

Antibióticos beta-lactâmicos

Rodrigo C Santana

Estes antibióticos se caracterizam pela presença, em sua estrutura química, do anel β -lactâmico, responsável pela sua ação antimicrobiana. A ligação do anel β -lactâmico com outros diferentes anéis, como anel tiazolidínico, nas penicilinas, ou o anel di-hidrotiazina, nas cefalosporinas, compõem as estruturas básicas que caracterizam as diferentes classes de antibióticos beta-lactâmicos, conforme ilustra a figura abaixo, onde o anel β -lactâmico está marcado com a seta vermelha.

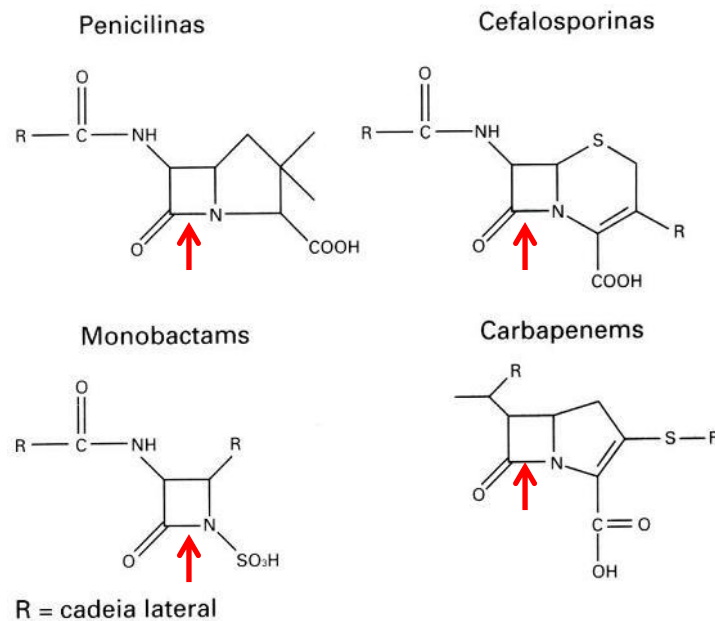


Figura1 : Estrutura dos antibióticos beta-lactâmicos (Williams, 1999)

ATENÇÃO

Devido ao compartilhamento dessa estrutura química, alguns efeitos adversos sérios decorrentes do uso de algum antibiótico beta-lactâmico poderão ocorrer, mesmo quando se trata de drogas de classes diferentes (penicilina e cefalosporinas, por exemplo).

A seguir apresentamos uma lista dos principais antibióticos beta-lactâmicos utilizados na prática clínica.

- Penicilinas naturais:
 - Penicilina G (Benzil-penicilina): penicilina cristalina, procaína e benzatina
 - Penicilina V
- Penicilinas semi-sintéticas:
 - Oxacilina
- Aminopenicilinas:
 - Ampicilina
 - Amoxicilina
- Carboxipenicilinas:
 - Carbenicilina
 - Ticarcilina
- Ureidopenicilinas:
 - Piperacilina
- Monobactâmicos:
 - Aztreonam

- **CARBAPENÊMICOS:**
 - Imipenem
 - Meropenem
 - Ertapenem

- **Inibidores da beta-lactamase:**
 - Ácido Clavulânico/amoxicilina,
 - Tazobactam/Piperacilina
 - Sulbactam/ampicilina

- **CEFALOSPORINAS:**

- Primeira geração: Cefalexina, Cefadroxil, Cefalotina, Cefazolina
- Segunda geração: Cefoxitina, Cefuroxime, Cefaclor
- Terceira geração: Ceftriaxone, Cefotaxime
- Terceira geração anti-Pseudomonas: Ceftazidime
- Quarta-geração: Cefepime

Ao longo do tempo, algumas bactérias adquiriram a capacidade de produzir enzimas, denominadas beta-lactamases, que são capazes de promover a hidrólise do anel beta-lactâmico, inativando a ação destes antibióticos.

O associação de um antibiótico deste grupo com drogas com ação inibidora de beta-lactamases (ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam) restaura a ação do antimicrobiano contra a bactéria produtora da enzima. Para exemplificar esta situação podemos citar a resistência adquirida pela maioria das cepas de *Staphylococcus aureus* às penicilina naturais e aminopenicilinas. Ao se associar o ácido clavulânico à amoxicilina, esta combinação passa a exercer atividade antimicrobiana contra as cepas resistentes à amoxicilina.

Como veremos mais adiante, este princípio também se aplica a algumas bactérias gram-negativas, em que diferentes associações de penicilinas com inibidores de beta-lactamases são usados como o sulbactam e o tazobactam.

ATENÇÃO

Dentre os antibióticos beta-lactâmicos estão incluídos todas as penicilinas, as cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos

Algumas bactérias adquiriram a capacidade de produzir “beta-lactamases”, que são capazes de hidrolisar o anel beta-lactâmico, inativando a ação destes antibióticos

Existem os “inibidoras de beta-lactamase” que quando associados ao antibiótico originalmente sem atividade contra a bactéria, pode recuperar, e as vezes ampliar, a sua ação contra bactérias produtoras desta enzima.

Mecanismo de ação dos antibióticos beta-lactâmicos

Todos os antibióticos beta-lactâmicos possuem ação bactericida. Eles atuam por inibição da síntese da parede celular bacteriana, que é uma estrutura essencial da célula por manter a sua integridade, prevenindo-a da lise osmótica. Devemos lembrar que a osmolaridade no interior da célula bacteriana é bem superior ao do meio em que elas habitualmente vivem, e parede celular é a estrutura fundamental que mantém as bactérias vivas e em seus formatos característicos (Figuras 2 e 3).

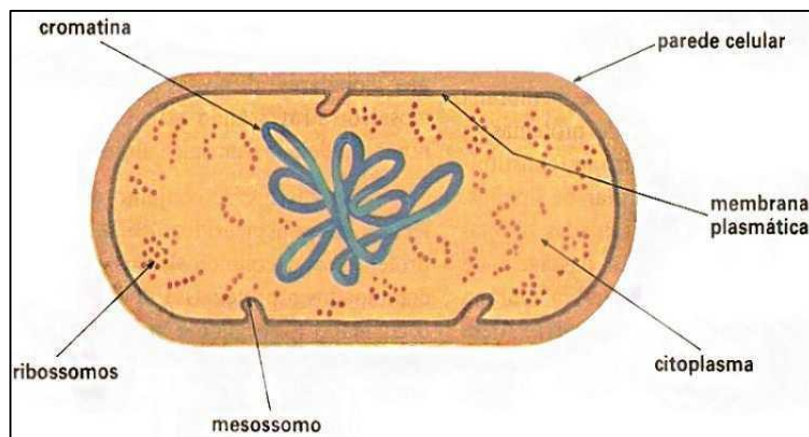


Figura 2 : Estrutura básica das bactérias

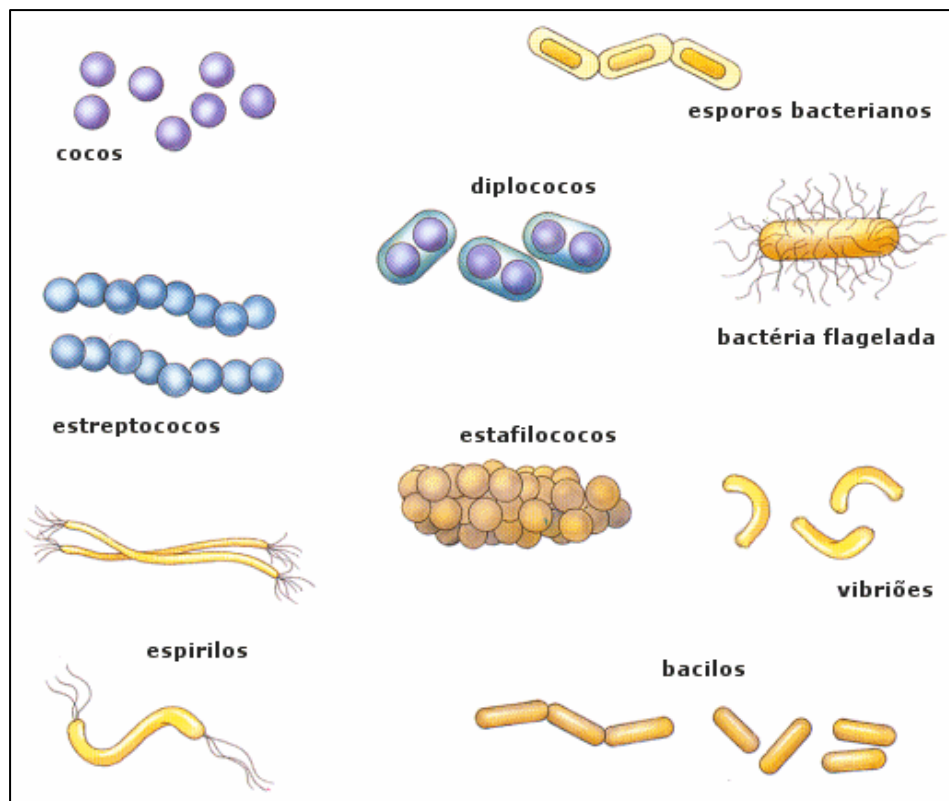


Figura 3: Formas bacterianas

A composição da parede celular difere entre bactérias gram-positivas e gram-negativas, conforme esquematizado na Figura 4. Nas gram-negativas a parede celular é mais complexa por envolver mais camadas em sua composição como a membrana externa, além do peptidoglicano. Por outro lado, nas bactérias gram-positivas a parede celular é mais espessa pela maior espessura da camada de peptidoglicano, o principal componente da parede celular nestas células.

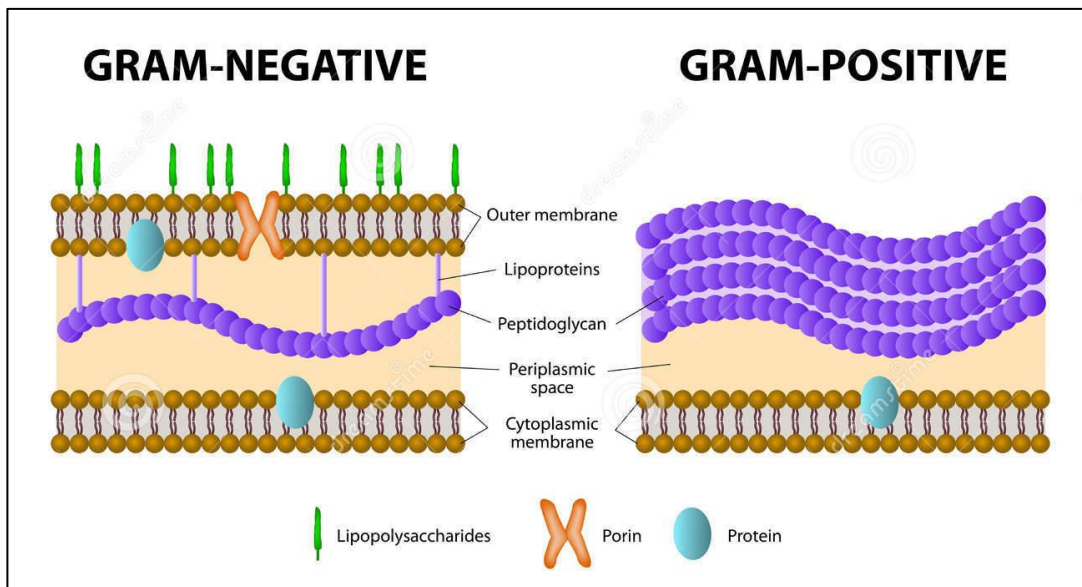


Figura 4: composição da parede celular em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas

O peptidoglicano é constituído principalmente por N-acetil-glicosamina (NAG) e ácido N-acetilmurâmico (NAM). A este componente ligam-se às cadeias laterais de tetrapeptídios (CLT) como mostrado na Figura 5.

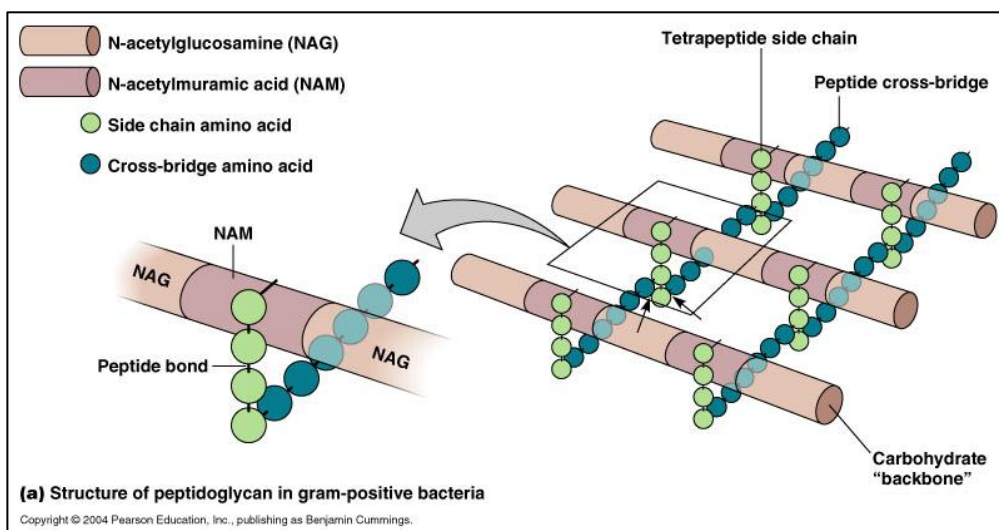


Figura 5: estrutura do peptidoglicano da parede celular de bactéria Gram-positiva

A síntese da camada de peptidoglicano envolve a participação da proteína ligadora de penicilina (PBP - *penicillin binding protein*), que atua como enzima neste processo de síntese.

ATENÇÃO

As penicilinas exercem sua ação antimicrobiana ao se ligarem e inativarem as proteínas ligadoras de penicilina (PBP).