

Penicilinas

Rodrigo C Santana

Introdução

A estrutura básica das penicilinas é composta por um anel tiazolidínico ligado ao anel β -lactâmico e por uma cadeia lateral. Modificações na cadeia lateral são responsáveis por diferenças no espectro de ação entre as penicilinas.

As primeiras penicilinas usadas na prática médica, que foram isoladas a partir do fungo do gênero *Penicillium*, são denominadas penicilinas naturais: penicilina G Cristalina, penicilina G procaína e penicilina G benzatina. Essas penicilinas são também denominadas de benzilpenicilinas. Também pertence a este grupo a penicilina V que, por ser resistente à ação do ácido gástrico, é usada por via oral. As demais são inativadas pela secreção gástrica e, portanto, são de uso parenteral.

Pelo processo de fermentação do fungo *Penicillium* é possível produzir formas diferentes de penicilinas: F, G, K, O, X e V. Na prática clínica só são usadas as penicilinas G e V.

ATENÇÃO

Todas as 3 penicilinas G (Cristalina, procaína e benzatina) são denominadas benzilpenicilinas, e não apenas a benzatina

A partir da estrutura básica das penicilinas naturais, novos antibióticos foram sintetizados que constituem as penicilinas semissintéticas ou sintéticas. Essa evolução surgiu da necessidade de antibióticos que fossem resistentes às beta-lactamases bacterianas, enzimas que clivam o anel β -lactâmico, e da necessidade da ampliação do espectro de ação para bactéria Gram-negativas.

Assim o grupo das penicilinas apresentam uma estrutura química básica semelhante (Figura 1), e inclui vários antibióticos e pode ser dividido em:

- Penicilinas naturais
 - Penicilina G cristalina, Penicilina G procaina e Penicilina G benzatina.
 - Penicilina V
- Aminopenicilinas
 - Ampicilina e amoxicilina
- Penicilinas resistentes às penicilinas
 - Oxacilina
- Penicilinas de amplo espectro
 - Ex: Piperacilina
- Penicilinas associadas a inibidores de beta-lactamases
 - Amoxicilina + Ácido clâvulânico
 - Amoxicilina + Sulbactam
 - Ampicilina + Sulbactam
 - Piperacilina + Tazobactam

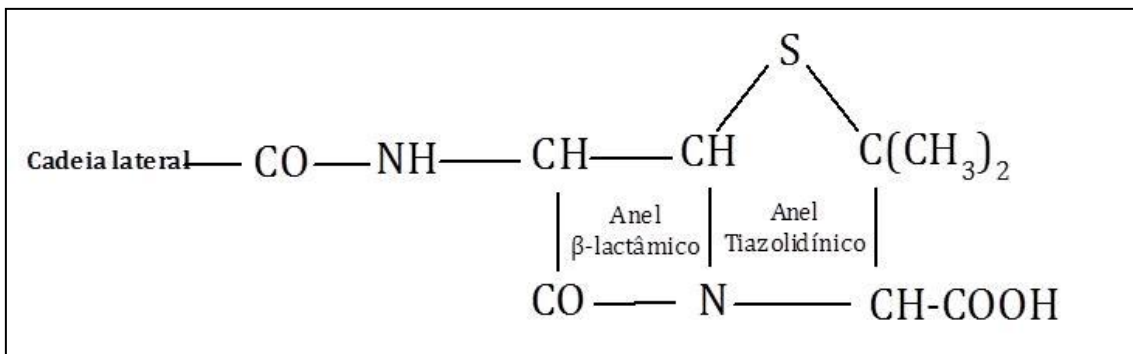


Figura 1. Estrutura básica das Penicilinas (ácido- 6-aminopenicilânico)

Mecanismo de ação

Como os demais antibióticos beta-lactâmicos, as penicilinas possuem ação bactericida. Elas atuam por inibição da síntese da parede celular bacteriana através do bloqueio da síntese da camada de peptidoglicano da parede celular. Ao inibir a síntese da parede celular, as penicilinas levam a bactéria a lise osmótica e morte.

Mecanismos de resistência

Enzimas que degradam antibióticos inativam esses antimicrobianos pela catálise hidrolítica das moléculas dessas drogas. As principais enzimas que degradam antibióticos são denominadas beta-lactamases, e como o próprio nome diz, atuam catalisando a hidrólise do anel beta-lactâmico, levando à perda da ação do antimicrobiano sobre a bactéria.

Esta produção enzimática, principalmente por bactérias Gram-negativas e *S. aureus*, as torna capazes de hidrolisar o antibiótico antes mesmo de atingirem seu sítio de ação. As penicilinas são produzidas por uma variedade de bactérias como *S. aureus* (cocos gram-positivos), *H. influenzae* (coco-bacilo gram-negativo) e bacilos gram-negativos em geral.

Essas beta-lactamases tem atividade restrita de degradação, geralmente, a penicilinas lábeis tais como as penicilina G e a amoxicilina. Existem penicilinas estáveis, por exemplo a oxacilina, que não sofre a ação das penicilinas, ou seja, não são degradadas. Por isto a oxacilina é a droga de escolha na suspeita de infecções causadas por *S. aureus* originadas na comunidade.

PENICILINAS NATURAIS :

- Penicilina G cristalina, Penicilina G procaina e Penicilina G benzatina.
- Penicilina V

Penicilina G ou benzilpenicilinas

As benzilpenicilinas possuem características farmacológicas diferentes, apesar de espectro de ação semelhante. A penicilina G cristalina atinge rápida elevação nas concentrações séricas, que se mantem por curto período de tempo. Por isso deve ser administrada a cada 4 horas. A penicilina cristalina é usada por via intravenosa em infecções mais graves ou do sistema nervoso central, pois requerem níveis séricos elevados de antibiótico.

A associação de procaina à penicilina promove vasoconstrição local após a injeção e assim propicia uma absorção mais lenta e níveis séricos mais duradouros, apesar de menores em relação à penicilina cristalina endovenosa. A penicilina procaina é administrada por via intramuscular (IM) a cada 12 horas.

A penicilina benzatina é uma diamina que atua como estabilizador de algumas medicações e prolonga o tempo de absorção e liberação da medicação associada. Assim, esta droga caracteriza-se por sua liberação lenta e prolongada, que proporciona baixos níveis séricos do antibiótico por tempo superior a duas semanas (15 a 30 dias).

Na Figura 6 é possível observar a variação do nível sérico de penicilina após administração intramuscular das três diferentes apresentações do antibiótico.

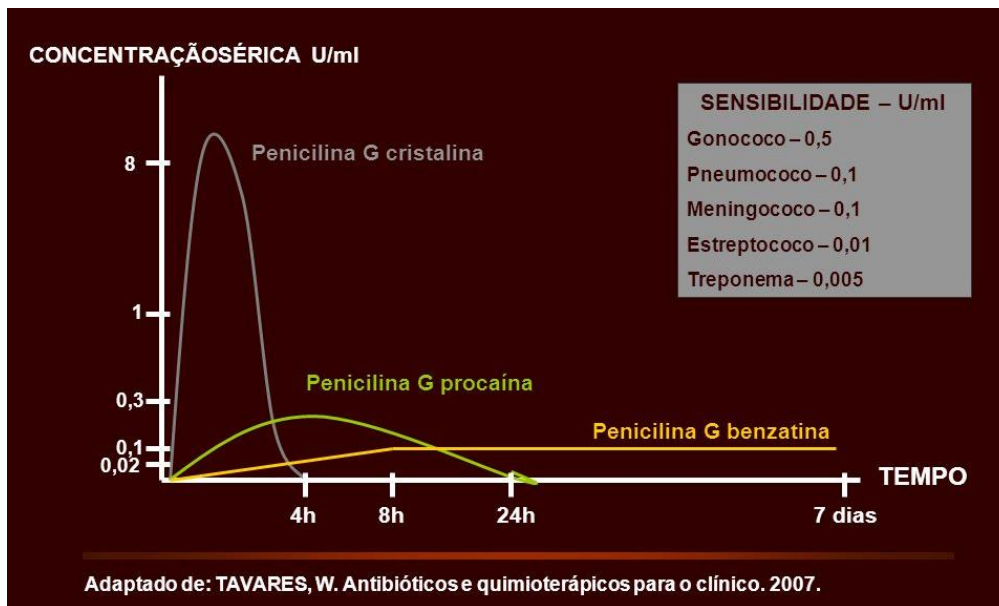


Figura 6: Níveis séricos de penicilina após administração intramuscular (IM) de dose similar das diferentes apresentações.

Penicilina G cristalina

Apresenta-se como solução aquosa em sais de potássio ou sódio, para uso predominante por via endovenosa. É disponível em frascos de 5 milhões de unidades internacionais (UI). A formulação potássica possui 1,7mEq de potássio para cada 1.000.000 UI de penicilina G.

Uso Clínico

São apresentadas a seguir as indicações clínicas comuns de uso das penicilinas naturais. Conforme referido anteriormente, outras indicações poderão ser consultadas nas referências listadas ao final do texto.

- *Streptococcus pyogenes*

O *Streptococcus pyogenes* é classificado como um estreptococo β -hemolítico do grupo A de Lancefield. A penicilina G cristalina é indicada nas infecções de maior gravidade, com necessidade de internação e antibioticoterapia endovenosa.

Bacteremia:

O *S. pyogenes* se associa com bacteremia em considerável porcentagem de casos, especialmente em associação com fatores como: infecções no pós-parto, queimaduras, uso de drogas intravenosas, HIV, trauma não-penetrante, diabetes mellitus, uso de corticosteroides e procedimentos cirúrgicos.

A maioria dos casos de bacteremia em adultos tem como fonte alguma infecção de pele ou tecido subcutâneo como celulite, erisipela, piodermite ou fascíte.

O esquema terapêutico recomendado, quando o *S. pyogenes* é identificado em hemocultura, é: Penicilina G cristalina e Clindamicina com administração endovenosa (EV).

Infecções invasivas de pele e partes moles

- Erisipela : Infecção superficial restrita à derme e com acometimento linfático
 - Lesões elevadas, bem delimitadas vermelho brilhantes
 - O *S. pyogenes* é o agente mais frequente
 - Menos comumente, outros estreptococos ou o *S. aureus* podem ser os agentes causais
 - Tratamento: Poderá ser por via oral ou sistêmica dependendo da gravidade do quadro.
 - Oral: amoxicilina ou cefalexina
 - Sistêmico: Penicilina cristalina; ceftriaxona ou Cefalotina
- Celulite: Lesões de cor rósea, sem delimitação precisa e pode atingir áreas extensas. Às vezes é difícil de ser distinguida da erisipela
 - Geralmente causada pelo *S. pyogenes* ou *S. aureus*
 - Como há risco de envolvimento de estafilococos, o tratamento recomendado é com penicilina semissintética resistente a penicilinase (oxacilina) ou cefalosporina de primeira geração (Cefalotina ou cefalexina)

- Fasceíte necrotizante: Infecção profunda do tecido subcutâneo e fáscia, rapidamente progressiva. Pode ser monomicrobiana ou polimicrobiana. Quando causada pelo *S. pyogenes* o tratamento recomendado é a associação de Penicilina G cristalina e Clindamicina EV.
 - Para o tratamento empírico recomenda-se cobertura antibiótica para infecção polimicrobiana.

ATENÇÃO

Nas infecções de pele e tecido subcutâneo, sempre que houver suspeita do envolvimento de *S. aureus* recomenda-se **não usar penicilinas naturais isoladamente** já que grande parte das cepas de estafilococos são resistentes a esse antibiótico.

Nesses casos recomenda-se o uso de penicilina semissintética resistente à penicilinase (oxacilina) ou cefalosporina de primeira geração (cefalotina ou cefalexina).

Nos casos de infecções polimicrobianas é necessária a associação de diferentes antibióticos.

- *Streptococcus pneumoniae* sensíveis à penicilina

O *Streptococcus pneumoniae* causa diferentes síndromes clínicas como infecções das vias respiratórias, meningites ou infecções sistêmicas. Embora a penicilina tenha sido por muito tempo o antibiótico de escolha para tratamento dessas infecções, nos últimos anos a resistência do pneumococo à penicilina tem sido crescente em varias regiões do mundo. Algumas com maior ou menores taxas de resistência.

A definição de resistência à penicilina depende da concentração inibitória mínima (CIM), do inglês *MIC: minimum inhibitory concentration*; do pneumococo para a penicilina G. Atualmente, para a escolha do antibiótico, além da CIM, são levados em consideração o sítio da infecção e a via de administração do antibiótico que será utilizado (Tabela 1).

Tabela 1: Variação da concentração inibitória mínima para o *Streptococcus pneumoniae* segundo o local da infecção

Penicilina G	Susceptível	Resistência intermediária	Resistente
Infecções fora do SNC	CIM \leq 2 $\mu\text{g/mL}$	4 $\mu\text{g/mL}$	CIM \geq 8 $\mu\text{g/mL}$
Infecções do SNC	CIM \leq 0,06 $\mu\text{g/mL}$	----	CIM \geq 0,12 $\mu\text{g/mL}$

SNC, sistema nervoso central; CIM: concentração inibitória mínima ou em inglês \rightarrow MIC: *Minimum inhibitory concentration*

Infecções pneumocócicas fora do sistema nervoso central, causadas por cepas sensíveis ou com resistência intermediária respondem ao tratamento com penicilina natural. Nas meningites causadas por cepas resistentes ou com resistência intermediária não se recomenda o uso de penicilina G pelo risco de falha ao tratamento.

- *Streptococcus agalactiae*

Estes estreptococos, classificados como do grupo B, causam síndromes clínicas diversas como: bacteremia primária, infecções do trato genital feminino, infecções neonatais, pneumonia, endocardite, infecções ortopédicas, pneumonia, infecções de partes moles, meningites ou infecção do trato urinário.

A penicilina G é o antibiótico recomendado no tratamento destas infecções.

- Estreptococos do grupo *Viridans*

Este grupo inclui diversas espécies de estreptococos, que fazem parte da microbiota normal. Estas bactérias compõem a microbiota das vias aéreas superiores, trato genital feminino, trato gastrointestinal, mas principalmente da cavidade oral.

Estas bactérias são agentes importantes de endocardite infecciosa, cujo tratamento recomendado é a penicilina G cristalina isoladamente ou a associação desta com a gentamicina (aminoglicosídeo), por via endovenosa.

- *Streptococcus bovis*

Os *Streptococcus* do grupo *bovis*, atualmente denominados *S. gallolyticus*, são agentes causadores bacteremia e endocardite infecciosa. O esquema antibiótico para o tratamento destas infecções é o mesmo que o recomendado para os estreptococos do grupo *Viridans*, Penicilina G cristalina EV ou associação de Penicilina G cristalina e gentamicina.

- *Neisseria meningitidis*

A doença meningocócica se apresenta como febre e bacteremia, apresentando-se frequentemente como sepse e meningite. Nos casos em que exista identificação por cultura o tratamento de escolha é a penicilina G cristalina EV.

ATENÇÃO

O tratamento empírico da meningite, ou seja antes de haver a identificação do agente etiológico e um teste de sensibilidade, não deve ser realizado com a penicilina G.

Nesta situação recomenda-se, na meningite comunitária do adulto, o uso de cefalosporina de 3ª geração (Ceftriaxona).

A penicilina somente seria recomendada nos casos com identificação da *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* em cultura e teste de sensibilidade evidenciando susceptibilidade da bactéria ao antibiótico.

- *Treponema pallidum*

As penicilinas naturais são os antibióticos de escolha para o tratamento das diferentes formas da sífilis, conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2: Formas clínicas da sífilis e uso das penicilinas

Sífilis Forma clínica	Característica clínica	Tratamento (adultos)
Primária	Úlcera genital	Penicilina benzatina 2,4 milhões UI – (IM)
Secundária	Febre, <i>rash</i> , cefaleia, mal estar, adenomegalia	Penicilina benzatina 2,4 milhões UI – (IM)
Latente	Assintomática	
▪ precoce	Dentre dos primeiros 12 meses da infecção	Penicilina benzatina 2,4 milhões UI – (IM)
▪ tardia	Após 12 meses da infecção	Penicilina benzatina 2,4 milhões UI – (IM) 1 vez por semana por 3 semanas
Terciária		
▪ Doença no SNC*	Envolvimento do sistema nervoso central	Penicilina G cristalina EV 18 a 24 mi UI (EV) -10 a 14 dias
▪ Cardiovascular	Aortite	Penicilina benzatina 2,4 milhões UI – (IM) 1 vez por semana por 3 semanas
▪ Granulomatosa (goma)	Lesões granulomatosas em diferentes órgãos	Penicilina benzatina 2,4 milhões UI – (IM) 1 vez por semana por 3 semanas

* O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) pode ocorrer tanto nas fases precoces da sífilis, como na secundária e terciária. Casos de neurosífilis precoces são mais comuns em pessoas co-infectadas pelo HIV.

Penicilina G Benzatina

É encontrado na apresentação de frascos contendo pó para diluição em apresentações de 300.000 U, 600.000 U ou 1.200.000 U. Uso exclusivamente muscular.

Uso Clínico

Conforme referido anteriormente, a penicilina benzatina se caracteriza por uma liberação lenta e prolongada, que proporciona baixos níveis séricos do antibiótico por tempo prolongado. Portanto, esse antibiótico não é recomendado para o tratamento de infecções graves que necessitam de níveis séricos elevados do antibiótico, como bacteremia, pneumonia e infecções de pele e tecido subcutâneo.

Essencialmente a penicilina benzatina é recomendada em três situações :

- Faringoamigdalite
 - Penicilina Benzatina (intramuscular)
 - Penicilina V (via oral)
 - Amoxicilina (via oral)
- Profilaxia da febre reumática
- Sífilis: formas não localizadas no sistema nervoso central (Tabela 2)

Penicilina G procaína

Recomendada para o tratamento de infecções estreptocócicas, por isolados sensíveis à penicilina e que necessitarão de tratamento parenteral. É de uso exclusivo por via intramuscular. Atualmente, antibióticos de uso oral como amoxicilina ou cefalosporinas são usados em substituição a essa penicilina, por conta da via de administração mais confortável para o paciente.

ATENÇÃO:

As penicilinas naturais são os antibióticos de escolha para o tratamento das infecções por cocos gram-positivos (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* sensíveis, *Streptococcus agalactiae*, estreptococos do grupo Viridans e *Streptococcus bovis*), cocos gram-negativos (*Neisseria meningitides*) e o *Treponema pallidum*.

Referências:

1. Yohei Doi and Henry F. Chambers. Penicillins and β -Lactamase Inhibitors. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015: 263-277.
2. Group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) bacteremia in adults. Author: Dennis L Stevens, MD, PhD; Section Editor: Daniel J Sexton, MD; Deputy Editor Elinor L Baron, MD, DTMH. UpToDate®
3. Amy E. Bryant and Dennis L. Stevens. *Streptococcus pyogenes*. In: Mandell,

- Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015
4. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America.
 5. Edward N. Janoff and Daniel M. Musher. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015
 6. Morven S. Edwards and Carol J. Baker. *Streptococcus agalactiae* (Group B Streptococcus). In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015
 7. Group B streptococcal infections in nonpregnant adults. Authors: Miriam Baron Barshak, MD and Lawrence C Madoff, MD; Section Editor: Daniel J Sexton, MD; Deputy Editor: Allyson Bloom, MD. UpToDate®
 8. Scott W. Sinner and Allan R. Tunkel. Viridans Streptococci, Nutritionally Variant Streptococci, Groups C and G Streptococci, and Other Related Organisms. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015
 9. Pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of early syphilis. Authors: Charles B Hicks, MD and P Frederick Sparling, MD; Section Editor: Noreen A Hynes, MD, MPH, DTM&H; Deputy Editor: Jennifer Mitty, MD, MPH.