

Macrolídeos

Cinara Silva Feliciano

Introdução

Os macrolídeos constituem um grupo de antibióticos formados quimicamente por um anel macrocíclico de lactona, ao qual se ligam um ou mais açúcares. As principais drogas pertencentes a esta classe são a eritromicina, a claritromicina, a azitromicina e a espiramicina.

A eritromicina é uma droga natural, isolada em 1952, a partir do *Streptomyces erythreus* (atual *Saccharopolyspora erythraea*). É considerada a droga padrão do grupo (Figura 1). A partir de modificações no núcleo central macrocíclico deste antibiótico, foram desenvolvidos os compostos semissintéticos com propriedades químicas, antimicrobianas e farmacocinéticas diferenciadas da eritromicina.

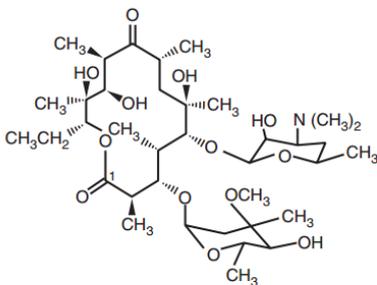


Figura 1- Eritromicina base

Mecanismo de ação

Para facilitar a compreensão do mecanismo de ação dos macrolídeos, é fundamental o conhecimento dos mecanismos envolvidos na síntese proteica bacteriana, que é um processo metabólico bastante complexo, comandado por genes cromossômicos.

O cromossomo bacteriano, ligado à face interna da membrana celular, é formado por uma única molécula longa de DNA, na qual está contido o código genético com o programa completo da síntese de proteínas. Para que ocorra a produção de qualquer proteína, é necessária a participação de três tipos de RNA: RNA mensageiro (RNAm), RNA transportador (RNAt) e RNA ribossômico (RNAr).

O RNAm é sintetizado a partir do DNA durante o processo denominado transcrição, através da atividade da enzima RNA polimerase. No RNAm está especificado o tipo e a ordem de aminoácidos a serem ligados (códon) para formar a proteína, de acordo com o código genético determinado pelo DNA. Ao ser produzido, associa-se aos ribossomos que são os locais onde ocorrerá a síntese proteica. Os ribossomos das bactérias possuem coeficiente de sedimentação 70S (unidade Svedberg: medida indireta do tamanho do ribossomo conforme sua velocidade de sedimentação quando submetido a uma força ultracentrífuga). Estão dissociados em duas subunidades, 30S e 50S. O RNAr, constituinte dos ribossomos, constitui 70% do RNA celular total, ou seja, apresenta-se em maior quantidade que o RNAm (14%) e o RNAt (16%). Os

agregados ribossomo-RNA são denominados polirribossomos ou polissomos e contêm todos os componentes do sistema de síntese de proteínas. Finalmente, o RNA_t, também produzido pela célula, se encarregará de trazer os aminoácidos absorvidos para serem ligados na composição do peptídeo. Os RNA_t apresentam uma sequência de bases que formam os anticódons, fixando-se ao complexo RNA_m-ribossomo no local do códon correspondente. A ligação ao ribossomo se dá pelas unidades 30S e 50S. Ocorre então uma série de reações, catalisadas pela enzima peptidil-transferase por meio das quais o ribossomo, deslocando-se ao longo do RNA_m, vai ligando os aminoácidos trazidos pelo RNA_t. Este processo resulta na formação de peptídeos de acordo com o programa contido no RNA_m, finalizando por constituir a proteína codificada geneticamente no cromossomo (Figura 2).

Em síntese: o RNA_m atua como molde da proteína a ser formada, os polissomos como a fábrica e os RNA_t como os fornecedores de matéria-prima, ou seja, os aminoácidos.

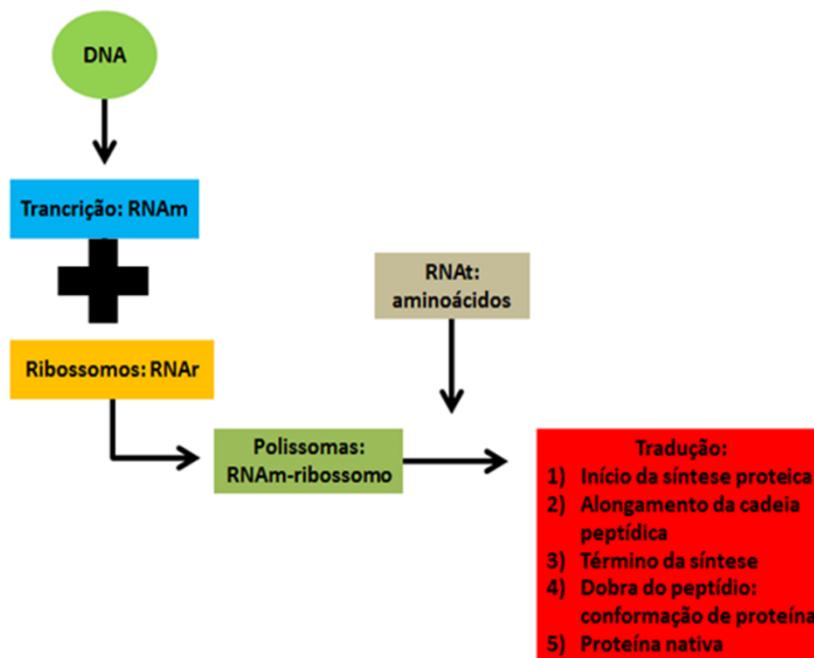


Figura 2- Representação esquemática da síntese proteica bacteriana

A síntese proteica pode sofrer interferência dos antibióticos em várias fases do seu desenvolvimento. As drogas pertencentes à classe dos macrolídeos são consideradas bacteriostáticas na maioria dos casos. Agem bloqueando a síntese proteica bacteriana ao se ligarem à subunidade 50S do ribossomo. Assim, impedem a transferência dos aminoácidos conduzidos pelo RNA transportador para a cadeia polipeptídica em formação.

Drogas disponíveis

Os representantes naturais desta classe, disponíveis para uso clínico, são a eritromicina e a espiramicina. A claritromicina e a azitromicina são os antibióticos semissintéticos de maior uso clínico.

1. Eritromicina

Conforme mencionado anteriormente, a eritromicina é um antibiótico complexo obtido a partir de culturas do *Streptomyces erythreus*. É formado por três componentes, as eritromicinas A, B e C, sendo a eritromicina A a predominante e mais ativa. O conjunto destas substâncias é referido como eritromicina básica (base), que apresenta baixa absorção oral. Como trata-se de uma base fraca que facilmente forma ésteres com ácidos orgânicos, a associação com estas substâncias foi realizada para melhorar a biodisponibilidade oral da droga. Os ésteres propionato, estolato e estearato facilitam a absorção e tolerabilidade da administração oral da droga, já que reduzem seu sabor amargo. Mesmo assim, a absorção dos compostos com ésteres é prejudicada na presença de alimentos, da mesma forma como ocorre com a eritromicina base, exceto o éster estolato, que é mais estável ao pH ácido do estômago. Os ésteres gluceptado e lactobionato são mais solúveis em água e, portanto, passíveis de administração endovenosa (não disponíveis no Brasil). No entanto, deve ser compreendido que os ésteres não têm ação antimicrobiana, apenas funcionam como pró-drogas, liberando a eritromicina ativa no sangue e em tecidos após ação de esterases tissulares.

Esta droga age contra *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*. Em relação à cobertura para microrganismos Gram-negativos, demonstra excelente atividade contra *Bordetella pertussis*, moderada atividade contra *Neisseria gonorrhoeae* e *Neisseria meningitidis* e espectro bastante restrito para *Haemophilus influenzae*.

Também tem ação contra espiroquetas (*Treponema pallidum*, *Leptospira*), *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Ureaplasma urealyticum* (causador de corrimento genital), *Haemophilus ducreyi* (agente causal do cancro mole), *Klebsiella granulomatis* (causa de donovanose). Apresenta moderada atividade contra bactérias anaeróbias, porém sem ação contra *Bacteroides fragilis*. Não apresenta ação sobre enterobactérias e microrganismos não fermentadores de glicose, como a *Pseudomonas aeruginosa*.

Atenção

Deve-se evitar o uso nas infecções nas quais se suspeita do envolvimento de bactérias Gram-negativas e anaeróbias, devido a sua fraca atividade contra estes microrganismos.

1.1. Usos clínicos

Por apresentar excelente ação sobre *Bordetella pertussis*, é um antibiótico adequado para terapêutica da coqueluche, bem como para profilaxia de contactantes.

É uma opção para tratamento de pneumonias causadas por microrganismos atípicos (*Legionella*, *Chlamydia* e *Mycoplasma*). Também é uma alternativa para tratamento de infecções genitais e pélvicas (uretrites, anexites e prostatites) causadas por *Chlamydia trachomatis* ou *Ureaplasma urealyticum*. Considerando-se o espectro para *Staphylococcus* e *Streptococcus*, pode ser empregada como segunda escolha às

penicilinas e cefalosporinas em algumas infecções menos graves causadas por estes agentes, como nas infecções de pele e vias aéreas.

Apesar de ser uma alternativa à penicilina ao tratamento da sífilis quando há impossibilidade ao uso desta, não oferece segurança no tratamento de gestantes, já que não é eficaz no tratamento da infecção fetal (ultrapassa mal a barreira placentária) e nem na neurosífilis, já que não ultrapassa barreira hematoencefálica.

É uma alternativa também para a realização de profilaxia da febre reumática e de endocardite infecciosa após procedimentos odontológicos em pacientes alérgicos às penicilinas.

Atenção

A eritromicina é menos tolerada que as formulações semissintéticas dos macrolídeos, causando com maior frequência náuseas, vômitos, dor abdominal, pirose, hiporexia, distensão abdominal e diarreia, efeitos que são atribuídos à ação estimuladora da contratilidade gastrointestinal. Estes efeitos adversos vem restringindo seu uso.

Atenção

Para o uso em gestantes, deve-se evitar a formulação com o éster estolato, devido ao maior risco de hepatotoxicidade (icterícia colestática).

2. Espiramicina

A espiramicina é um antibiótico macrolídeo natural obtido a partir de culturas de *Streptomyces ambofaciens*. Apresenta propriedades antimicrobianas semelhantes às da eritromicina, porém com menor potência antimicrobiana. Mantém o mesmo espectro, porém, diferente desta, demonstra atividade contra o protozoário *Toxoplasma gondii*, causador da toxoplasmose.

A administração é feita por via oral, não sofre interferência da alimentação e é melhor tolerada que a eritromicina.

2.1. Usos clínicos

Atualmente, o principal uso clínico da espiramicina é no tratamento de toxoplasmose na gestação, quando não há evidências de infecção fetal, já que esta droga também não ultrapassa adequadamente a barreira placentária. Nos casos em que a infecção fetal é demonstrada durante a gravidez, deve ser utilizado o tratamento de escolha para a doença (combinação de Sulfadiazina e Pirimetamina), que apresenta níveis placentários superiores. Opta-se pela espiramicina na gestação quando houver exclusão de infecção fetal, por conta dos potenciais efeitos tóxicos da sulfadiazina.

3. Claritromicina

A claritromicina é um antibiótico semissintético derivado da eritromicina. Apresenta maior estabilidade no ácido gástrico, possibilitando melhor absorção via oral.

É altamente ativa contra bactérias Gram-positivas, apresentado potência superior à eritromicina contra *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* e *S. aureus* sensíveis a oxacilina. Sua atividade contra diversos microrganismos Gram-negativos é similar a da eritromicina, embora tenha espectro um pouco superior contra *Moraxella catarrhalis* e *Haemophilus influenzae*. Apresenta também ação contra o complexo *Mycobacterium avium*, que são micobactérias não tuberculosas causadoras de infecção sobretudo em pacientes portadores de SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida). Também é ativa contra *Bordetella pertussis* e *Helicobacter pylori*.

Além de melhor tolerada que a eritromicina, não sofre interferência da alimentação e apresenta meia vida mais prolongada, o que possibilita administração duas vezes ao dia. Possui também formulação para administração endovenosa.

3.1. Usos clínicos

É uma alternativa a determinados antibióticos da classe das penicilinas e cefalosporinas (já abordados) para a terapia de faringite, sinusite, otite, pneumonia pneumocócica, além de infecções de pele causadas por microrganismos sensíveis (descritos acima).

É uma das principais drogas para o tratamento de pneumonias atípicas, infecções por micobactérias do complexo *Mycobacterium avium* e infecções causadas por *Helicobacter pylori* (bactéria associada a úlceras pépticas, linfoma gástrico, gastrite).

4. Azitromicina

Azitromicina também é um macrolídeo semissintético derivado da eritromicina. É considerado como pertencente à subclasse dos azalídeos, devido à modificação ocorrida no anel básico da eritromicina que possibilitou o seu desenvolvimento. Diferencia-se da eritromicina por seu espectro de ação mais amplo, maior meia-vida, boa tolerância oral e baixa toxicidade.

É estável em meio ácido, permitindo uso por via oral. No entanto, a administração junto com alimentos prejudica a absorção. Sua meia-vida é superior à das outras drogas da classe, possibilitando administração em dose única diária. Também é disponível em formulação para administração endovenosa.

É ativa contra *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma*, *Legionella* e *Corynebacterium diphtheriae* (para este último com potência inferior à da eritromicina). É mais ativa que a eritromicina e a claritromicina contra bactérias Gram-negativas, especialmente contra *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. Também mostra atividade contra *Shigella* (bactéria associada a infecções gastrointestinais). Apresenta boa ação contra *H. ducreyi*, *Chlamydia trachomatis*, *Bordetella pertussis* e *Treponema pallidum*.

Apesar de apresentar moderada ação contra microrganismos anaeróbios, não apresenta atividade contra *Bacteroides fragilis*. Assim como as outras drogas da classe, não apresenta ação contra *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* e *S. aureus* resistentes a oxacilina.

Atenção

A azitromicina apresenta a maior potência entre os macrolídeos contra *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, porém apresenta potência menor que os demais contra *Streptococcus* e *Staphylococcus*.

4.1. Uso clínico

É uma alternativa para o tratamento de infecções de vias aéreas (superior e inferior) causadas por *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e também infecções de pele de menor gravidade causadas por *Streptococcus* e *Staphylococcus*. É ativa no tratamento da coqueluche. Pode ser usada como segunda escolha no tratamento da sífilis, sem acometimento do sistema nervoso central e como alternativa às infecções gastrointestinais causadas por *Shigella*.

A azitromicina faz parte do tratamento sintomático de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs). É utilizada no tratamento da “síndrome de úlcera genital” em dose única de 1g para o tratamento de *Haemophilus ducreyi*, causador do cancro mole (cancroide). Também é utilizada na abordagem da “síndrome do corrimento genital” na dose única de 1g para tratamento de uretrite não gonocócica (*Chlamydia trachomatis* e *Ureaplasma urealyticum*).

Atenção

A resistência às diferentes drogas da classe dos macrolídeos é cruzada, ou seja, a resistência a uma droga impossibilita o uso das demais.

Atenção

- ⇒ Nenhum macrolídeo apresenta concentração adequada em líquido.
- ⇒ Todos apresentam adequada penetração em células fagocíticas, por isso são indicados para o tratamento de infecções causadas por bactérias intracelulares, como *Chlamydia* e *Legionella*.
- ⇒ Também são indicados para tratamento de bactérias desprovidas de parede celular, como o *Mycoplasma*.

Síntese final

- ⇒ O uso clínico da eritromicina é limitado atualmente por conta de efeitos colaterais gastrintestinais, curta meia vida (o que exige 4 administrações diárias) e disponibilização das drogas semissintéticas, com maior tolerância, espectro de ação superior e melhor comodidade posológica.
- ⇒ Claritromicina e Azitromicina são adequadas para tratamento de infecções por microrganismos atípicos causadores de infecções de vias aéreas e para infecções genitais causadas por *Chlamydia* e *Ureaplasma* (potência superior a

da eritromicina para estes agentes). **A azitromicina tem menor custo e permite administração em dose única diária.**

⇒ Para infecções cutâneas e de vias respiratórias causadas por *Streptococcus* e *Staphylococcus* devem ser consideradas como drogas alternativas, na impossibilidade do uso de Penicilinas e Cefalosporinas apropriadas para esta finalidade.

Referências

1. Sivapalasingam S., Steigbigel N.H. Macrolides, Clindamycin, and Ketolides. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [editedby] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015: 357-376.
2. Opal S.M., Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [editedby] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015: 234-251.
3. Tavares W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.
4. Winn W, et al. Koneman, diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. 6ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2014.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.