

Projeto	Pós-graduação
Curso	Farmacologia e Interações Medicamentosas
Disciplina	Farmacologia Aplicada III
Tema	Antibióticos e Antimicrobianos
Professor	Adriana de Oliveira Christoff

Introdução

Neste tema, estudaremos as principais classes de antimicrobianos e antibióticos, contextualizando a problemática dos tratamentos quimioterápicos. Você tem ideia da importância desse assunto?

O conhecimento da teoria microbiana das doenças possibilitou a quimioterapia moderna, centrada no desenvolvimento de fármacos direcionados contra estruturas próprias das bactérias com mínima interação com as estruturas do hospedeiro, o que garante a **toxicidade seletiva** dos antibióticos.

Contudo, com o desenvolvimento desses medicamentos surgiram também problemas farmacológicos, como a questão da definição de esquemas apropriados de tratamento, resistência por parte das bactérias, toxicidade e interações medicamentosas graves.

No material *on-line*, a professora faz uma breve introdução definindo a diferença entre antibióticos e antimicrobianos, apresentando também a estrutura básica da bactéria para o entendimento do mecanismo de ação dos fármacos. Não deixe de acessar!

Problematização

O uso racional de antibióticos tornou-se um dos assuntos mais comentados em relação a esse grupo de medicamentos. A resistência bacteriana é um dos maiores problemas atuais e torna-se extremamente grave dentro dos hospitais.

Há quem diga que logo estaremos enfrentando os mesmos problemas da década de 30 do século XX, ou seja, a frequência de pacientes morrendo devido

a infecções bacterianas que se alastram pela falta de eficácia dos antibióticos só tende a aumentar.

Muitos pontos importantes estão relacionados a esse tema, como:

- Superinfecções;
- Uso inadequado de antibióticos (infecções virais);
- Antibiograma;
- Resistência aos antibióticos e suas repercussões;
- Uso profilático dos antibióticos.

É importante analisar cada ponto apresentado e pensar em como você, enquanto profissional da área da saúde, poderia contribuir para o uso racional de antibióticos no dia-a-dia.

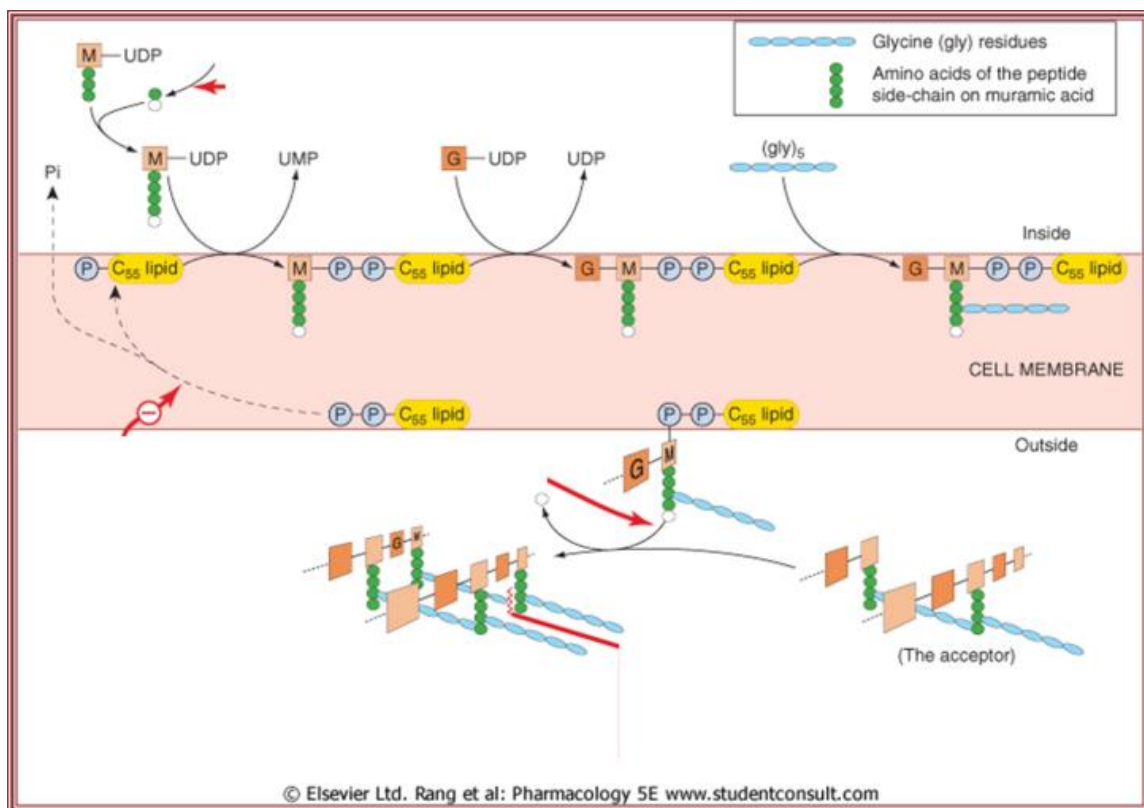
Reflita com cuidado sobre as questões colocadas! Após os estudos deste tema, voltaremos a elas através de um caso prático.

Antibióticos e Antimicrobianos

Estrutura bacteriana

Para o entendimento do mecanismo de ação dos antibióticos, é necessário o conhecimento das estruturas básicas da bactéria e a diferenciação entre bactérias gram-negativas e gram-positivas.

A figura a seguir demonstra a síntese de parede celular, alvo para ação de antibióticos como a penicilina e as cefalosporinas, e já nos dá uma base sobre um dos principais alvos terapêuticos dos antibióticos.



Fonte: Rang et al., 2005.

As bactérias são classificadas como seres **procariotos**, ou seja, apresentam parede celular e ausência de carioteca.

A parede celular é uma rede tridimensional de polímeros de açúcar, dentre eles o N-acetil – murânico (NAMA) e a N-acetil – glicosamina (NAG) que formam ligações cruzadas peptídicas no lado externo da membrana citoplasmática. Por ser uma estrutura exclusiva das bactérias, tornou-se alvo dos antibióticos.

A espessura da parede confere uma diferenciação importante na classificação das bactérias:

- As bactérias gram-negativas apresentam uma parede menos espessa, no entanto, apresentam uma membrana citoplasmática mais complexa.
- As bactérias gram-positivas apresentam uma parede celular mais espessa, conforme mostra a figura a seguir:

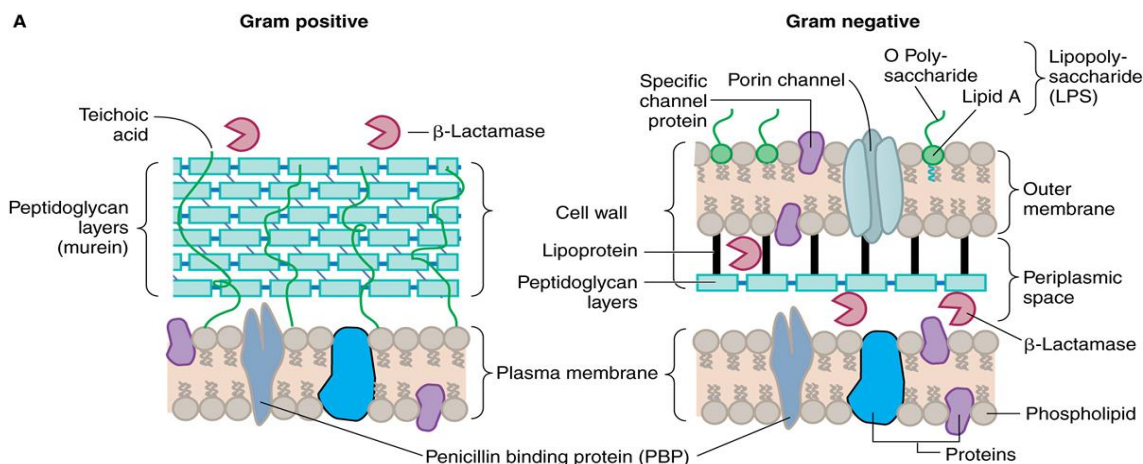


Figura: Estrutura de uma bactéria gram-positiva e gram-negativa.

Fonte: Brunton et al., 2012.

Na coloração gram, as bactérias gram-positivas ficam coradas de roxo, devido à maior espessura da parede, já que o corante utilizado apresenta alta afinidade pelos peptideoglicanos presentes na parede celular.

Já as bactérias gram-negativas apresentam-se rosadas pelo simples fato do corante aderir menos na parede em função da sua menor espessura.

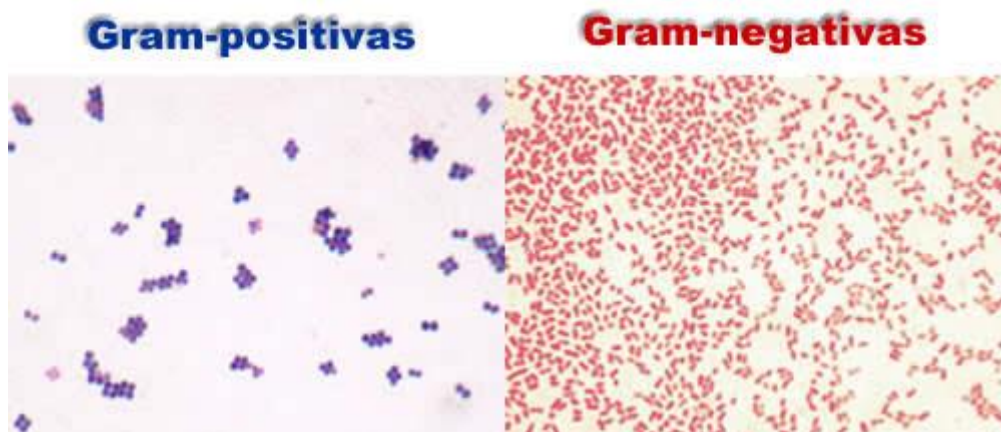


Figura: Coloração de gram e visualização das bactérias gram-positivas e gram-negativas.

Fonte: <http://www.infoescola.com/microbiologia/bacterias-gram-positivas-e-gram-negativas/>

A síntese proteica bacteriana é muito semelhante à dos eucariotos, uma vez que a bactéria possui ribossomos. Uma diferença importante está relacionada aos diferentes tipos de ribossomos que cada espécie apresenta:

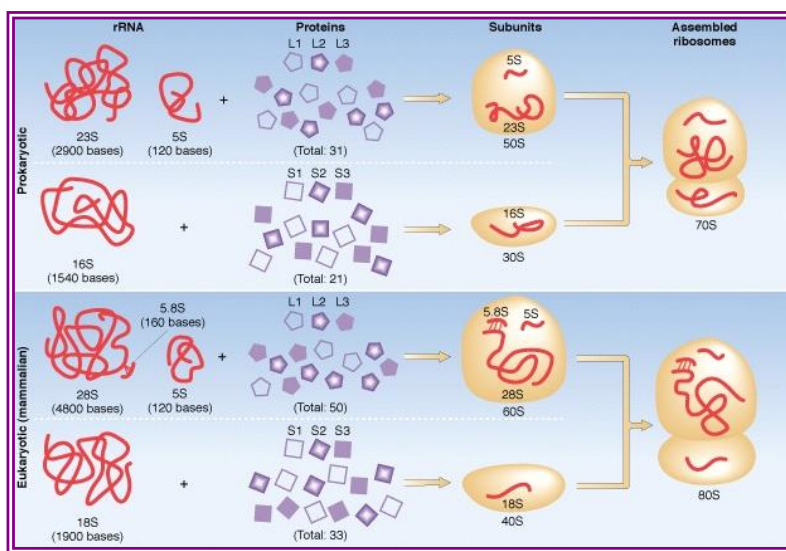


Figura: Diferenciação entre as subunidades ribossomais dos eucariotos e procariotos.

Fonte: http://aprendendogenetica.blogspot.com.br/2011_04_01_archive.html

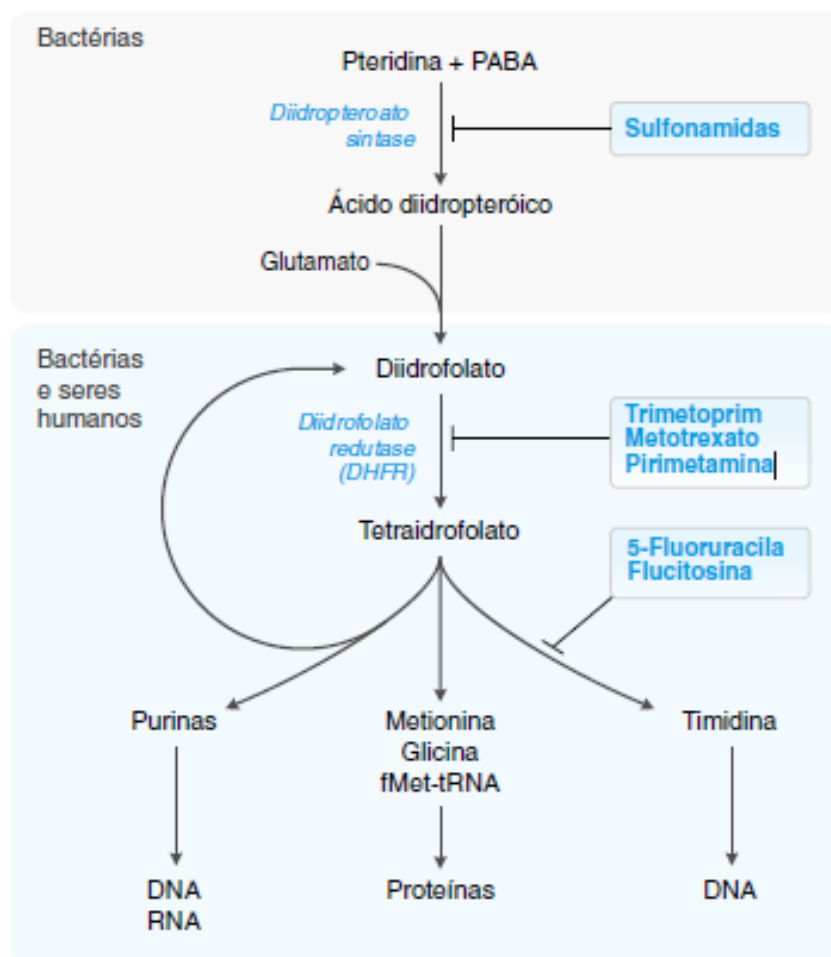
As bactérias precisam produzir o ácido fólico através do PABA (ácido para-aminobenzoico). Essa síntese é direcionada através de um sistema enzimático que envolve a participação de duas enzimas principais, alvo da terapia farmacológica: a diidropteroato sintase e a diidrofolato redutase.

O ácido fólico é uma vitamina que atua em diversas reações enzimáticas envolvendo a transferência de unidade de um carbono. Essas reações são essenciais para a biossíntese de precursores de DNA e RNA, dos aminoácidos glicina, metionina e ácido glutâmico e outros metabólitos essenciais.

Em vista da importância do metabolismo do folato na bioquímica das células, não é surpreendente que a inibição da biossíntese de folato e a interferência no ciclo do folato tenham sido amplamente utilizados no tratamento de infecções bacterianas e até mesmo no tratamento do câncer.

A estrutura do ácido fólico contém três componentes químicos: um sistema de anel de pteridina, o ácido para-aminobenzóico (PABA) e o aminoácido glutamato.

Nos seres humanos, o folato é uma vitamina essencial, que deve ser suprida através da alimentação. Em organismos inferiores, como as bactérias, o folato é sintetizado a partir dos precursores já citados. Tanto o folato da dieta quanto o folato sintetizado a partir de precursores entram no ciclo do folato descrito a seguir por Golan (2009).



Fonte: Golan et al., 2009

A duplicação do material genético bacteriano, assim como acontece na síntese proteica, é semelhante ao processo de duplicação da célula do eucarioto.

No material *on-line*, a professora explica sobre a duplicação do DNA no procarioto e sobre os sistemas de obtenção de energia pela célula procariota. Acesse e consulte o vídeo!

Classificação dos antibióticos e antimicrobianos

As classes dos fármacos antibacterianos podem ser divididas em três grupos gerais:

1. Os fármacos que inibem enzimas específicas envolvidas na síntese da parede celular:
 - Fosfomicina e ciclosserina, que inibem as etapas iniciais da síntese de peptideoglicano;
 - Penicilinas e cafolosporinas, monobactâmicos e os cabapenens, que inibem a enzima transpeptidase, responsável pela ligação cruzada entre os blocos de parede celular;
 - Vancomicina, que se liga a intermediários do peptideoglicano, interferindo na polimerização;
 - Etambutol, pirazinamida e isoniazida, que inibem a formação da parede celular e da membrana externa do *Mycobacterium tuberculosis*.
2. Fármacos que inibem enzimas específicas dos processos de transcrição e tradução:
 - Rifampicina, que inibe a RNA e a DNA polimerase;
 - Aminoglicosídeos, tetraciclina e a dalfopristina e quinupristina, que inibe a subunidade ribossomal 30S das bactérias;

- Macrolídeos, cloranfenicol, lincosamidas, estreptograminas e oxazolidinonas, que inibem a subunidade ribossomal 50S.
- 3. Fármacos que inibem enzimas envolvidas nos processos de síntese e duplicação do DNA:**
- Sulfonamidas e a trimetoprima, que inibem a formação dos precursores de bases nitrogenadas a partir do folato;
 - Quinolonas, que inibem a topoisomerase II das bactérias.

Confira um esquema simplificado a seguir:

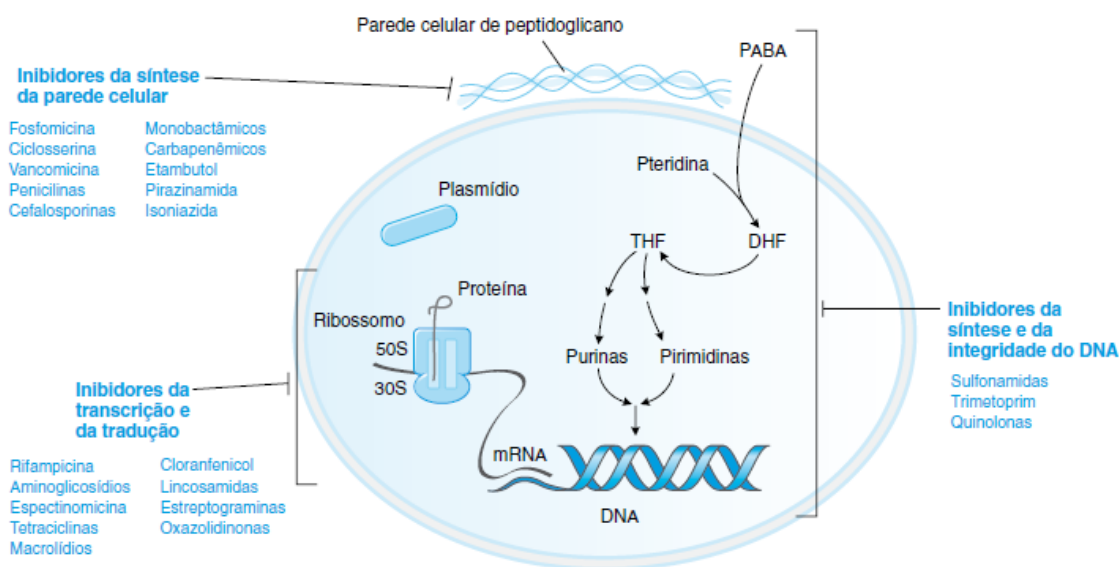


Figura: Locais de ação dos principais antibacterianos.

Fonte: Golan et al., 2009.

Existem ainda alguns antibióticos que não estão incluídos nessa classificação, como as polimixinas, agentes anfipáticos que interagem fortemente com lipídeos de membrana da bactéria e promovem a sua desorganização, interferindo nos processos de captação de substâncias do meio

extracelular para a produção de energia. Dessas, apenas as polimixinas B e D estão sendo utilizadas atualmente.

A produção da enzima beta lactamase por muitas bactérias representa um dos mecanismos de resistência. Muitos antibióticos produzidos atualmente já são resistentes a beta lactamase, como as cefalosporinas, e à adição do ácido clavulônico e do sulbactam às formulações de amoxicilina, por exemplo.

Esses compostos inibem a enzima bacteriana, deixando o anel beta lactâmico da amoxicilina livre para inibir a enzima transpeptidase bacteriana e dessa forma impedir a síntese da parede celular.

O vídeo a seguir demonstra em detalhes esse mecanismo e complementa todos os pontos levantados até agora.

<https://www.youtube.com/watch?v=qBdYnRhdWcQ>

No material *on-line*, a professora apresenta as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos antibacterianos. Não deixe de acessar!

Relação dos efeitos adversos e colaterais

Apesar da maioria dos antibacterianos terem sido desenvolvidos com a propriedade de apresentarem toxicidade seletiva, muitos apresentam uma série de efeitos adversos e colaterais.

As penicilinas são a classe mais indicada para o tratamento de infecções em gestantes, no entanto, a maior preocupação quanto ao seu uso está nas reações de hipersensibilidade, que podem ser fatais. Como a origem da maioria dessas reações está relacionada à presença do anel beta lactâmico, as cefalosporinas também podem apresentar tais reações.

O cloranfenicol apresenta alta toxicidade medular, podendo provocar discrasias sanguíneas e aplasia medular, relacionada à duração de tratamento e doses. Também pode provocar redução da vitamina K e promover aumento no tempo de sangramento.

Os aminoglicosídeos são conhecidos pela sua capacidade de provocar nefrotoxicidade e por isso devem ser contraindicados no tratamento de pacientes

com doença renal preexistente. Também podem provocar ototoxicidade reversível.

Todos os antibióticos podem provocar reações gastrointestinais, como diarreias e náuseas.

A dalfofristina e a quinupristina foram dois dos últimos antibacterianos a serem desenvolvidos. Os estudos de fase clínica mostraram alta efetividade e eficácia, sendo considerados de amplo espectro. São fármacos que devem ser utilizados associados em função da interação de somação que ocorre entre os dois medicamentos.

Nos estudos de fase clínica e pré-clínica, esses fármacos apresentarem-se como promissores, no entanto seu uso vem sendo restrito à infecção por estercococo resistente à vancomicina, infecções cutâneas e subcutâneas causadas por espécies de estafilococos ou estreptococos.

A restrição do uso vem sendo associada a inúmeras reações adversas e colaterais, como distúrbios gastrointestinais, hiperbilirrubinemia, artralgia, mialgia, cefaleia e dores no local da injeção (Rang et al., 2006; Golan et al., 2009; Brunton et al., 2012).

Recentemente, foi registrada resistência a essa associação. Poucos hospitais no Brasil utilizam esses medicamentos como padrão em função da alta probabilidade de reações adversas, efeitos colaterais e alto custo.

Complementando os estudos, leia os seguintes artigos:

Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes

<http://www.scielo.br/pdf/qn/v33n3/35.pdf>

Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário

<http://www.scielo.org/pdf/rsp/v41n6/5850.pdf>

A professora comenta no material *on-line* sobre as principais contraindicações dos antibióticos, citando grupos especiais, como idosos, doentes renais e hepáticos. É importante que você consulte o vídeo!

Esquema de doses

A relação entre a concentração do fármaco e o efeito em uma população de microrganismos ainda é representada pela curva padrão de Hill para receptores e agonistas, a qual se caracteriza pela concentração inibitória de 50% (EC_{50}), o efeito máximo (E_{max}) e o fator de Hill (H), que representa a inclinação da curva.

Em relação ao tratamento com antimicrobianos, essa mesma relação é representada pela curva sigmoide de E_{max} inibitório, levando-se em consideração o controle da população bacteriana sem tratamento (E_{con}) aonde “E” representa o efeito avaliado levando-se em conta a contagem bacteriana (Brunton et al., 2010).

Veja o gráfico que demonstra as relações:

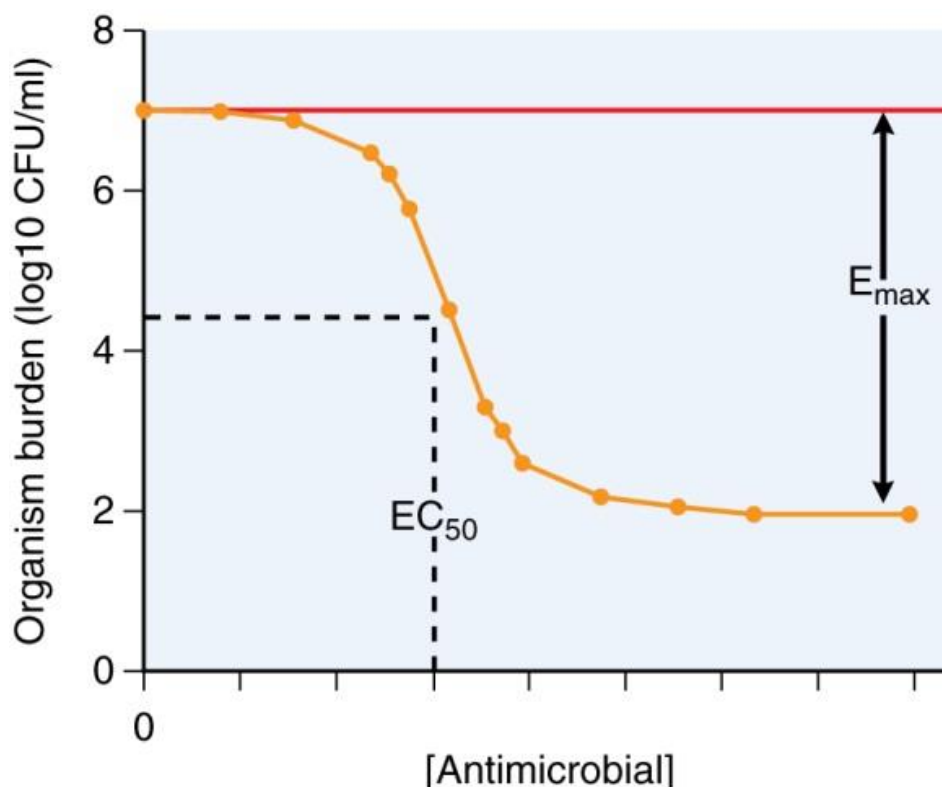


Figura: Curva sigmoide de E_{max} inibitório. UFC: unidades formadoras de colônias.

Fonte: Bruton et al., 2010.

Para que o antibiótico seja eficaz é necessário que atinja o local desejado, ou seja, o local onde a bactéria está. Nesse contexto, a questão crucial para qualquer tratamento é: Será que o antibiótico escolhido é capaz de penetrar no local de infecção?

Faça uma pesquisa básica sobre as formas de passagem dos fármacos para o local da infecção. Lembre-se que esses mecanismos de transferência diferem dos mecanismos de absorção de fármacos.

É importante lembrar que a base para a escolha de um antibiótico em um tratamento não está nas indicações terapêuticas propostas por cada fármaco, mas nos testes de sensibilidade, como o antibiograma.

Ainda que seja um teste demorado, a resposta do microrganismo a uma dose invariável do antibiótico difere de acordo com a sua sensibilidade. Os antibióticos são prescritos com um esquema definido, de modo que haja periodicidade das administrações para evitar momentos de flutuação nas concentrações desses fármacos.

A dose não representa uma medida confiável da exposição ao fármaco, pois se devem considerar as variabilidades entre pacientes. Mas conforme sua constatação na pesquisa proposta, o mais importante é a concentração real do fármaco no foco infeccioso.

Outro fator importante e que difere dos sistemas comuns de administração de fármacos é que a atividade antimicrobiana ideal pode ser alcançada pela maximização de determinada configuração da curva concentração resposta.

Sobre esse tema, recomendamos o artigo “Aspectos Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos dos Agentes Antibacterianos no Sistema Nervoso Central”:

<http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/30.pdf>

Estudo de interação medicamentosa envolvendo antibióticos

Os antibióticos estão envolvidos em uma série de interações medicamentosas. Um dos principais mecanismos está relacionado à indução

enzimática que promove um aumento na produção das enzimas do complexo do citocromo P450. Essa indução pode promover o aumento da metabolização de fármacos, que são administrados concomitantemente aos antibióticos indutores.

Um exemplo clássico é a indução da CYP3A4, provocada pela rifampicina. Essa CYP é responsável pela metabolização de fase 1 de muitos fármacos, incluindo os anticoncepcionais. Com a administração concomitante de ambos os fármacos, ocorre uma redução da concentração plasmática do anticoncepcional, reduzindo consideravelmente sua eficácia.

Outro fator importante é o fato de muitos antibióticos provocarem redução da flora intestinal normal, promovendo diarreias e reduzindo a absorção de muitos medicamentos pelo aumento do peristaltismo decorrente do processo causal da diarreia. O metronidazol e as penicilinas podem promover esse efeito e reduzir a absorção de fármacos que são administrados juntos.

Alguns antibióticos, como a tetraciclina, podem provocar a formação de quelatos no TGI (trato gastro-intestinal) quando administrados juntamente com alimentos ricos em cálcio, como leite e derivados.

A sequência de artigos a seguir traz mais exemplos de possíveis interações envolvendo os antibióticos. Consulte-os para aprofundar seus conhecimentos sobre esse importante tópico:

Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: Fármacos de primeira linha:

<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v36n5/v36n5a16.pdf>

Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 2: Fármacos de segunda linha:

<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v36n5/v36n5a17.pdf>

Associação de antibióticos e contraceptivos orais:

<http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4204/3077>

Segue também uma leitura muito interessante sobre a problematização do uso irracional dos antibióticos. Leia e reflita sobre o seu papel como profissional da área da saúde nesse contexto.

<https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/1470/1224>

No material *on-line*, a professora comenta sobre os tipos de interações medicamentosas com antibióticos. Não deixe de acessar!

Revendo a problematização

I.J., 46 anos, é um paciente que já havia ficado internado outras duas vezes por complicações em um transplante cardíaco. Apresenta diabetes e tem dificuldade de cicatrização. Como o corte da sua cirurgia ainda não havia cicatrizado, acabou sendo contaminado por uma bactéria gram negativa altamente resistente. Procurou atendimento médico devido ao pus presente no local da cirurgia e acabou sendo internado novamente. Apresenta febre alta e sua frequência respiratória e os batimentos cardíacos estavam diminuindo. Foi encaminhado para a UTI com suspeita de SEPSE, confirmada dias depois. O médico solicitou uma cultura e antibiograma, que resultou em:

Teste de sensibilidade (S: sensível, R: resistente).

Penicilina G: R; Amoxicilina: R; Ceftriaxona: R; Quinupristina/Dalfopristina: S; Eritromicina: R; Clindamicina: R; Vancomicina: S; Cloranfenicol: R; Imipenem: R; Polimixina B: S.

Imagine que você faça parte da comissão de infecção hospitalar desse hospital e deve selecionar um antibiótico mais apropriado para essa situação. Qual seria a sua escolha?

Justifique a resposta com argumentos farmacológicos e utilize os resultados do antibiograma para embasar sua conclusão.

Para conferir o *feedback* do caso, consulte o material *on-line*!

Síntese

Diversas classes de antibióticos têm como alvo estruturas específicas das bactérias, portanto, alteram processos essenciais para a sobrevivência da bactéria, como a síntese da parede celular e a expressão de genes.

Representantes mais novos apresentam tempo de meia vida alto, o que promove maior adesão ao tratamento e diminui risco de falha. Contudo, muitos antibióticos provocam efeitos adversos graves, como os aminoglicosídeos, e estão associados a alta toxicidade, como o cloranfenicol.

Várias das classes apresentadas são bactericidas, porém a maioria dos inibidores de síntese proteica são bacteriostáticos e por isso requerem muita atenção por parte dos profissionais da área da saúde, como farmacêuticos, enfermeiros e médicos, que devem se atentar ao fato de que a duração e a dose de tratamento devem ser seguidas à risca, para evitar reinfecção e resistência.

O desenvolvimento de novas classes pode representar um importante progresso contra bactérias resistentes e poderá contribuir para a definição de novos alvos bioquímicos para novas intervenções farmacológicas.

Confira também as palavras finais da professora acessando o vídeo disponível no material *on-line*!

Referências

BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L.; Goodman & Gilman. **As bases farmacológicas da Terapêutica**. 11° ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2006.

GOLAN, D.E.; TASHJIAN, A.H.; ARMSTRONG, J.E.; ARMSTRONG, A.W. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2° ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Farmacologia**. 5° ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.