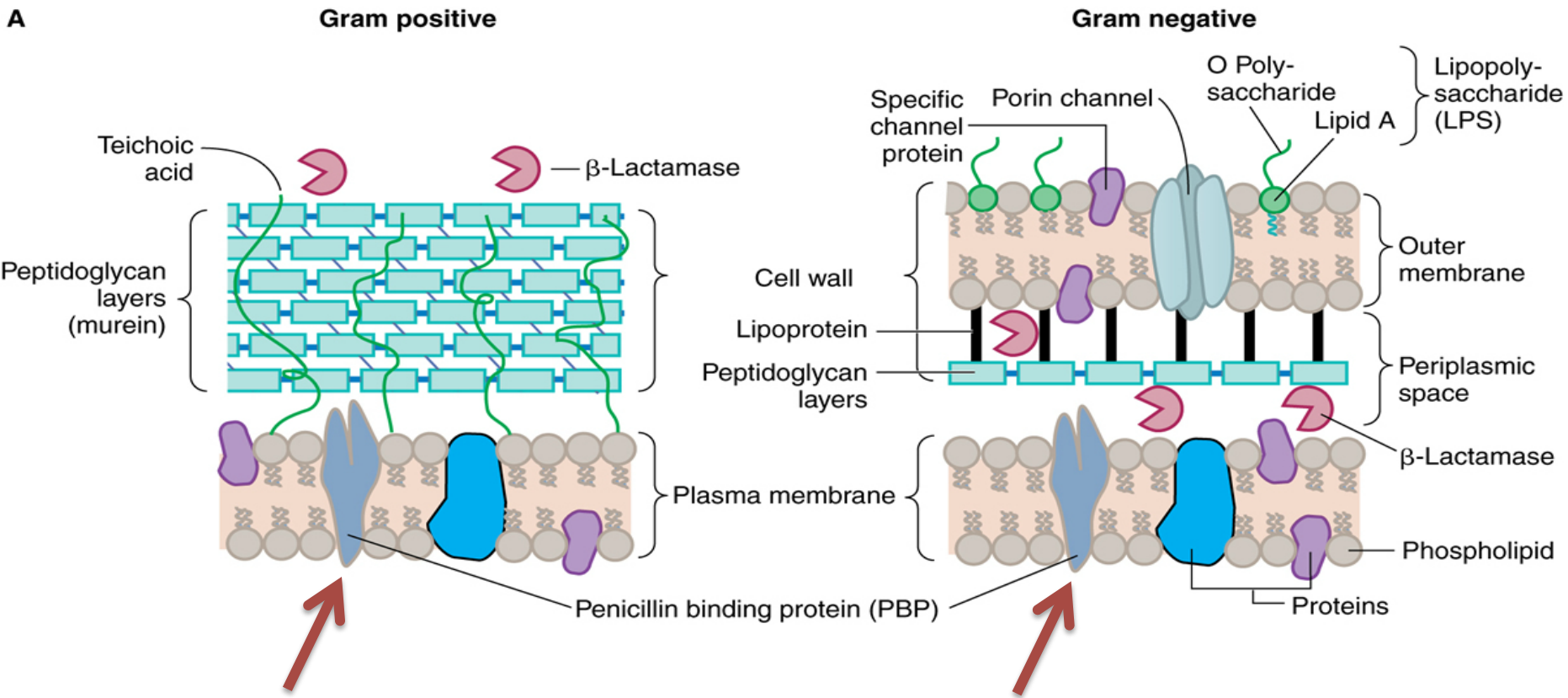


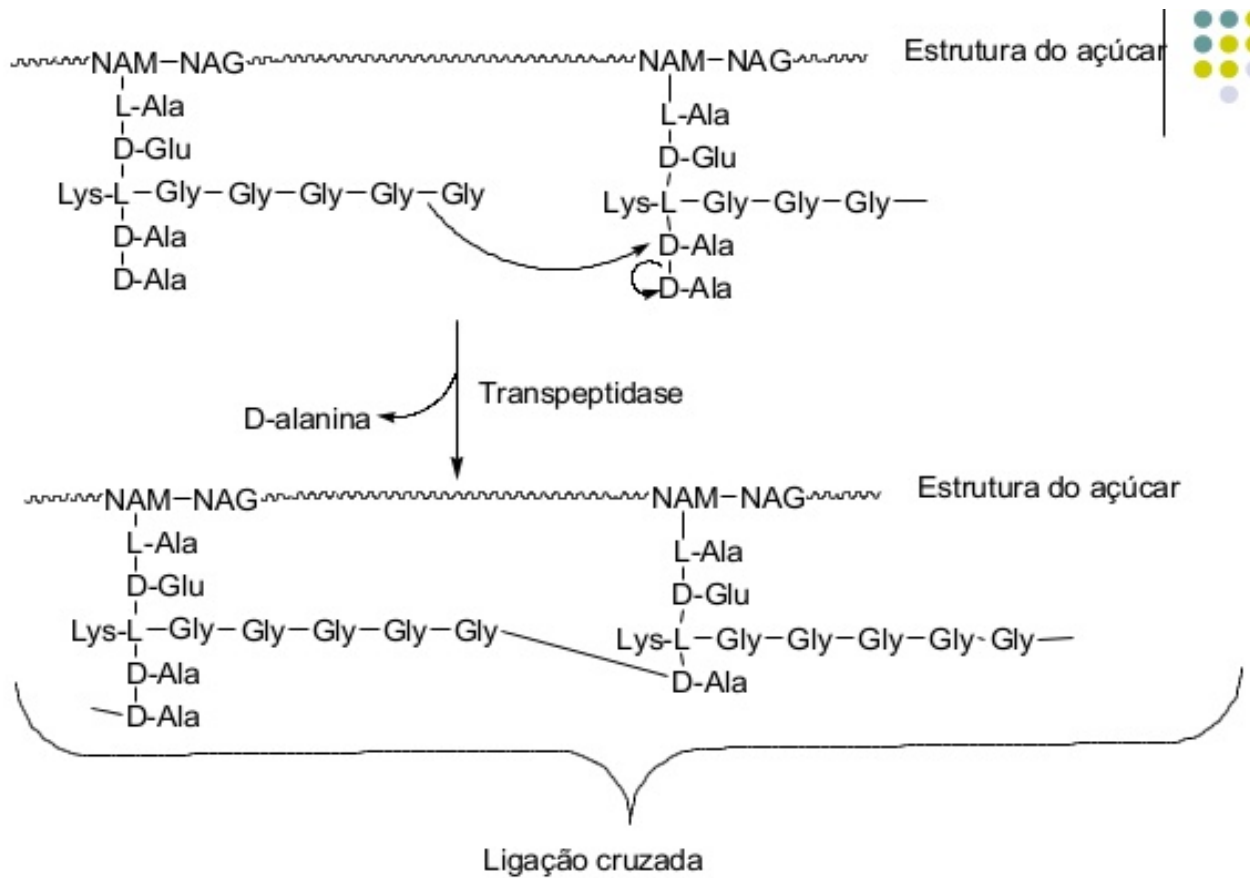
Com reticulação











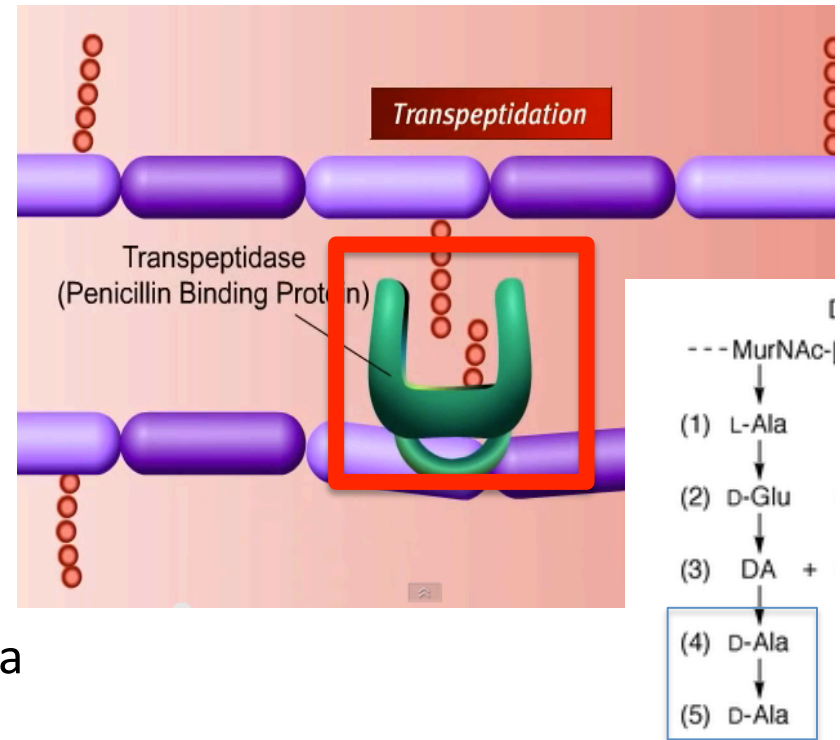
Mecanismo de ação

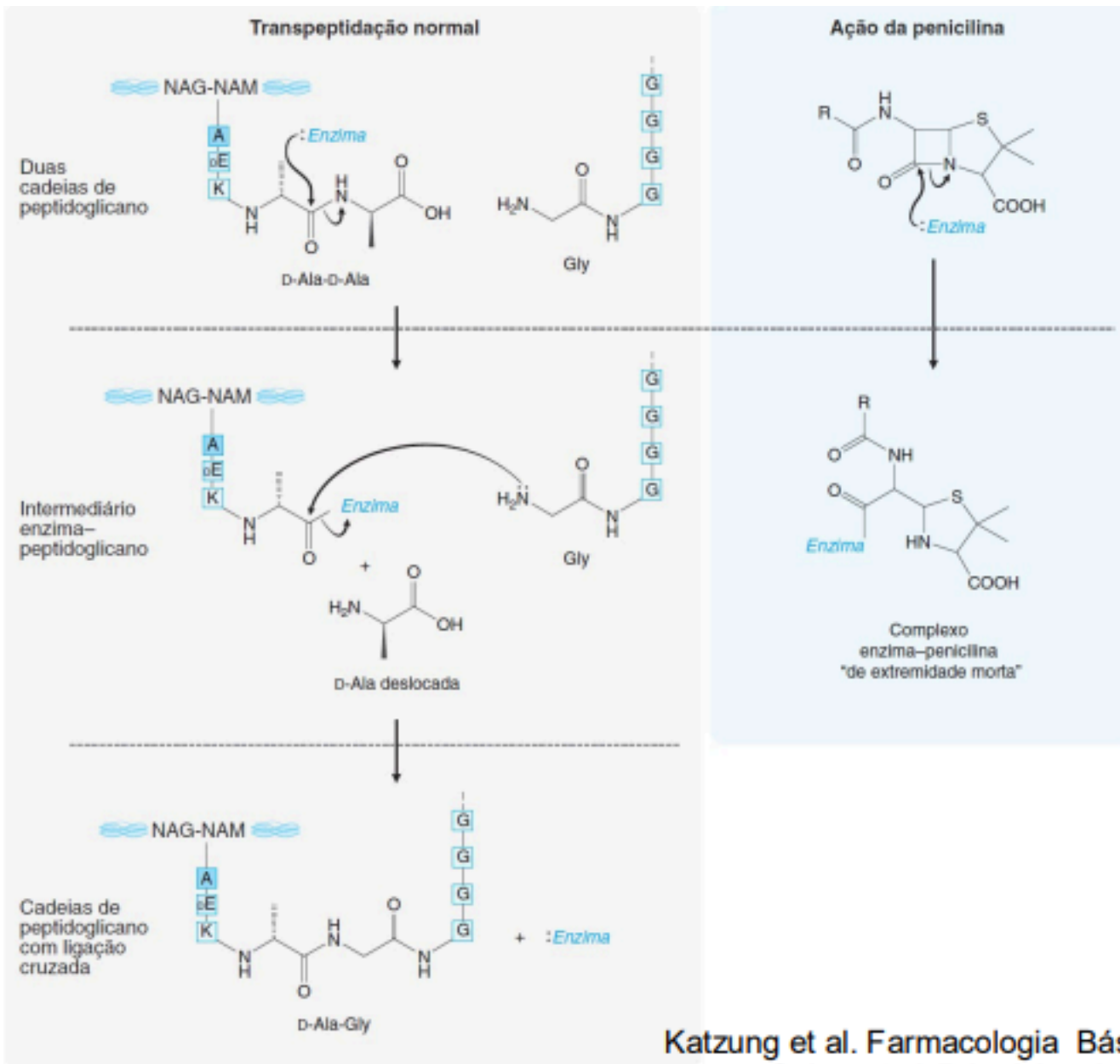
- *ALVO: proteínas ligantes da penicilina (PBPs)*
 - *Transpeptidases e outras enzimas*
 - *Termo coletivo*



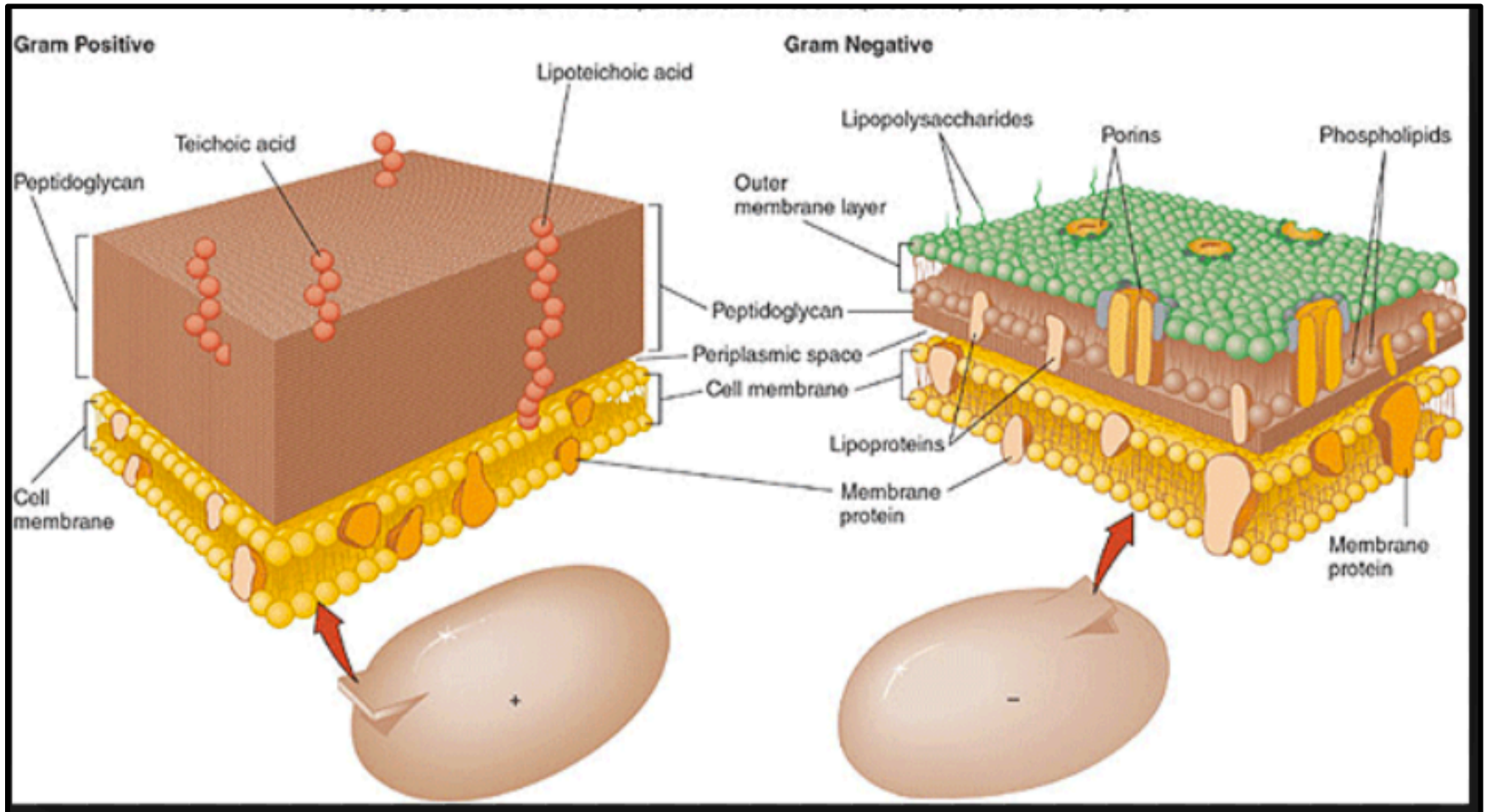
INIBIÇÃO DA RETICULAÇÃO/ TRANSPEPTIDAÇÃO

- Bactéria deve estar em crescimento para efeito



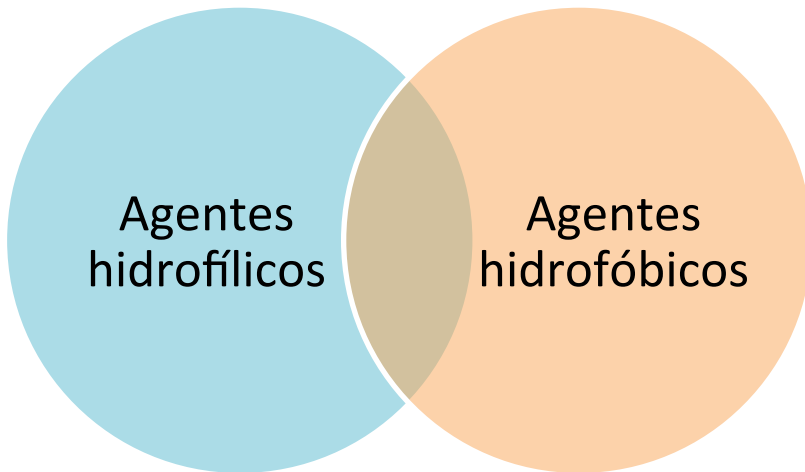


Difusão/captação dos fármacos



Características dos beta-lactâmicos

Grau de penetração



Bactérias Gram-positivas



Bactérias Gram-negativas

Características das penicilinas e captação celular

Hidrofílicos

AMPLO ESPECTRO

- Ampicilina
- Amoxicilina
- Piperacilina
- Ticarcilina
- Carbenicilina
- mezlocilina

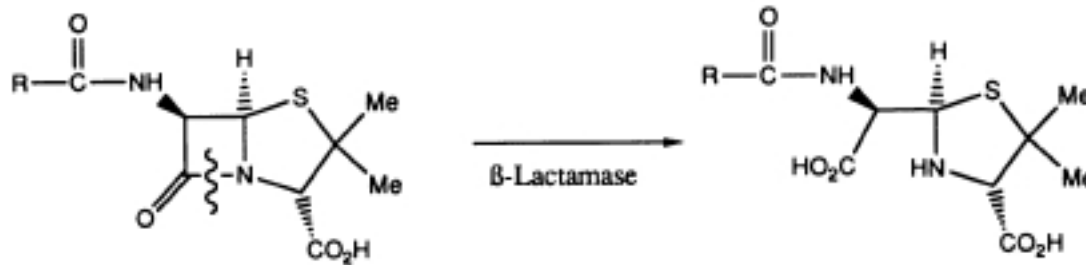
Hidrofóbicos

ESPECTRO ESTREITO

- Oxacilina
- Cloxacilina
- Dicloxacilin
- Meticilina
- Penicilina G

Resistência

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

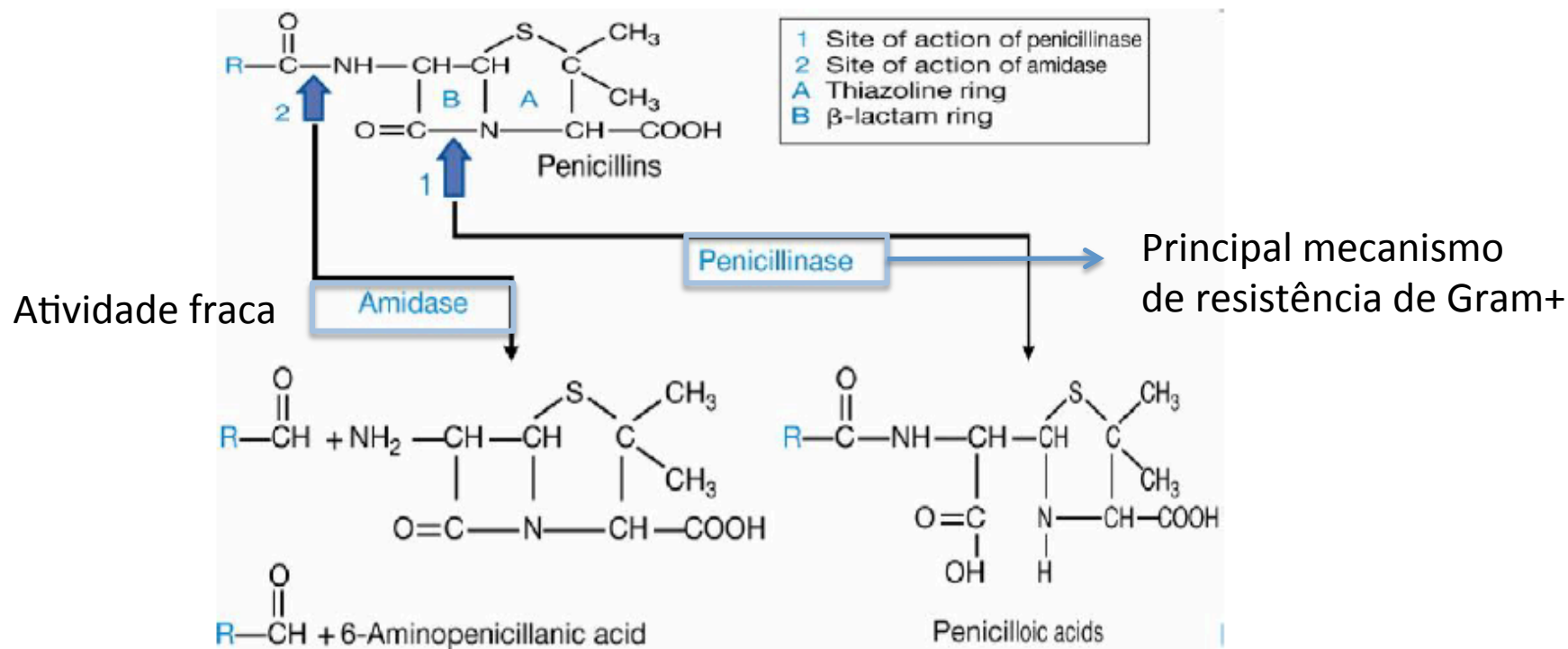


2. Modificações na estrutura das transpeptidases (proteínas ligantes de penicilina)

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

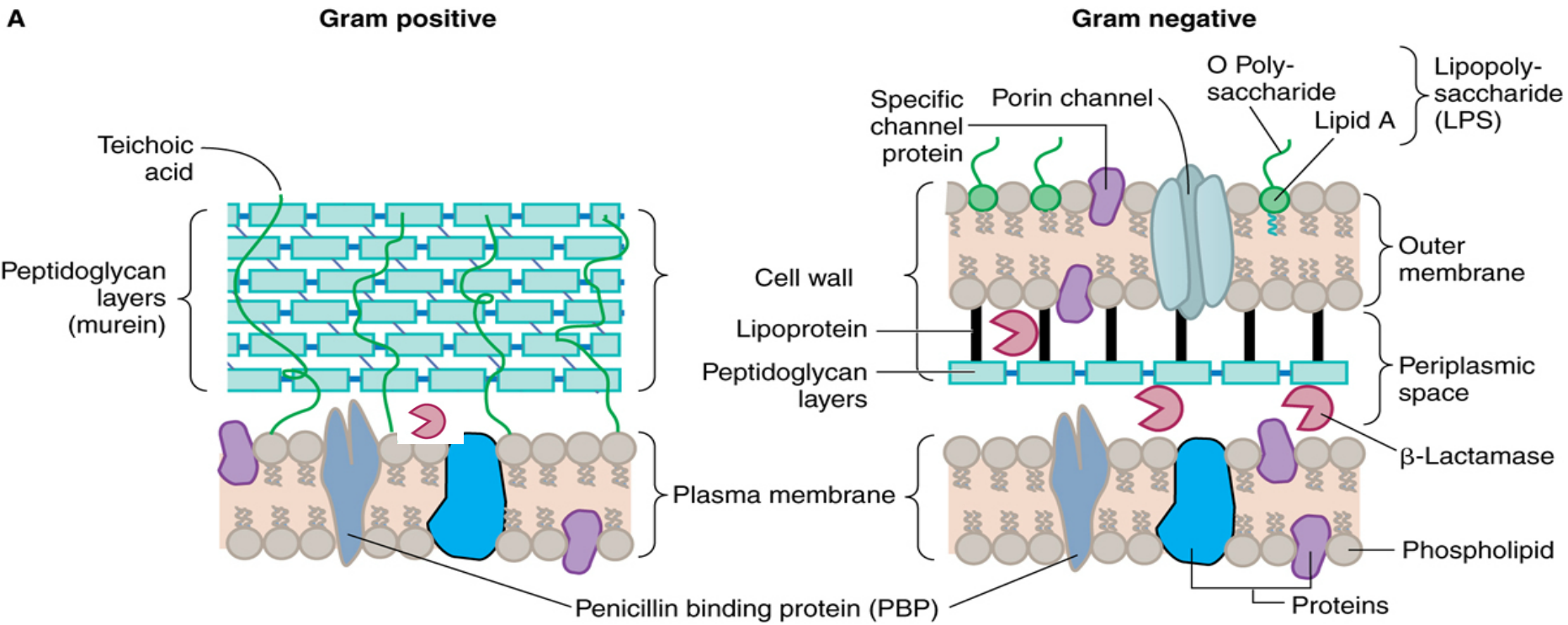
4. Permeabilidade reduzida de Gram- (menor expressão de porinas?)

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



Goodman e Gilman, 12^a. ed, 2011

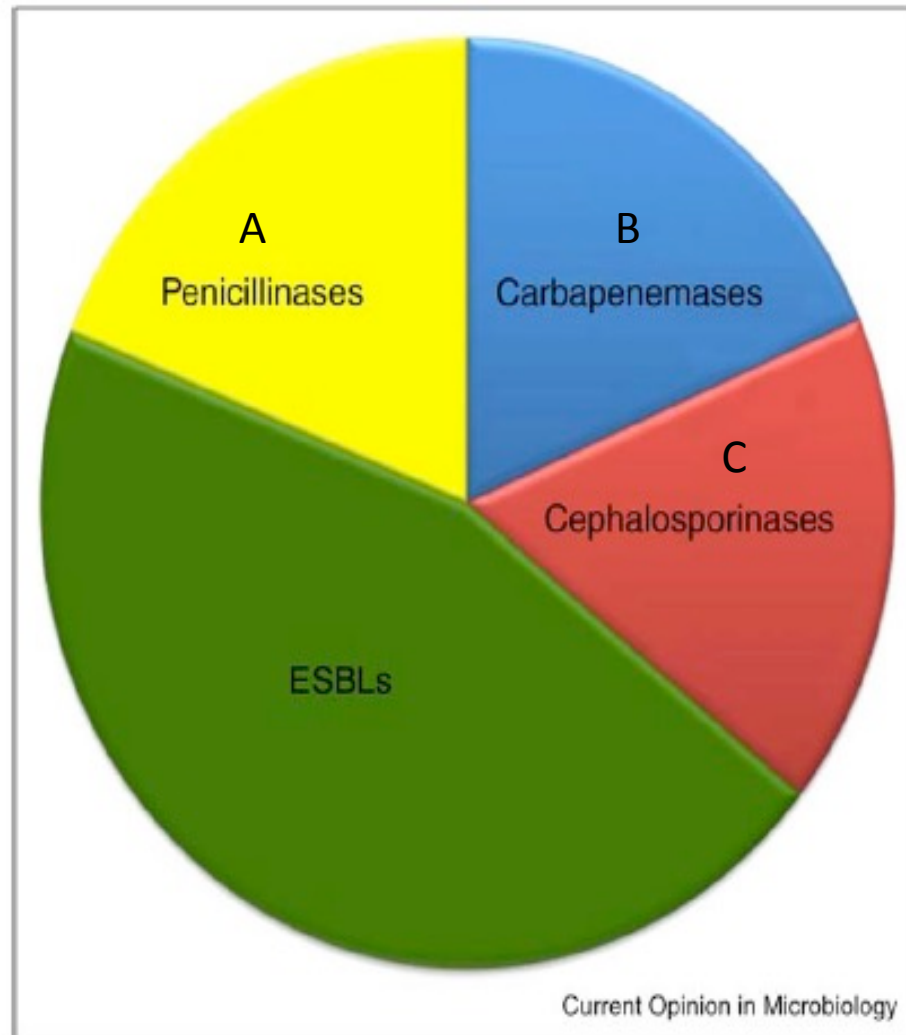
- Incapacidade de ligar-se às proteínas ligantes de penicilina



Vários tipos de beta-lactamases

- De acordo com a estrutura primária:
Classe A – D

- Influência sobre os fármacos que hidrolisam



Antibióticos em associação c/ inibidores da β -lactamase

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

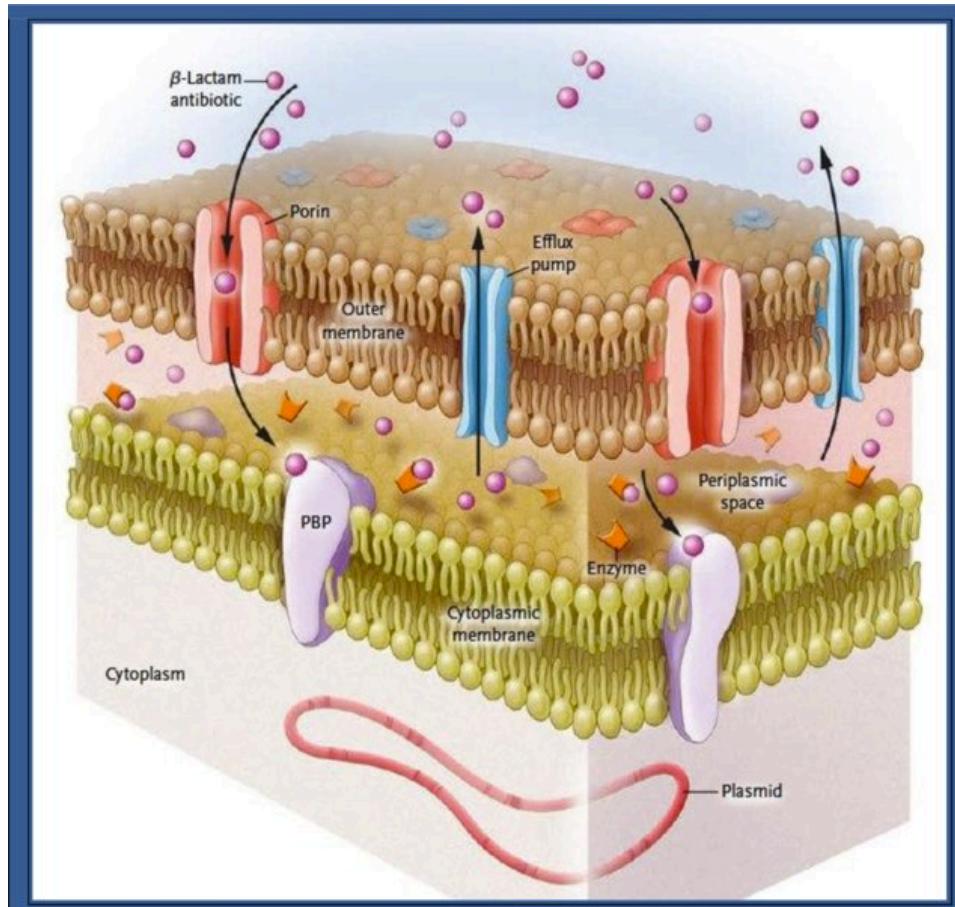
Ampicilina-
sulbactam
(im, iv)

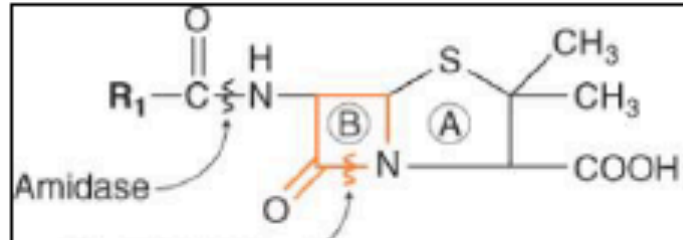
Amoxicilina-ácido
clavulânico
(vo)

eliminação renal

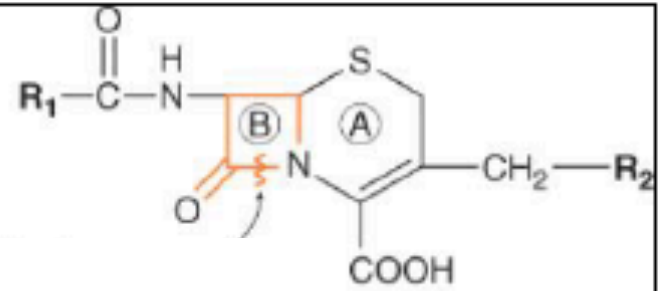
Indicações :
espectro de
atividade ampliado

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

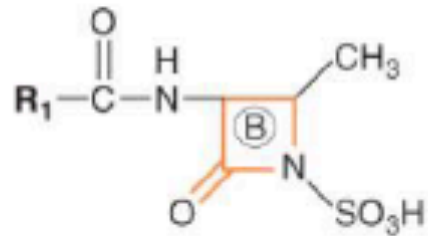




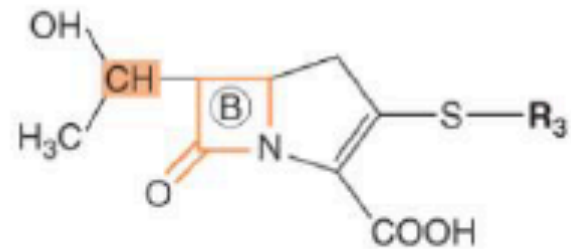
Penicillin nucleus



Cephalosporin nucleus

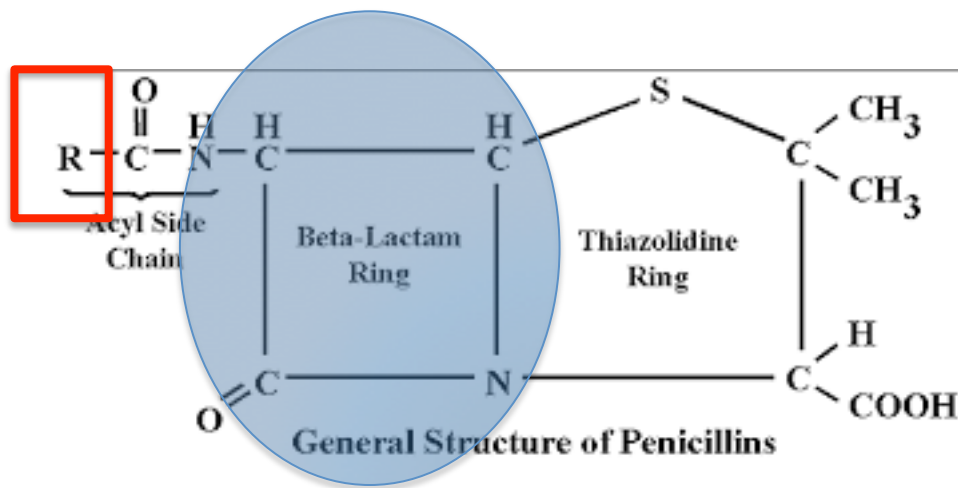


Monobactam nucleus
(β -lactamase resistant)

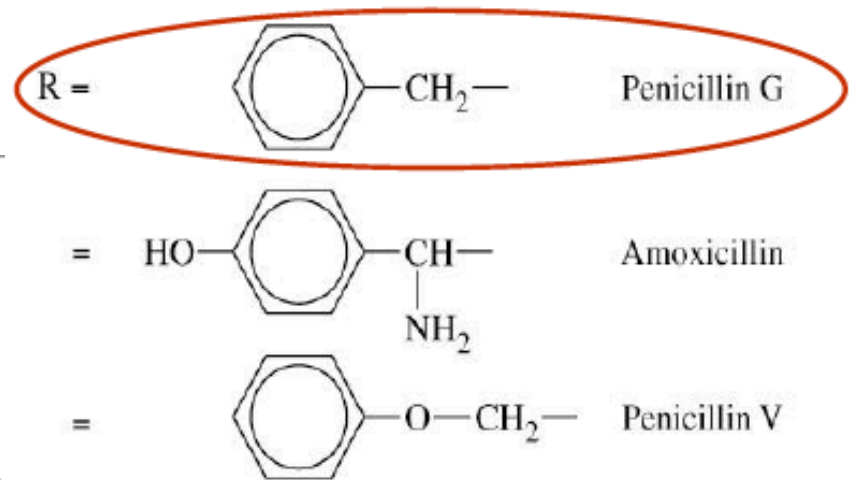


Carbapenem nucleus
(high resistance to β -lactamases)

PENICILINAS

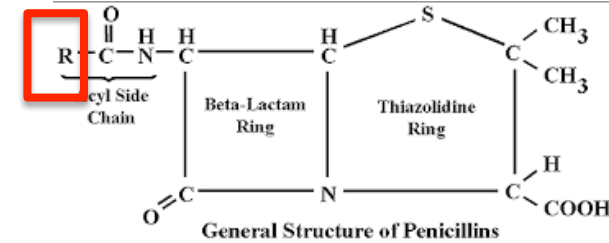


Ácido 6-aminopenicilânico



- **Alterar solubilidade**
 - **Ampliar espectro (Gram-)**
- **Conferir resistência contra beta-lactamases**
- **Melhorar propriedades farmacocinéticas**

Classificação das penicilinas



Naturais

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

Aminopenicilinas
Gram-

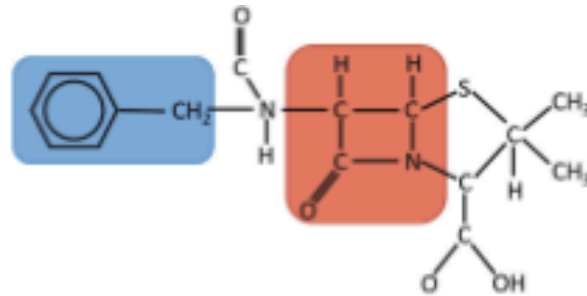
- ampicilina, amoxicilina.

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

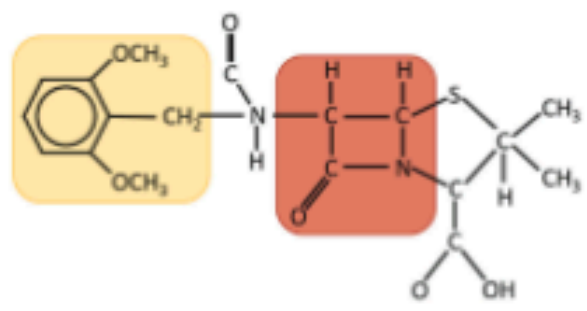
- oxacilina (im, iv), nafcilina (im, iv), cloxacilina (vo), dicloxacilina (vo), meticilina

Penicilinas de espectro
estendido II:
antipseudomonas:

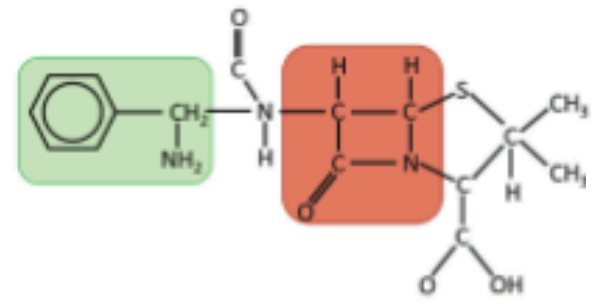
- carbenicilina, piperacilina, mezlocilina, ticarcilina



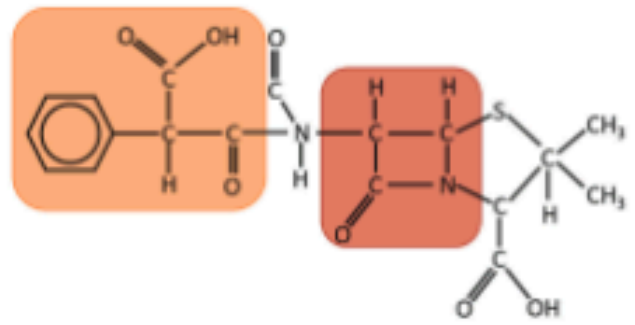
Penicillin G
naturais



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

Distribuição e eliminação

Amplamente
distribuída

60% estão ligadas à
albumina

Presentes no
fígado, bile, rins,
sêmen, líquido
articular e linfa

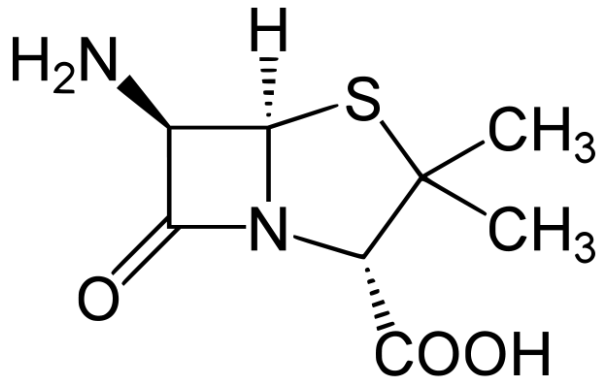
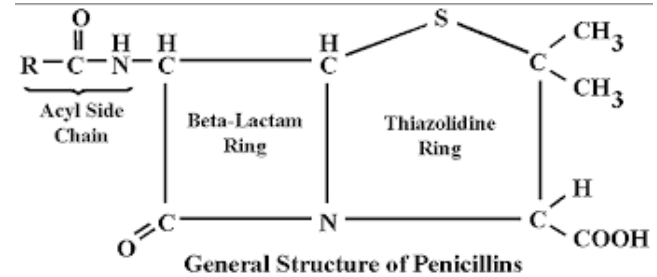
Meninge normal:
1% da []
plasmática

Meninge
Inflamada: 5% da
[] plasmática –
eficácia terapêutica

Eliminação renal

Taxa de depuração
reduzida em
recém-nascidos e
lactentes

SEMI-SINTÉTICAS



Ácido 6-aminopenicilânico

- Inserção de cadeias laterais que aumentem resistência a ácidos, beta-lactamase e aumentem espectro

- Aminopenicilinas
- Penicilinas de espectro estendido I (estafilocócicas)
- Penicilinas de espectro estendido II (antipseudomonas – carboxipenilicinas)

Aminopenicilinas

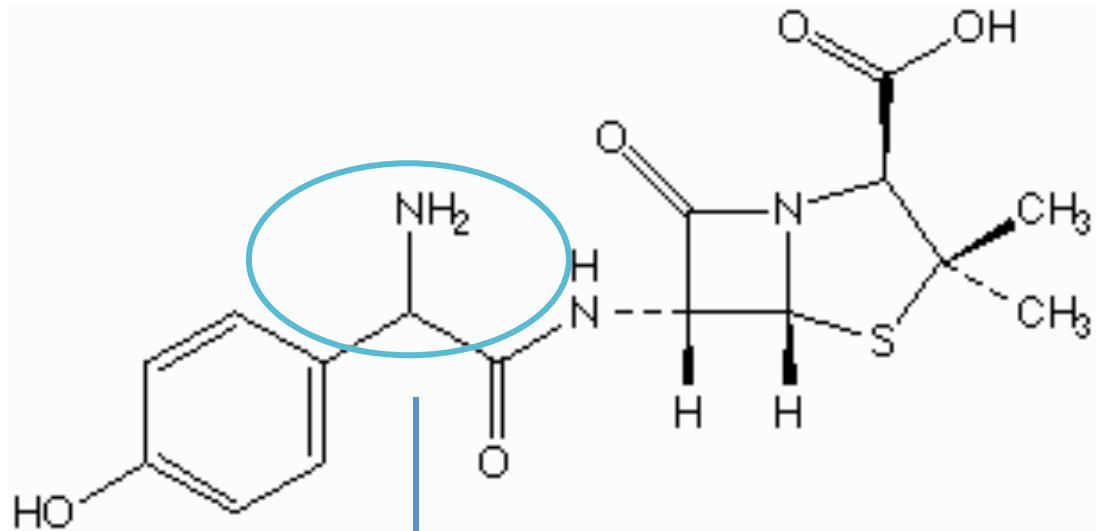
mesmo da penicilina + Gram-
Susceptíveis à beta-lactamases

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*.

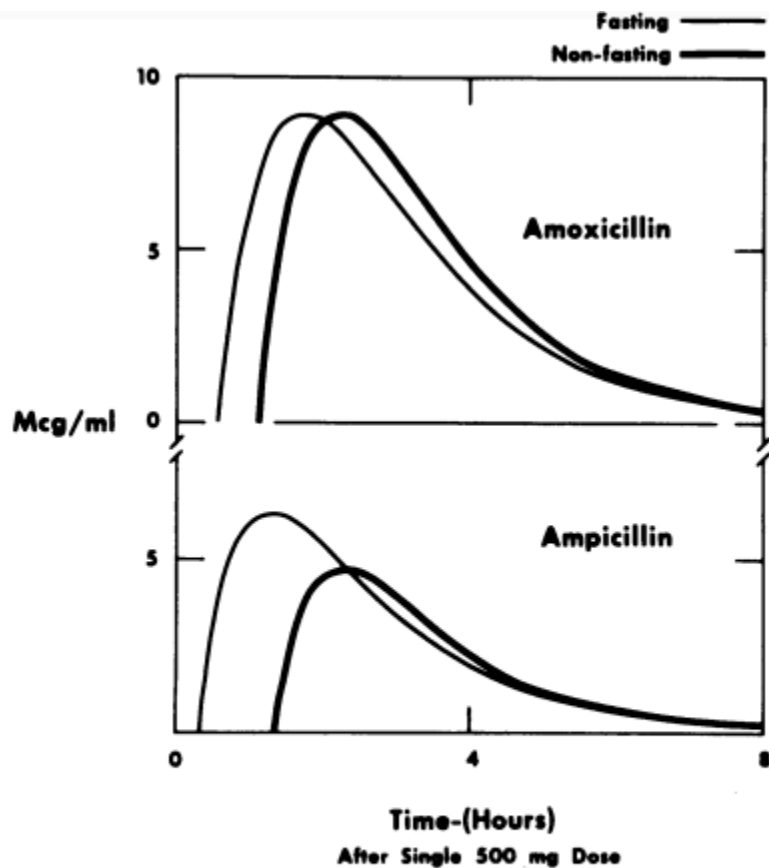


FIG. 1. Serum concentrations of amoxicillin and ampicillin for fasting and nonfasting subjects. Curves represent the average of individual kinetic parameters within each group.

Com exceção da amoxicilina, penicilinas orais devem ser administradas 2h antes ou após refeições - efeito de alimentos na absorção!

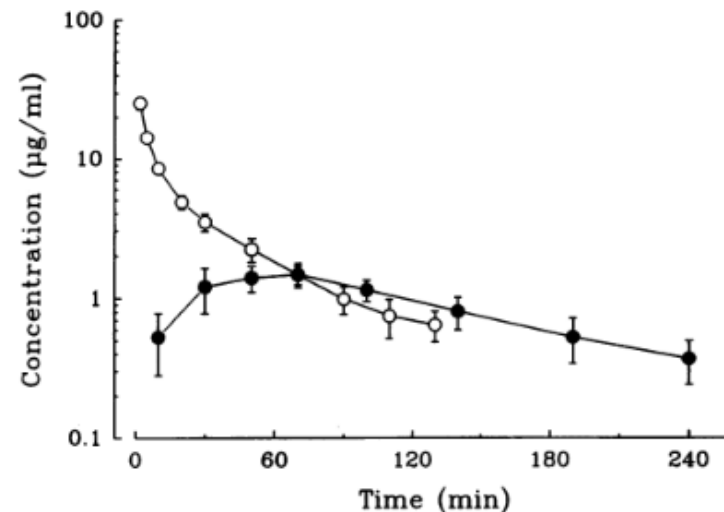


FIG. 2. Mean levels of amoxicillin in plasma \pm standard deviation after intraduodenal administration (●) and intravenous injection (○) of 2.2 mg of drug to the rats in groups 3 and 4, respectively.

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,
Apr.1994,p.842-847

Penicilinas de espectro estendido I: resistentes a β -lactamase de *Staphilococcus* (penicilinas antiestafilocóccicas)

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

Atividade contra *Staphilococcus* 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

Relativamente
estáveis em
meio ácido

Absorção mais
eficiente com o
estômago vazio

90% ligados à
albumina
plasmática

metabolismo
hepático

eliminação
renal (45%) – T
eliminação = 6h

Indicações:
infecções por
estafilococos

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

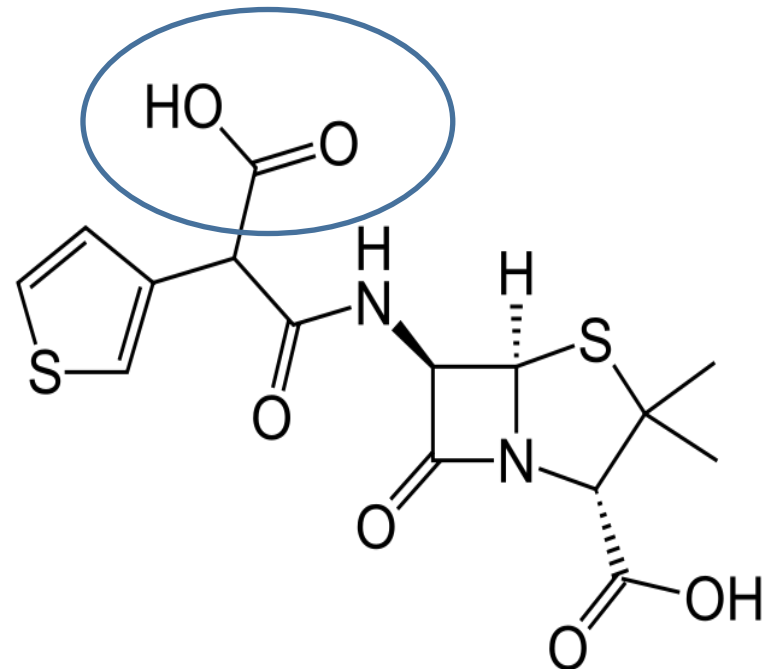


Table 1. Food and Drug Administration Pregnancy Category Ratings with Required Package Labeling Statements Prior to June 2015¹⁴

Pregnancy Category Rating	Level of Evidence	Accompanying Text Labeling Requirement
A	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)	None
B	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	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	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	[Name of drug] should be given to a pregnant woman only if clearly needed
D	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	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	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	[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

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

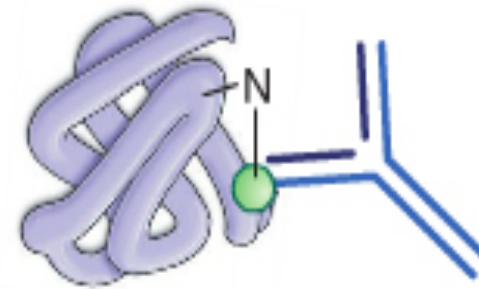
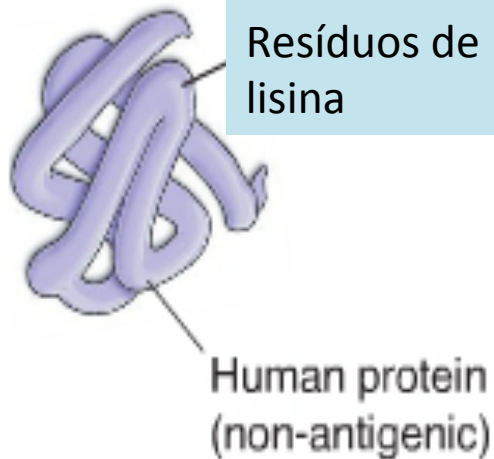
reações cruzadas entre β -lactâmicos

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

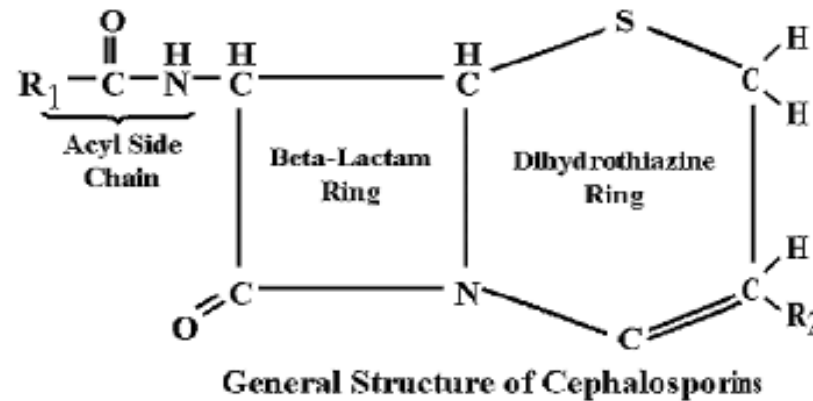
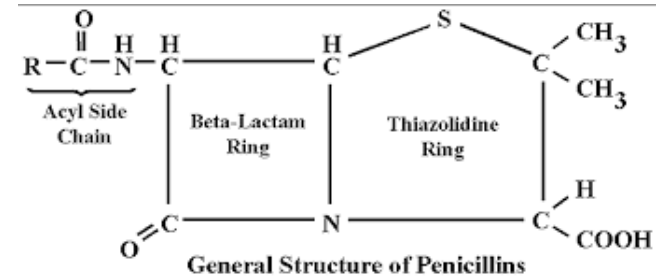
Penicilinas - Anafilaxia



Produtos de degradação antigênicos: ácido penicilóico e outros



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

Cefalosporinas: farmacocinética

algumas vo (cefalexina), a maioria im ou iv

ampla distribuição

algumas atravessam barreiras (cefoperazon*, ceftriaxona*, cefotaxima e cefuroxima)

eliminação renal por secreção tubular

*eliminadas na bile.

Cefalosporinas: Indicações terapêuticas

Primeira geração:

- infecções de pele e tecidos moles por *S. aureus* e *S. Pyogenes*

Segunda geração:

- Substituídas pelas de terceira geração
- No tratamento de infecções respiratórias – menos eficazes que amoxicilina
- Não atingem conc. terapêutica no liquor

Terceira geração:

- gonorréia, doença de Lyme, pneumonia adquirida na comunidade, meningites (ceftriaxona)
- Pneumonias causadas por *H. Influenzae* e *S. Pneumoniae* –
- Atividade reduzida contra *S. aureus*

Quarta geração:

- pneumonias, infecções do trato urinário, pele e parte moles, corrente sanguínea e meningites por bacilos gram-negativos

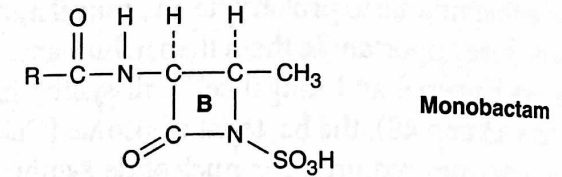
Quinta geração

- Infecções de difícil tratamento, infecções urinárias, pilonefrite, pneumonias, listeriose

TABLE 1. Classification of the most used CFs by generation and route of administration (G(+) = Gram positive, G(-) = Gram negative) [1,2,17,22,24].

Generations/Administration									
First		Second		Third		Fourth		Fifth	
Cefalotine	parenteral	Cefamandol	parenteral	Cefotaxime	parenteral	Cefpirome	parenteral	Ceftaroline fosamil	parenteral
Cefapirine	parenteral	Cefuroxime	parenteral	Ceftazidime	parenteral	Cefepime	parenteral	Ceftolozane/ tazobactam	parenteral
Cefalexina	oral	Cefoxitin	parenteral	Ceftriaxone	parenteral			Ceftobiprol medocaril	parenteral
Cefadroxil	oral	Cefotetan	parenteral	Cefoperazone	parenteral				
Cefatrizine	oral	Cefaclor	oral	Flomoxef	parenteral				
Cefradine	oral	Cefprozil	oral	Cefixime	oral				
		Cefuroxime axetil	oral	Ceftibuten	oral				
Antibacterial spectrum									
<p>G(+) cocci (<i>staphylococci spp.</i> and <i>streptococci spp.</i>)</p> <p>All have minimal activity against G(-) bacteria.</p>		<p>All have less activity against G(+) cocci and increased activity against G(-) bacilli compared to the first-generation. Cefuroxime has increased activity against <i>Haemophilus influenza</i>. Cefotetan and cefoxitin have increased activity against <i>Bacteroides spp.</i></p>		<p>All have extended activity against G(-) bacteria (including those resistant to the first and second generation CFs or other beta-lactam antibiotics). Ceftriaxone is useful in the treatment of meningitis (caused by <i>Haemophilus influenza</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, or <i>Streptococcus pneumoniae</i>) gonorrhoea and disseminated Lyme disease. Ceftazidime presents activity against <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p>		<p>Cefepime is active against <i>Streptococcus pneumoniae</i>, methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. In addition to the activity of the third generation, cefepime has activity against beta-lactamase-producing G(-) bacilli.</p> <p>Cefepime is reserved for severe systemic infections produced by multi-resistant organisms.</p>		<p>Ceftaroline is a broad-spectrum antibiotic with great activity against MRSA, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Enterococcus faecalis</i>, and no activity against <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p> <p>Ceftolozane/tazobactam has activity against resistant G(-) pathogens (including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), <i>Enterobacteriaceae</i>, and some anaerobic pathogens (e.g., <i>Bacteroides fragilis</i>). Ceftobiprole is active against MRSA and <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistant to third-generation CFs and penicillin, and G(-) bacteria associated with hospital-acquired pneumonia and community-acquired pneumonia.</p>	

Monobactâmicos



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

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)

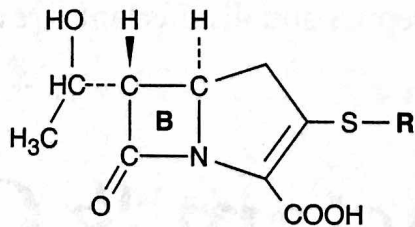
Indicações

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

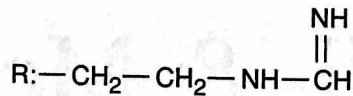
Efeitos adversos:

- não causam reações alérgicas como as penicilinas.

Carbapenems



Carbapenem



Substituted 3-hydroxyethylcarbapenemic acid
(imipenem)

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

Resistência aos Carbapenêmicos

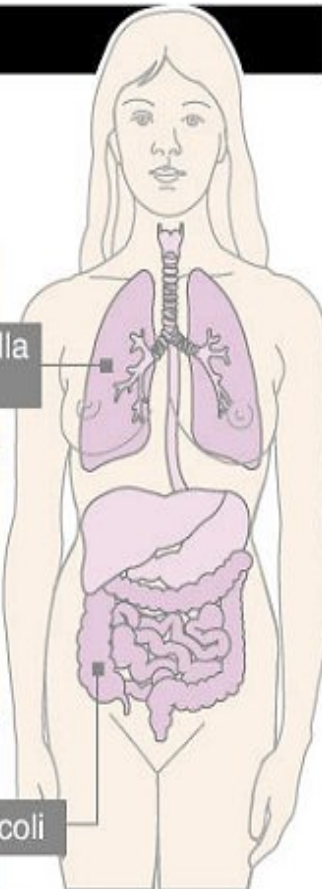
New superbug in UK

New Delhi metallo-β-lactamase-1, or NDM-1 for short, is an enzyme that can live inside different bacteria. Any bacteria that carry it will be resistant to antibiotics



Lungs: *Klebsiella pneumoniae*

Gut: *E.coli*



Two types of bacteria have been host to NDM-1: the gut bacterium *E.coli* and another that can invade the lungs called *Klebsiella pneumoniae*. Both can lead to urinary tract infections and blood poisoning

RESISTENTE A ANTIBIÓTICOS

Brasil registra primeiro caso de infecção por superbactéria NDM-1

Ministério da Saúde determina medidas de segurança hospitalar para todo o país após confirmar o aparecimento da superbactéria no Rio Grande do Sul

9 de maio, 2013



fonte | A A A

“A principal medida de controle hospitalar é lavar as mãos. Por incrível que pareça, esse ato simples é a maior barreira de transmissão de uma bactéria de um paciente para outro”

Fármaco que atuam na síntese da parede celular são bactericidas.

A. Verdadeiro

B. Falso

A membrana externa de bactérias Gram+ dificulta a entrada de penicilinas na célula e seu efeito

A. Verdadeiro

B. Falso

Cefalosporinas inibem a transglicosilação de peptidoglicanas.

A. Verdadeiro

B. Falso

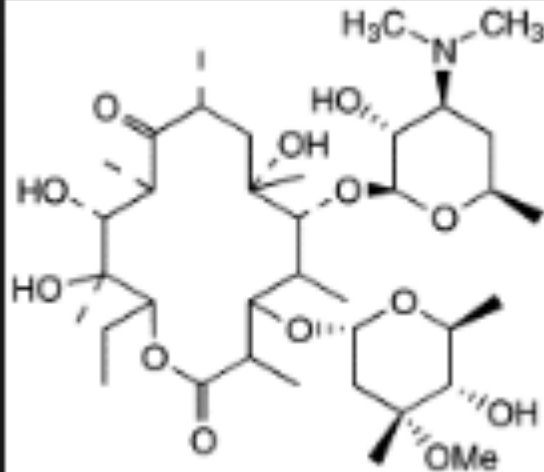
Inibição/alteração da síntese protéica

Macrolídeos e azalídeos

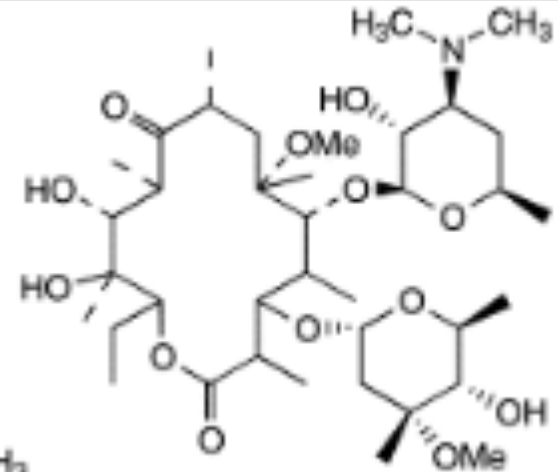
◆ Síntese protéica: ribossomos

- Diferenças entre ribossomos eucarióticos e procarióticos – base para seletividade
- Bacteriostáticos

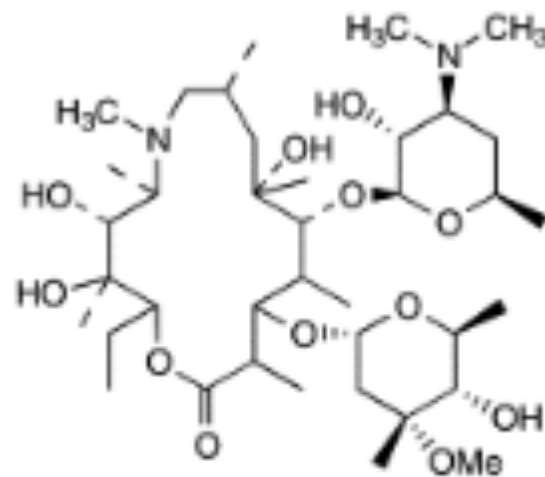
- Antibióticos macrocíclicos
- < 60 representantes



Erythromycin A

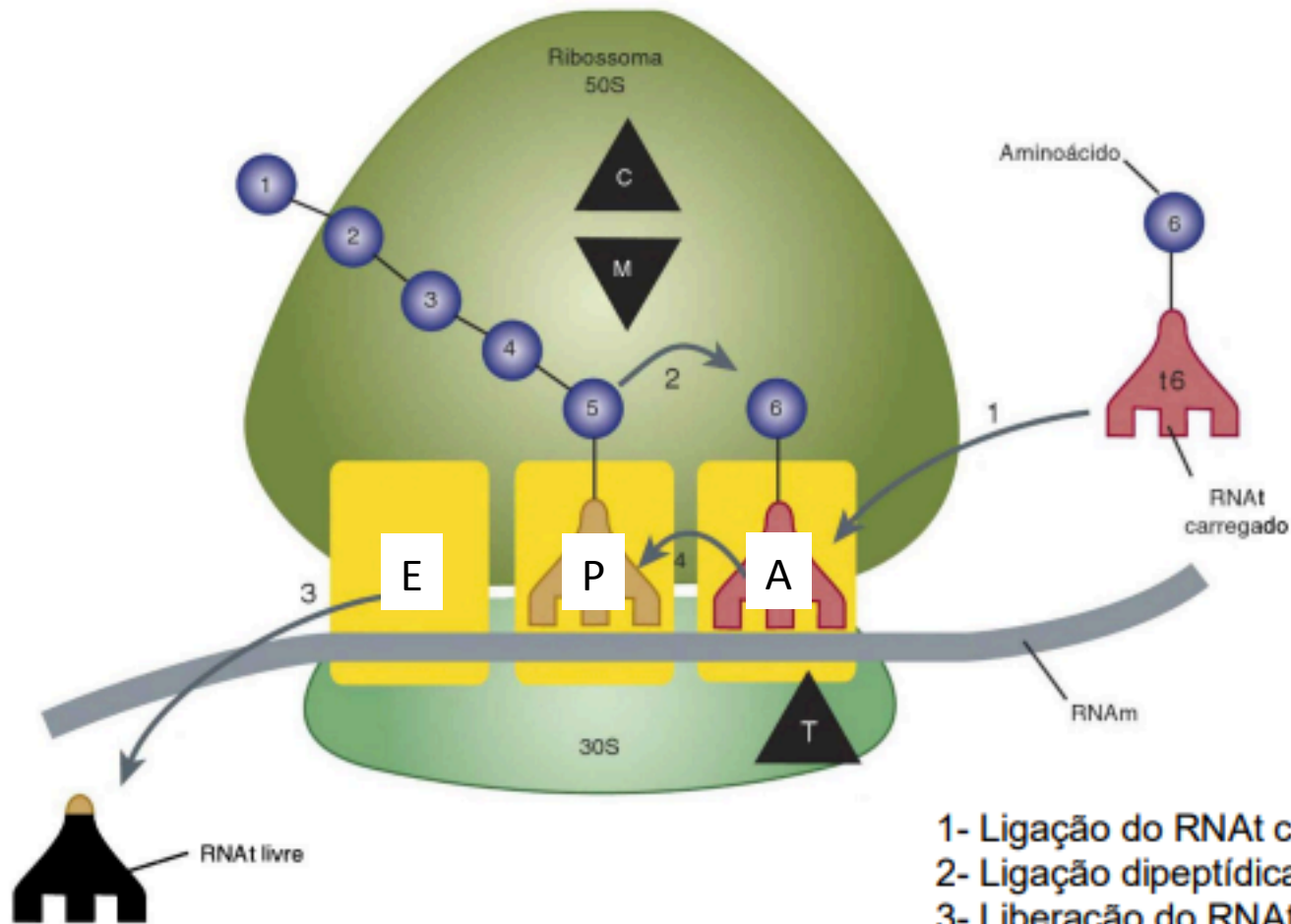


Clarithromycin



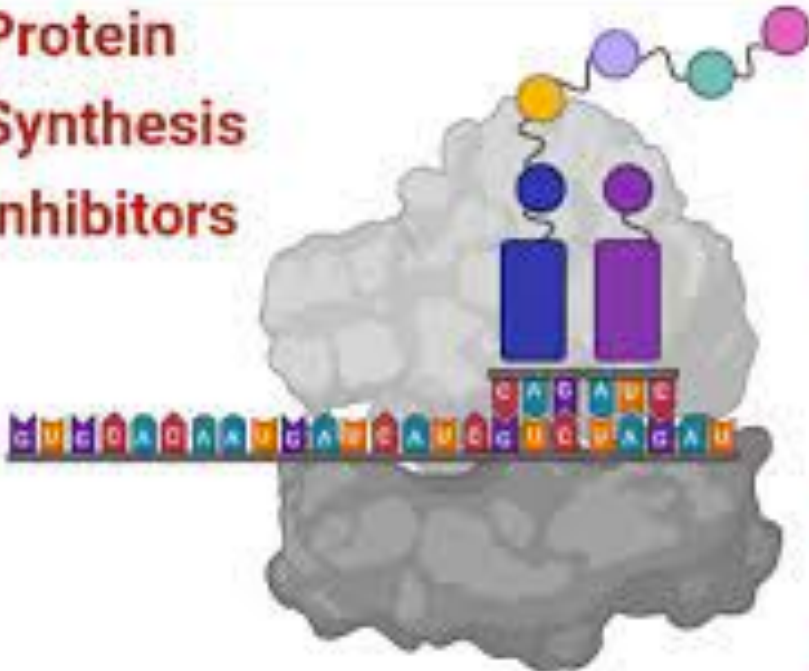
Azithromycin

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

◆ Características gerais

- ◆ Absorção oral geralmente incompleta, mas adequada (60-80%); alguns fármacos são administrados IV
- ◆ A azitromicina e a claritromicina apresentam menos intolerância gástrica do que a eritromicina
- ◆ Azitromicina e claritromicina têm maior meia-vida maior: dose única (azitromicina) ou duas vezes ao dia (claritromicina),
 - ◆ Eritromicina necessita de quatro administrações diárias.
- ◆ Apresentam boa penetração tecidual
- ◆ Atingem concentrações adequadas no ouvido médio, seios nasais, mucosa nasal, amígdalas, pulmão, pleura, rins, fígado, vias biliares, pele e próstata.
- ◆ Não têm boa penetração em meninges, tecido ósseo e líquido sinovial.

Eritromicina

isolada em 1952, a partir do actinomiceto
Streptomyces erythraeus

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

inativa contra enterobacterias e *Pseudomonas* spp.

inativada em baixo pH - uso de revestimento entérico

Eritromicina

Excreção biliar e nas fezes

Excreção no leite

Atravessa barreira placentária, dados conflitantes quanto à segurança (má-formação cardíaca)

- evitar no primeiro trimestre

Clarithromicina

Altamente ativa contra bactérias Gram+

Atividade semelhante à eritromicina contra Gram-

Melhor estabilidade em pH ácido

Clarithromicina

Melhor biodisponibilidade da classe (~50%)

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

Metabolização hepática (oxidação e hidrólise)

Extensiva eliminação pré-sistêmica (50-55%)

Excreção renal (50% da dose)

Relatos de má-formação fetal – uso cauteloso

Azitromicina

Estrutura com N aumentou o espectro de atividade, garantiu nível tecidual sustentado, e proporcionou meia-vida tecidual prolongada - diminuição da dose

atividade melhorada contra Gram-

- Uso em sinusites e pneumonia (*H. influenzae* e *S. pneumoniae*) e clamidia

maioria das enterobactérias são intrinsecamente resistente – baixa penetração na membrana externa

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

Clamidia

Sinusites e
Pneumonias
(comunidade)

difteria

Infecções por
Streptococcus
(alternativa à
penicilina)

Tétano

Efeitos adversos gerais

Efeitos
gastrointestinais
leves (náusea,
vômito)

Hepatotoxicidade
(eritromicina)

Reações alérgicas

Inibição de CYP3A4
(exceção
azitromicina)

Resistência

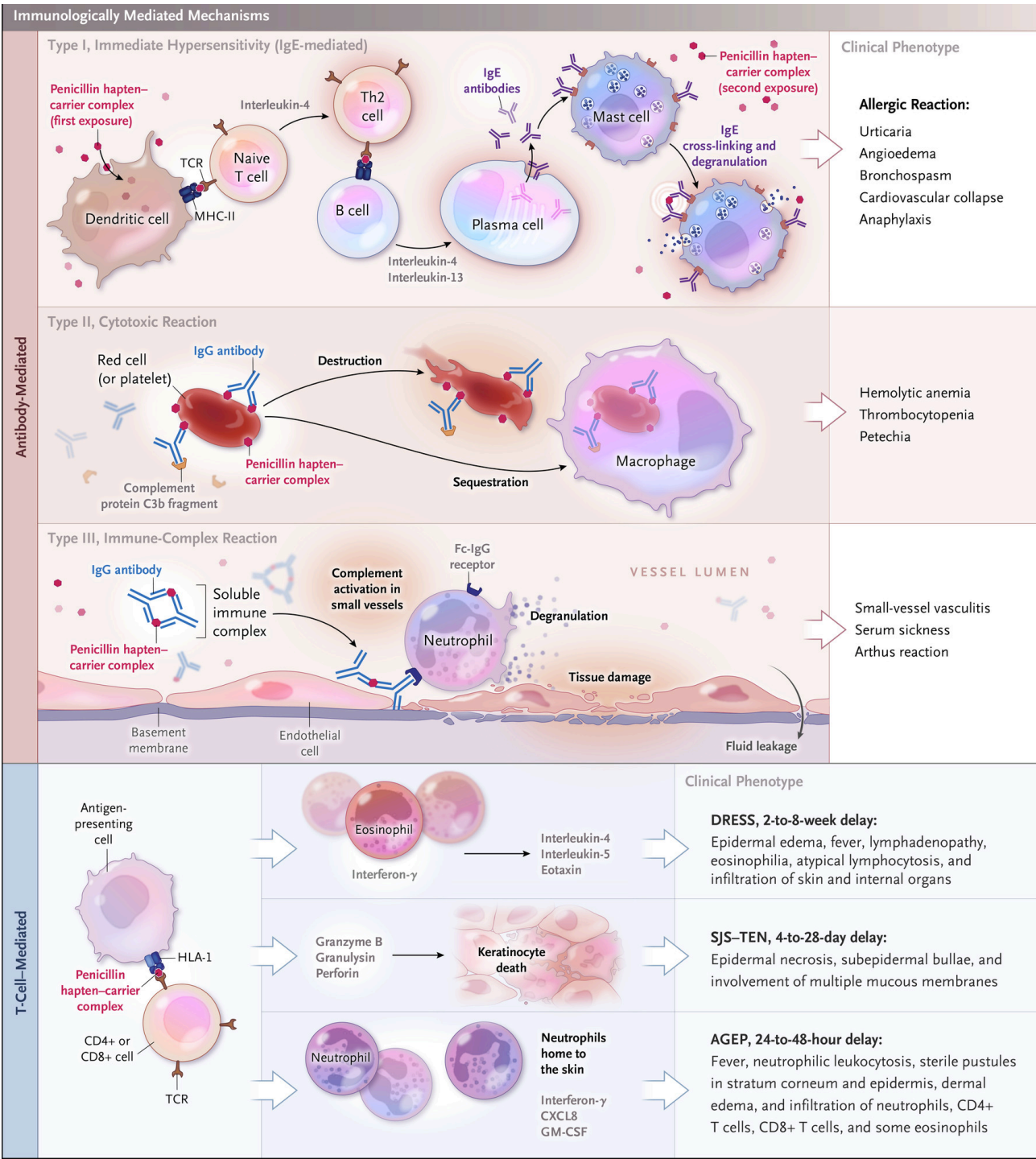
Expressão de
transportador de efluxo

Proteção do alvo
ribossômico
(expressão de metilases
que alteram afinidade)

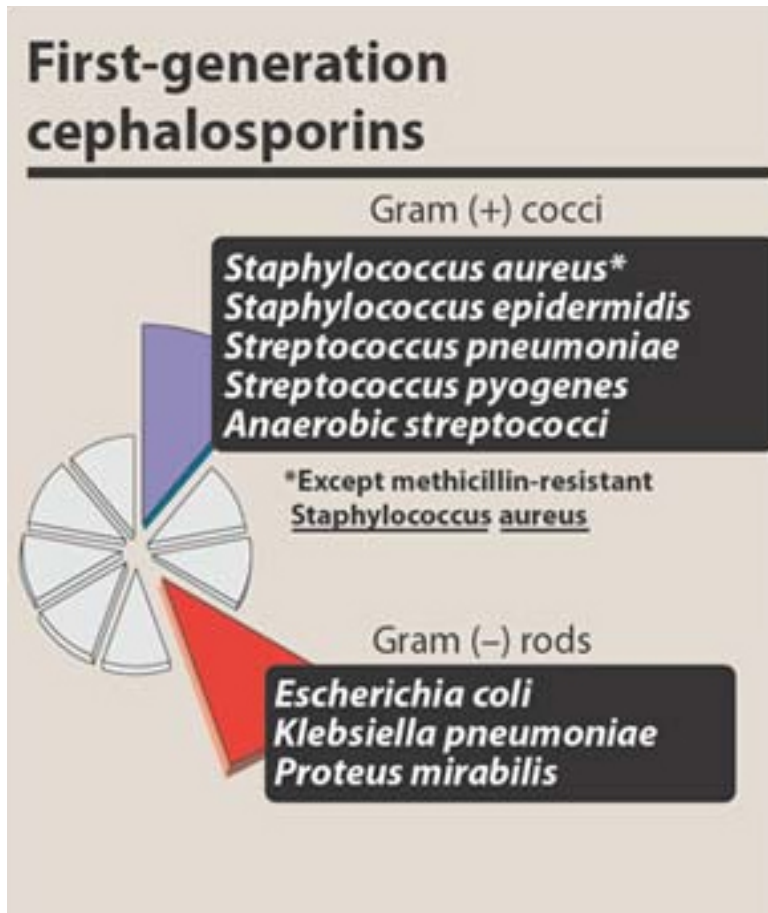
Enterobactérias
produzem esterases

Abril de 1953. A Guerra da Coréia atingiu um momento crítico. No hospital geral em Tóquio, a enfermeira do Dr. Alan Pierce acabou de receber uma nova baixa do front. Três dias antes, o soldado Morgan H, de 22 anos, foi atingido acima do joelho esquerdo por um atirador quando estava em reconhecimento. O soldado H começa imediatamente um curso de penicilina em altas doses (i.v.). Entretanto, ao chegar em Tóquio, o soldado H apresentava um quadro de fraqueza, delírio e febre de 39,4°C. No exame inicial, o Dr. Pierce percebe um odor doce e enjoativo da perna do soldado. Ao remover o curativo, constata que a perna do soldado está inchada abaixo do joelho, e o ferimento pútrido e coberto de pus sanguinolento. O diagnóstico é de gangrena, uma infecção causada uma bactéria Gram-positiva. O Dr. Pierce ordena a realização imediata de amputação na esperança de salvar a vida do paciente. O Dr. Pierce fica perturbado com o caso. No ano passado, viu inúmeros ferimentos mais graves que o do soldado H, mas todos responderam bem ao tratamento agressivo com penicilina.

- 1-) O que é a penicilina, e qual o mecanismo de sua ação?
- 2-) Por que a penicilina não teve efeito para o soldado H, quando funcionou para outros antes dele?
- 3-) Com base no conhecimento atual, quais fármacos poderiam ser utilizados junto à penicilina para aumentar sua atividade? Descreve o racional farmacológico.
- 4-) A penicilina poderia ter sido utilizado por via oral? Justifique a resposta.
- 5-) Caso a infecção fosse por uma bactéria Gram negativa, a escolha do fármaco poderia ser afetada?

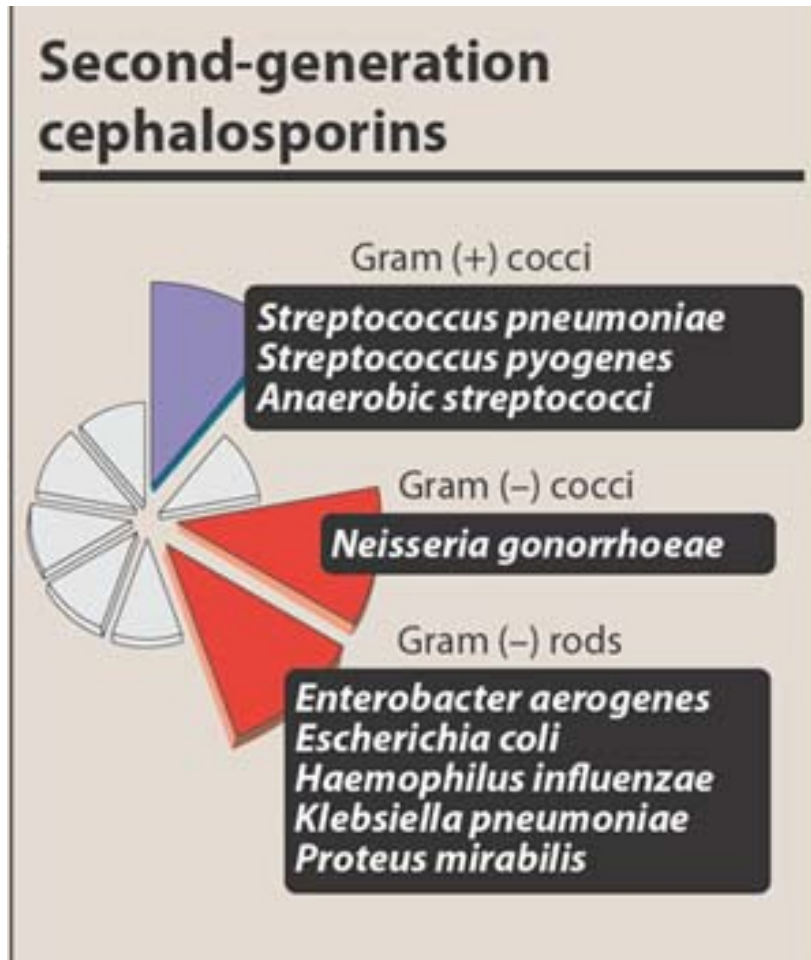


Cefalosporinas: primeira geração



- E. coli: trato urinário
- K. Pneumoniae: pneumonia e trato urinário
- Muitos são sensíveis a β -lactamases
- Infecções de pele e tecidos moles
- Profilaxia cirúrgica

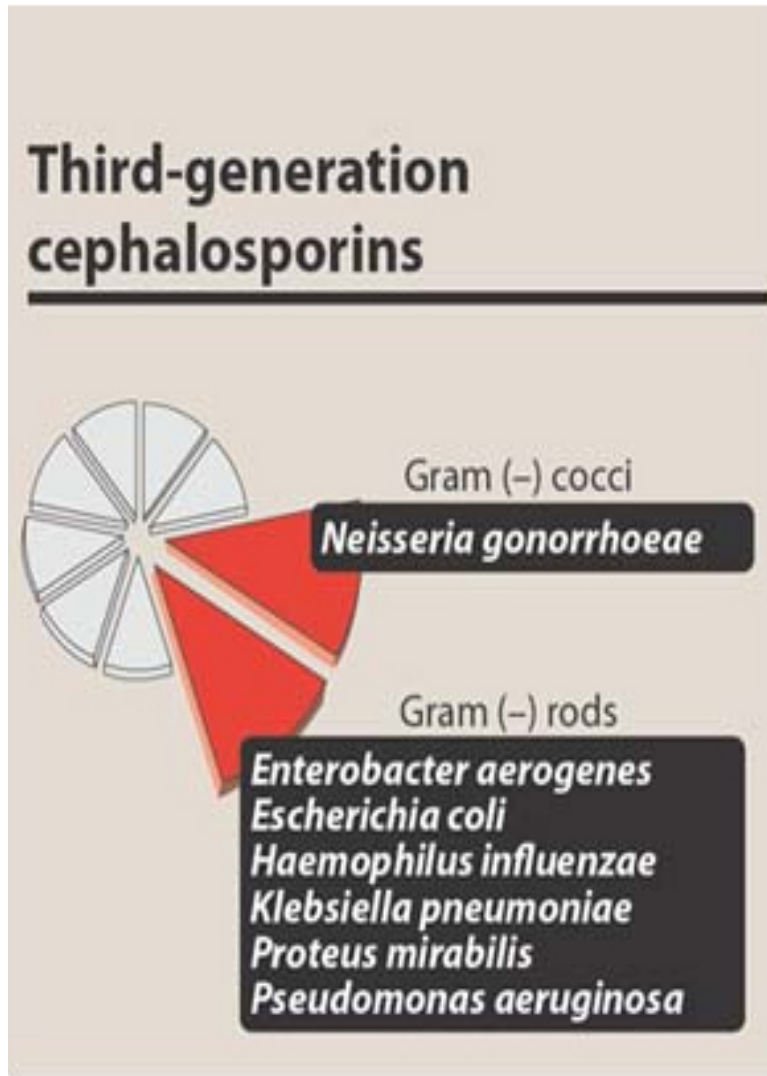
Cefalosporinas: segunda geração



Geralmente
resistentes a
 β -lactamases

Tratamento de
PAC

Cefalosporinas: terceira geração



resistentes a diversas β -lactamases

Menos ativas a Gram + que as de 1 geração

Tratamento das infecções do trato respiratório inferior, meningite por *S. pneumoniae*

Infecção gonocócica não-complicada, doença de Lyme complicada e endocardite

EA: hepatite colestática

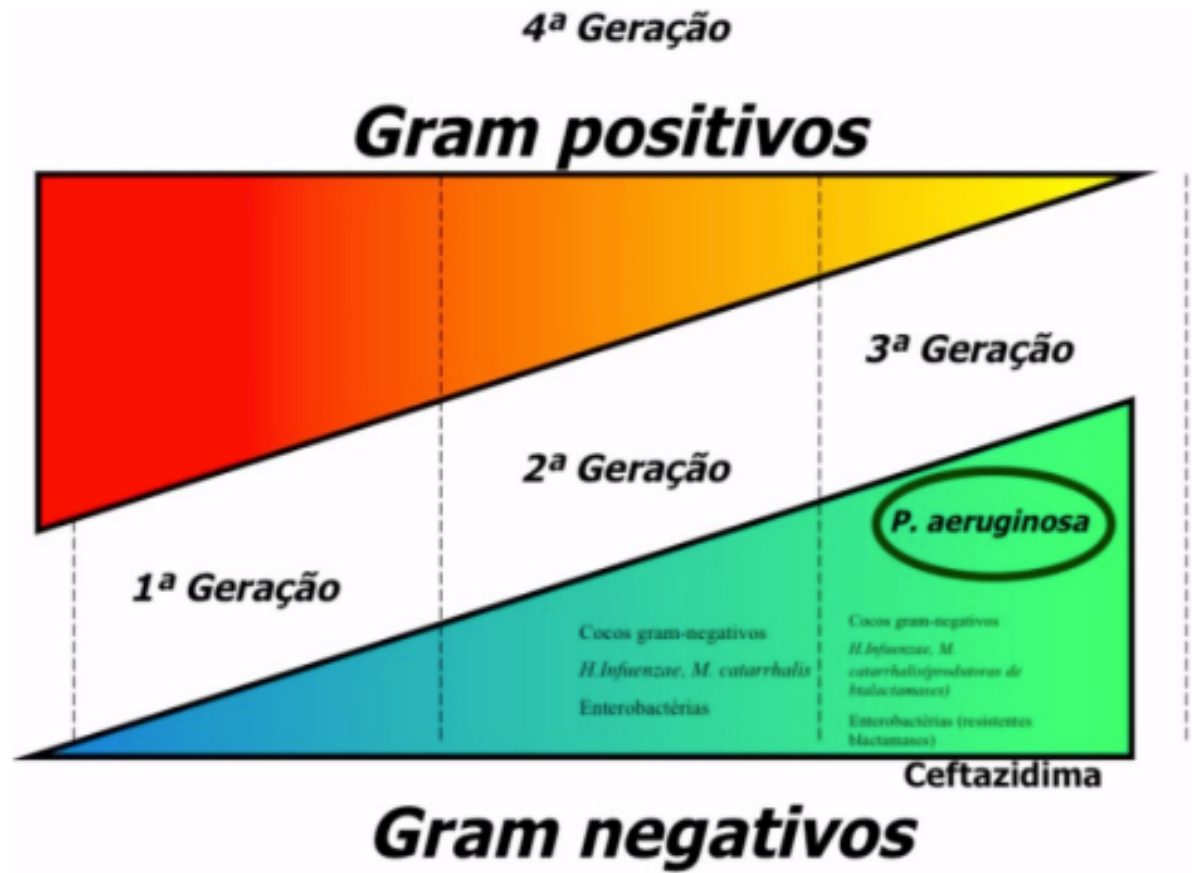
Cefalosporinas: quarta geração

Cefepima

Atividade antipseudomonas

enterobactérias

Mais resistentes às beta-lactamases de enterobactérias



Cefalosporinas: quinta geração

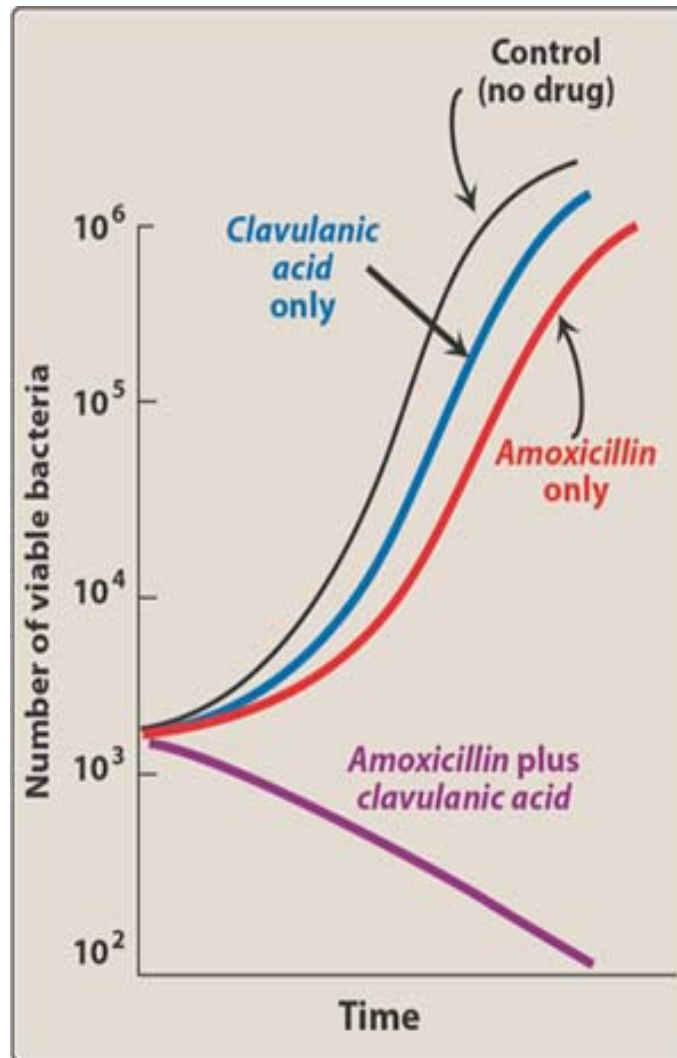
Ceftarolina e
ceftobiprole

H. influenzae e
Moraxella

MDR S. S aureus
e S.
pneumoniae

Administração
iv

Antibióticos em associação c/ inibidores da β -lactamase



Características gerais

Imipenem – amplo espectro, substrato de desidropeptidase

Imipenem-cilastatina (im e iv) inibidor da enzima desidropeptidase - aumento do nível sérico

Meropenem e ertapenem não são susceptíveis a desidropeptidase

eliminação renal

Indicações : terapia empírica infecções pulmonares e intra-abdominais.

Efeitos adversos : náuseas e vômito; convulsões (1%) – pacientes com lesão no SNC ou insuficientes renais.

Desidropeptidase I: enzima presente nas membranas de células dos túbulos proximais renais que degrada imipenem em sua passagem pelos rins