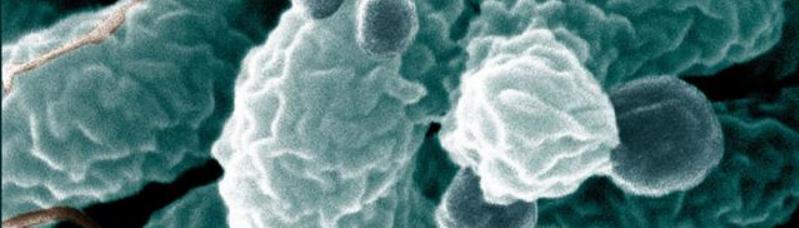
A scanning electron micrograph (SEM) showing a cluster of microorganisms. The organisms appear as light-colored, irregular, and somewhat rounded shapes against a dark background. Some thin, brownish filamentous structures are visible, extending between the main clusters. The overall texture is somewhat granular and organic.

ANTIMICROBIANOS

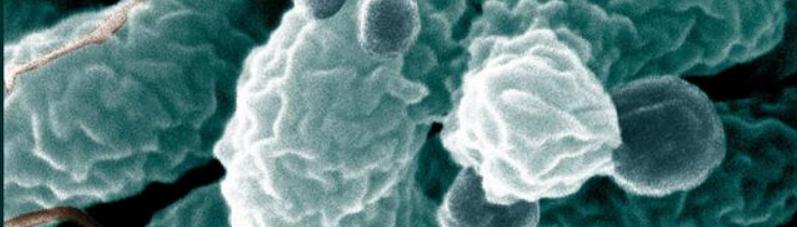
Profa Aline Akemi Ishikawa



Definição

Substâncias químicas naturais, semissintéticas e sintéticas, que destroem ou inibem o crescimento de outros microorganismos utilizados no tratamento de infecções causadas por bactérias, fungos, parasitas e vírus.

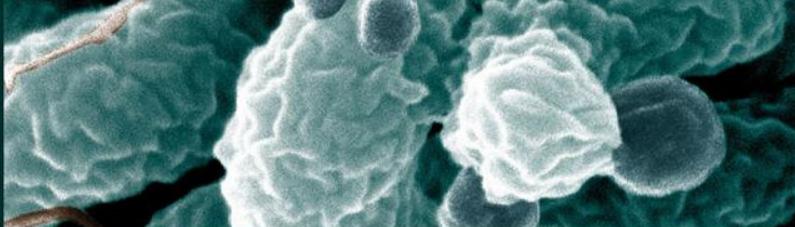
- Antibacterianos
- Antifúngicos
- Antiparasitários
- Antivirais



ANTIMICROBIANOS

Antimicrobianos são chamados:

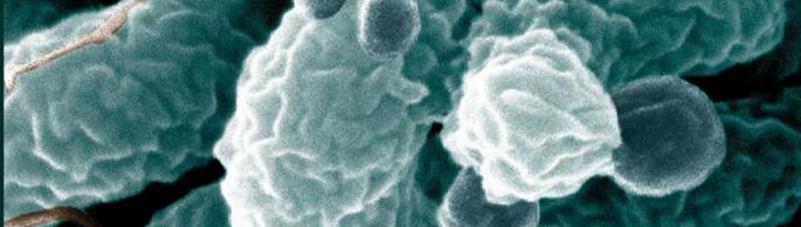
- **Antibióticos** (grego anti, contra, e *biosis*, (vida): quando estes agentes são originalmente produzidos por espécies de microorganismos, portanto de origem natural.
- **Quimioterápicos: semissintéticas e sintéticos:** parte ou totalmente produzido em laboratórios



Histórico

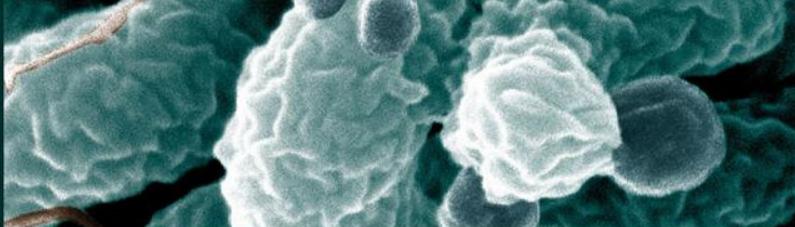
Paul Ehrlich: desenvolveu o conceito de **toxidade seletiva**. Este pesquisador trabalhava com corantes e técnicas de coloração de microorganismos, quando verificou que **alguns compostos coravam os microorganismos** , mas não os tecidos dos animais.

Ele esperava encontrar um corante tóxico aos microorganismos (“bala mágica”)



ANTIMICROBIANOS

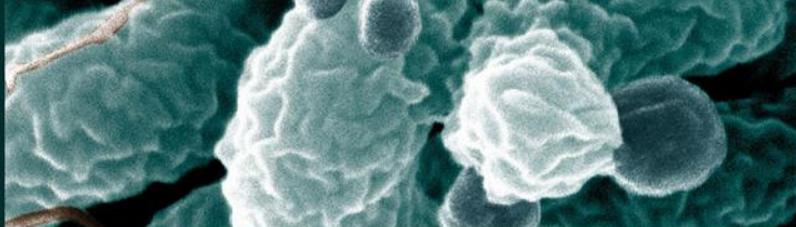
Toxicidade seletiva: é um fármaco que seja tóxico ou preferencialmente letais para os microorganismos invasores, mas não devem possuir nenhum efeito sobre as células hospedeiras.



ANTIMICROBIANOS

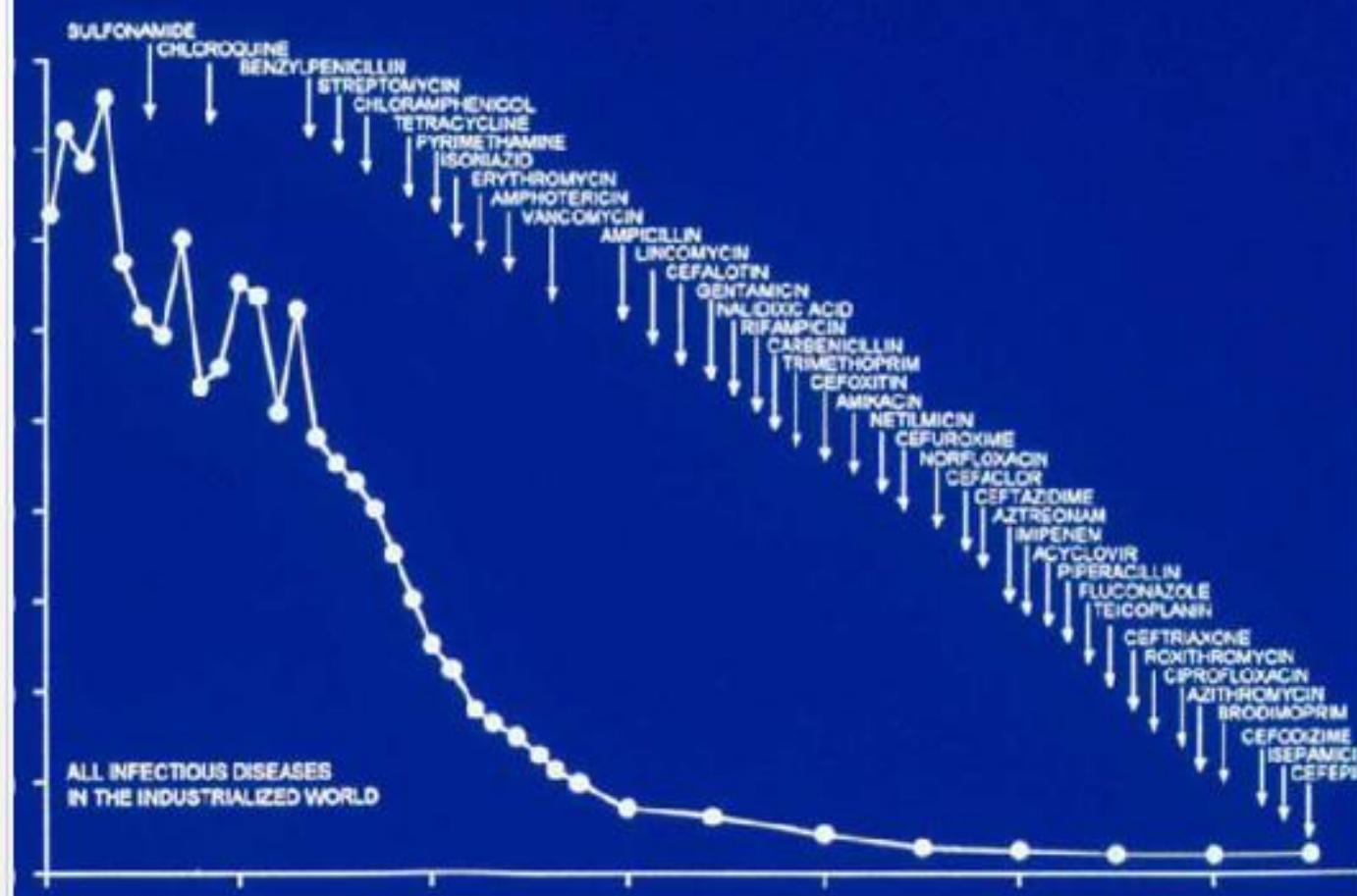
A Introdução dos agentes antimicrobianos na medicina moderna foi um passo gigantesco na diminuição dos coeficientes de morbidade e mortalidade humanas.

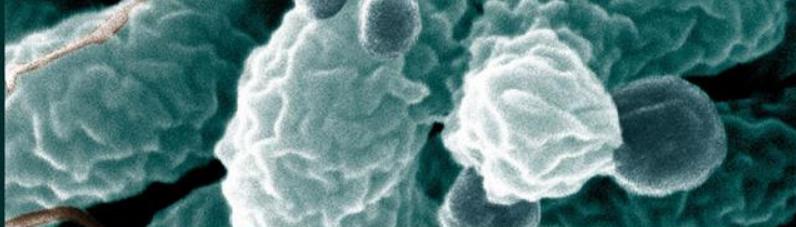
Nenhum outro grupo de fármacos, ou técnica cirúrgica, teve, até hoje, tanta influência na saúde das populações como a descoberta dos antibióticos.



ANTIMICROBIANOS

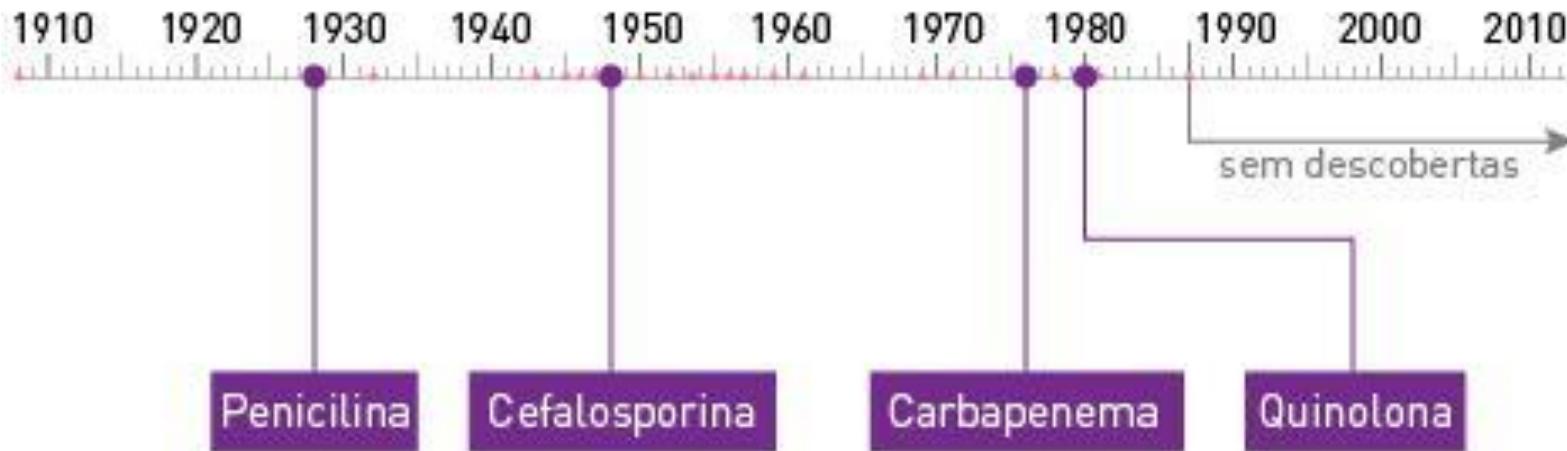
Development of Antimicrobial Agents and Paralleling Decrease in Mortality in the Industrialized World





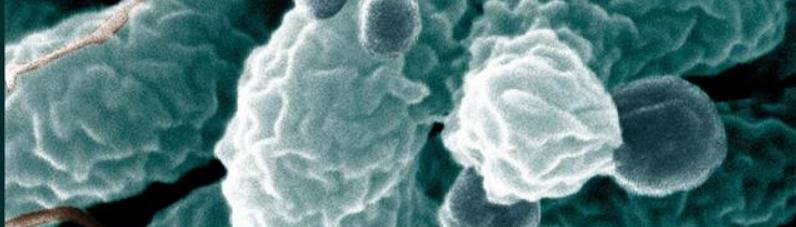
ANTIMICROBIANOS

Últimos 30 anos sem progresso significativo no desenvolvimento de novos antibióticos



RTP

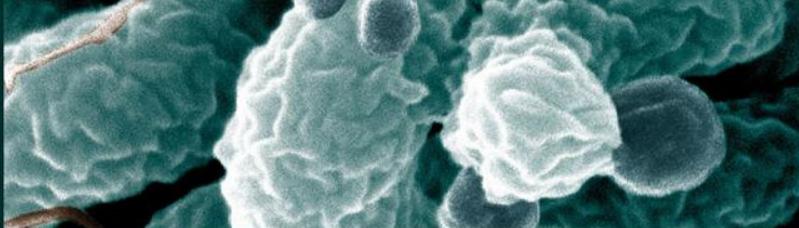
Fonte: Organização Mundial de Saúde



ANTIMICROBIANOS

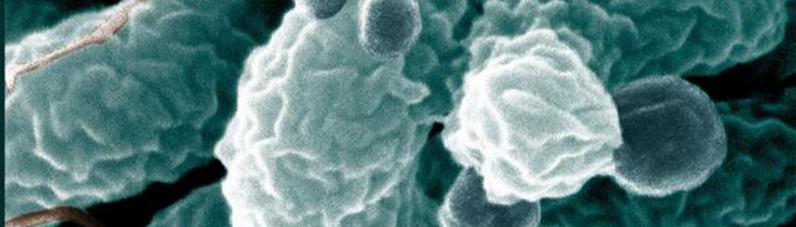
Os antimicrobianos são eficazes no tratamento de infecções, pois são seletivamente tóxicos, ou seja capazes de lesar ou matar os microorganismos invasores sem prejudicar as células do hospedeiro.

Na maioria das situações, a toxicidade seletiva é relativa em vez de absoluta, exigindo que a concentração do fármaco seja cuidadosamente controlada para atingir os microorganismos.



Para escolha do
antibacteriano
precisamos saber o
que??

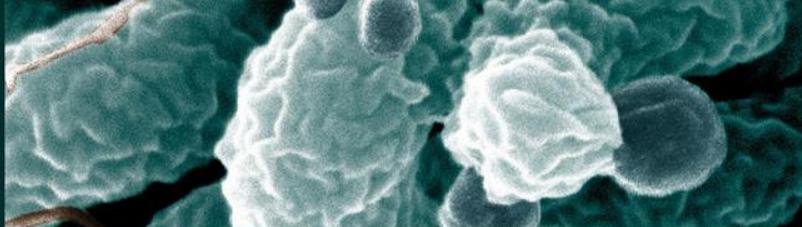




ESCOLHA DO ANTIBACTERIANO

A escolha do antibacteriano requer conhecimento:

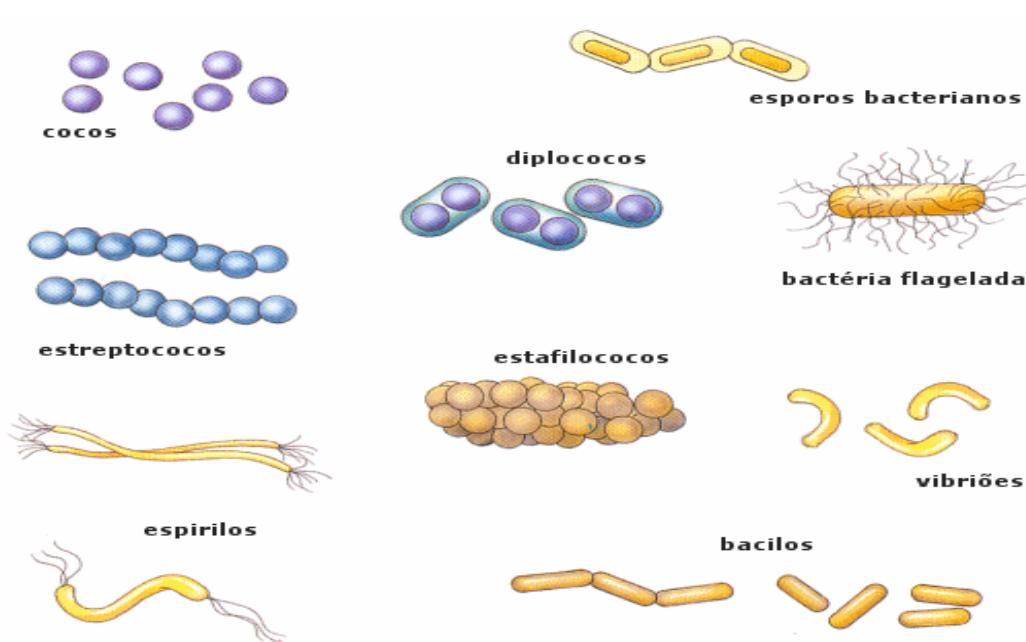
- 1) Da identificação do microorganismos
- 2) Da suscetibilidade do microrganismo ao antimicrobiano
- 3) Do local da infecção
- 4) Dos fatores relacionado ao pacientes
- 5) Da segurança do fármaco
- 6) Do custo do tratamento

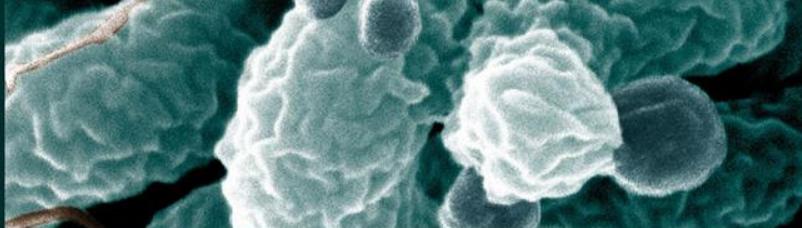


ANTIBACTERIANOS (identificação)

BACTÉRIA

Microorganismos pertencentes ao Reino Monera, unicelulares, procariotos, podendo viver isoladamente ou construir agrupamentos coloniais de diversos formatos

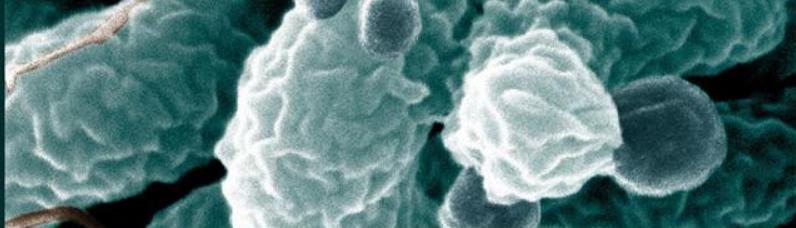




CLASSIFICAÇÃO DAS BACTÉRIAS

- Gram positivas (G+)
- Gram negativas (G-)

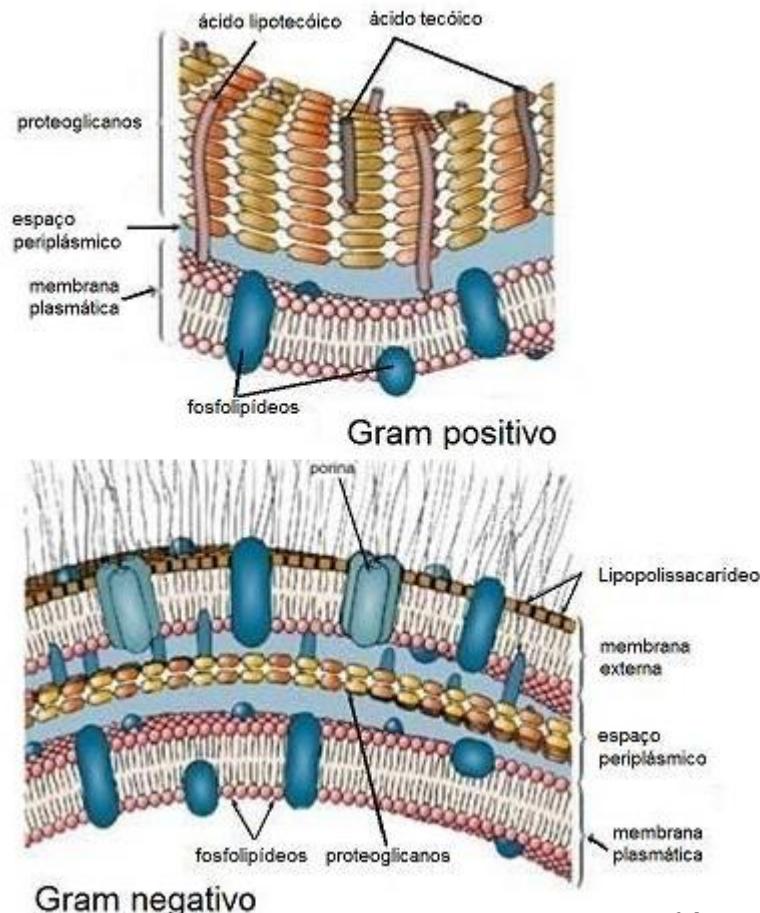
A coloração obtida pelo método de Gram corresponde às diferenças estruturais entre as bactérias, consequentemente, as implicações em relação às ações dos antibacterianos.

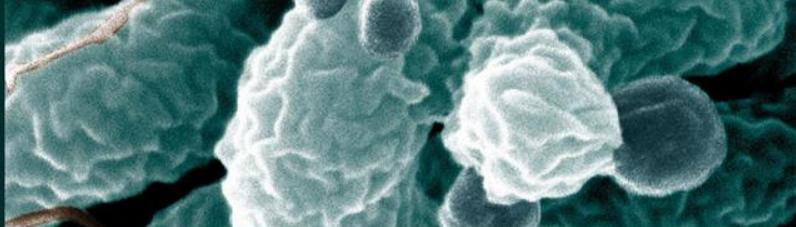


ANTIBACTERIANOS (identificação)

CLASSIFICAÇÃO DAS BACTÉRIAS

Sendo assim, a principal diferença entre as duas está na parede celular: as gram-positivas apresentam uma espessa camada de peptideoglicanos na parede celular, enquanto as gram-negativas uma parede celular dupla, externamente formada de carboidratos, proteínas e fosfolipídios e, internamente, constituída de peptideoglicanos.

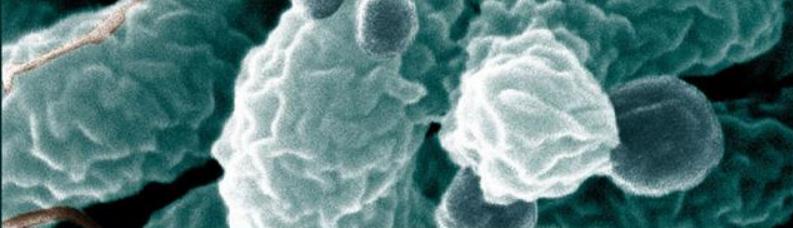




ESCOLHA DO ANTIMICROBIANO

A escolha do antimicrobiano requer conhecimento

- 1) Da identificação do microorganismos
- 2) Da suscetibilidade do microrganismo ao antimicrobiano**
 - 3) Do local da infecção
- 4) Dos fatores relacionado ao pacientes
- 5) Da segurança do fármaco
- 6) Do custo do tratamento

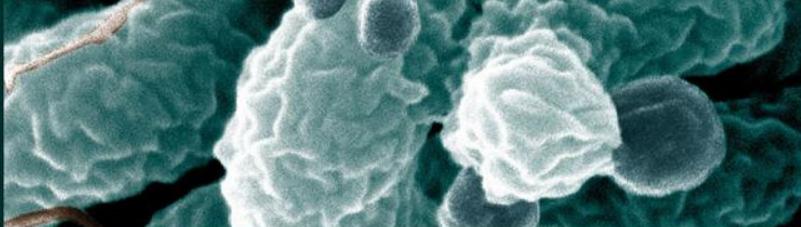


ANTIBACTERIANOS (suscetibilidade)

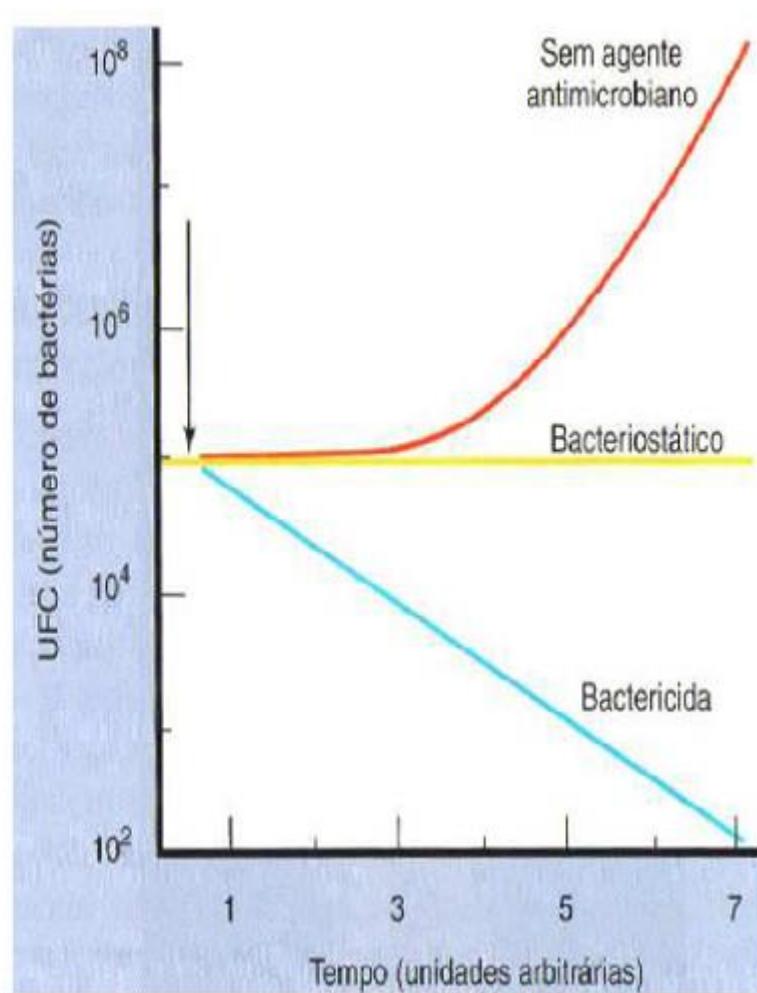
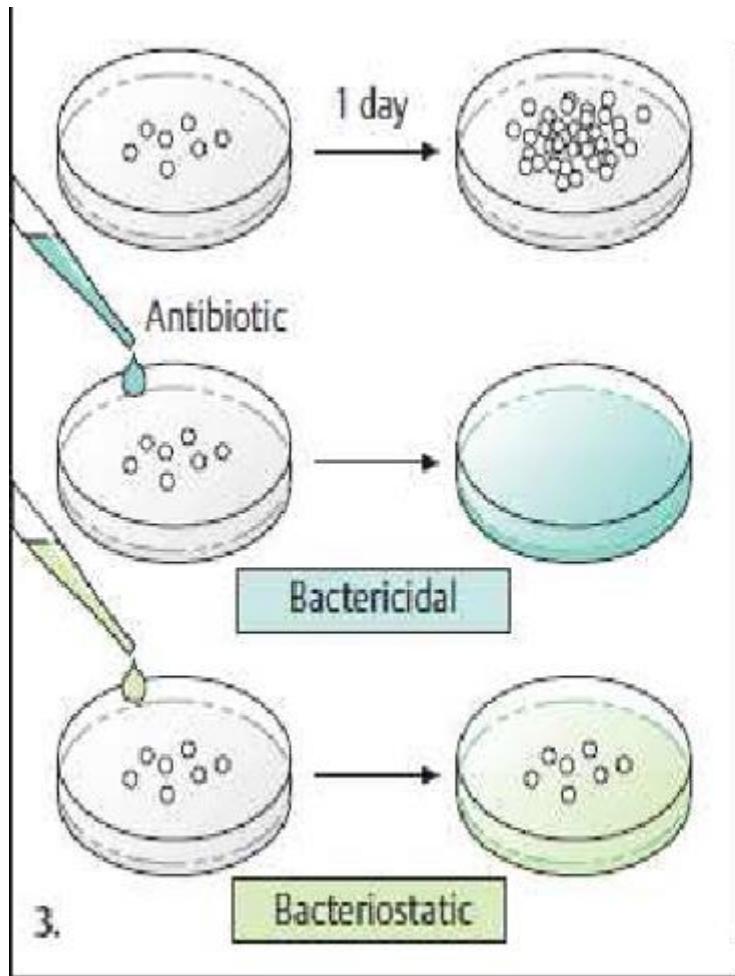
Antibacterianos podem ser classificados em:

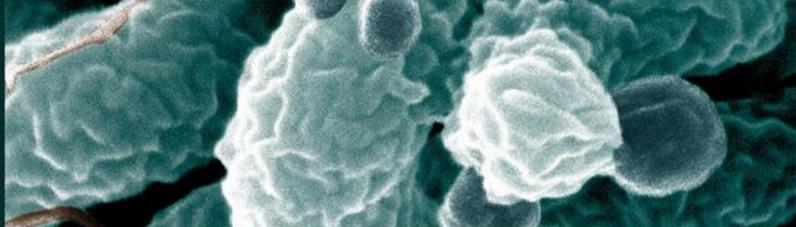
BACTERICIDAS: causam a morte das bactérias . Devido a sua ação mais agressiva, estes fármacos são em geral, de escolha em pacientes gravemente enfermos. Exemplos: aminoglicosídeos, quinolonas, penicilinas e cefalosporinas

BACTERIOSTÁTICOS: controlam o crescimento bacteriano por meio de inibição de sua multiplicação (impedem a proliferação). Portanto apenas impedem a evolução da infecção. A eliminação do microrganismo depende da resposta imune do pacientes. Caso o fármaco seja suspenso antes que o organismo tenha eliminado os invasores, pode permanecer um número viável e iniciar um segundo ciclo de infecção. Exemplos: **sulfonamidas, tetraciclinas, trimetoprima.**



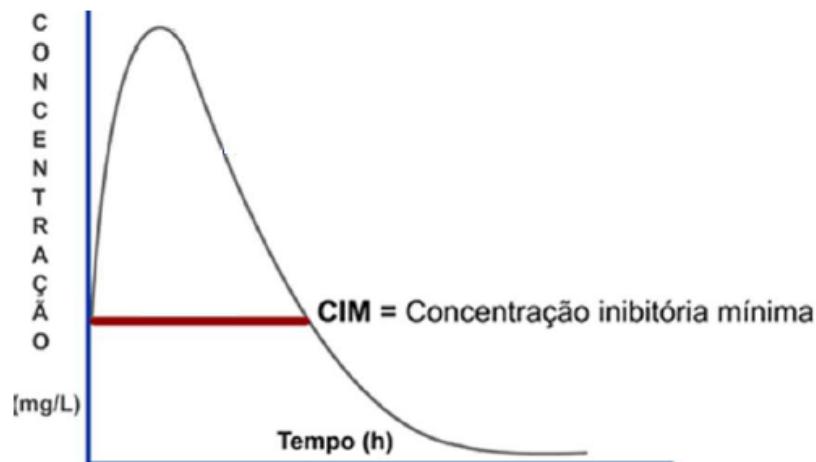
ANTIBACTERIANOS (susceptibilidade)

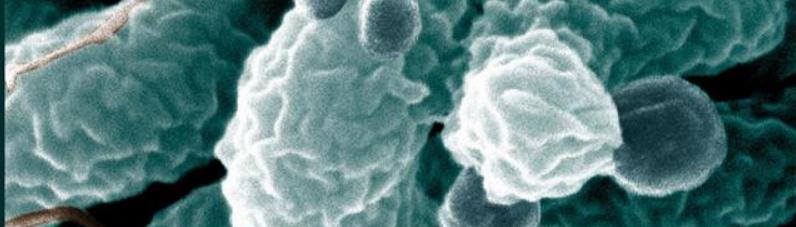




Sensibilidade dos microorganismos

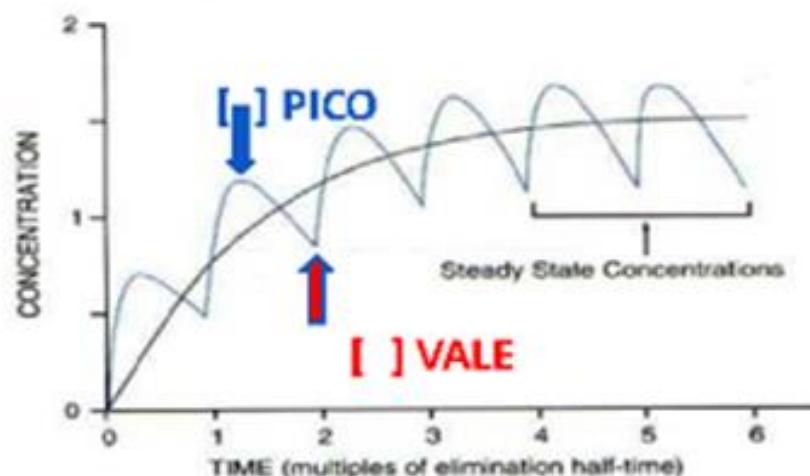
A sensibilidade dos microorganismos invasores aos antibacterianos é representada pela concentração inibitória mínima (CIM), que corresponde à menor concentração de antibacterianos capaz de inibir o desenvolvimento do microorganismo.

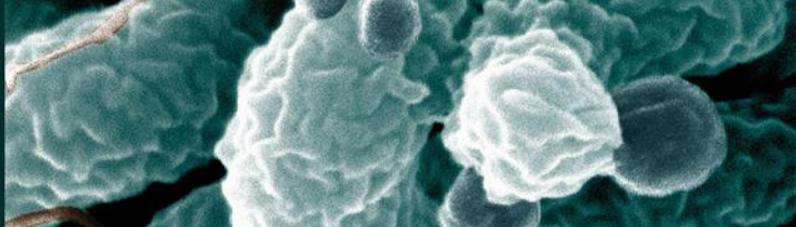




ANTIBACTERIANOS (susceptibilidade)

Após a administração de dose padronizada de um antibacteriano, sua concentração plasmática aumenta rapidamente, ate atingir a **CONCENTRAÇÃO SÉRICA MÁXIMA (CONCENTRACAO DE PICO)** depois disso, na medida em que se distribui entre os tecidos e é eliminado ou metabolizado, sua concentração no sangue vai diminuindo progressivamente até se tornar nula

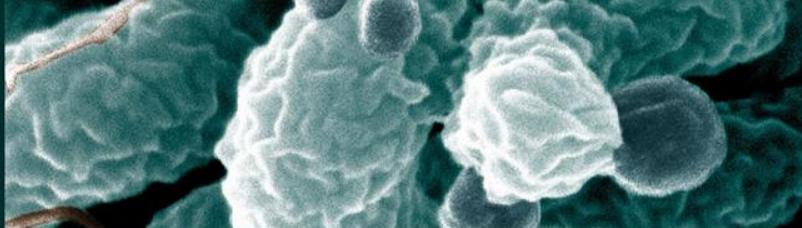




ESCOLHA DO ANTIMICROBIANO

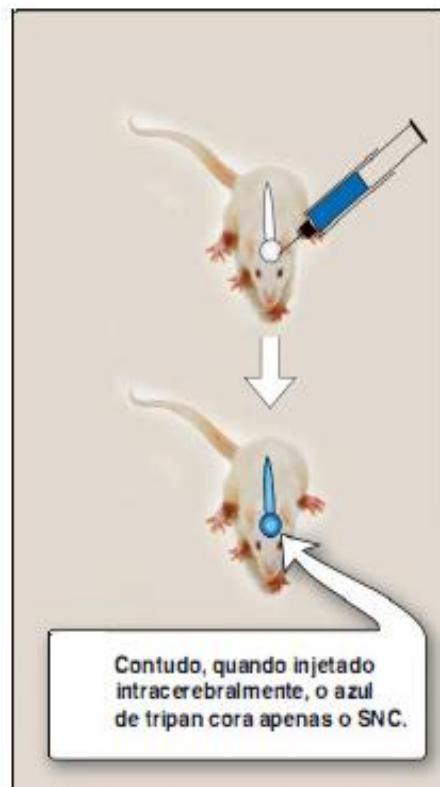
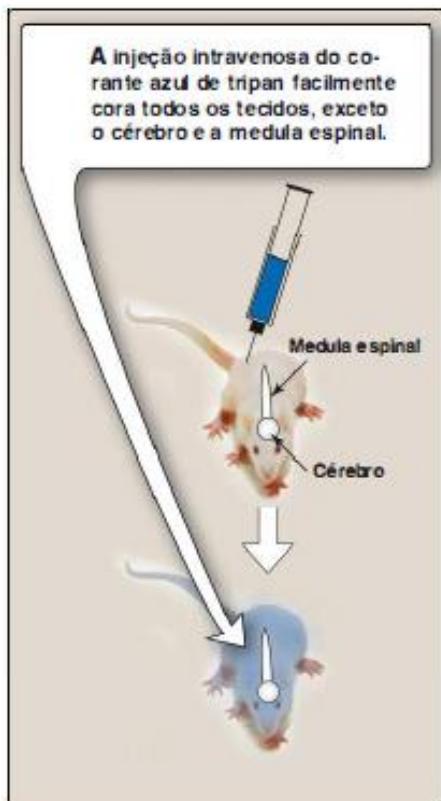
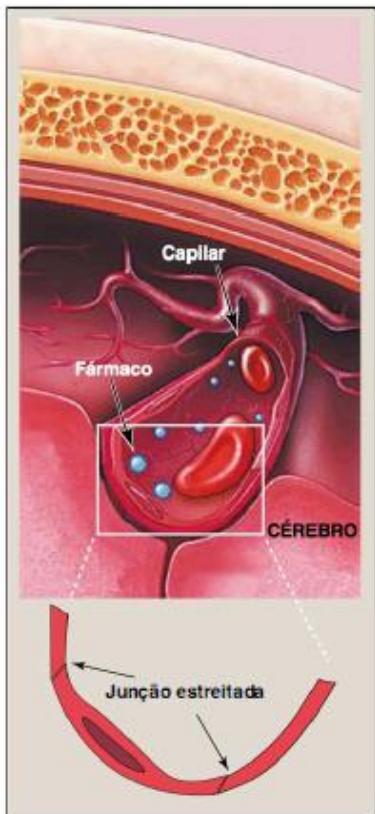
A escolha do antimicrobiano requer conhecimento

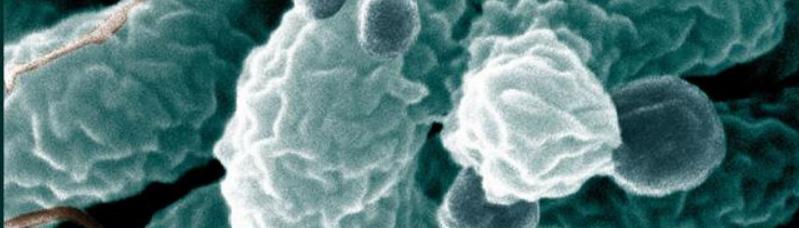
- 1) Da identificação do microorganismos
- 2) Da suscetibilidade do microrganismo ao antimicrobiano
- 3) Do local da infecção
- 4) Dos fatores relacionado ao pacientes
- 5) Da segurança do fármaco
- 6) Do custo do tratamento



ANTIBACTERIANOS (Local da infecção)

- Barreira hematoencefálica é formada por uma única camada de células endoteliais tipo azulejos, fundidas por junções estreitadas que **impedem** a passagem de praticamente todas as moléculas do sangue ao cérebro, exceto aquelas que são lipofílicas e pequenas .





ANTIBACTERIANOS (Local da infecção)

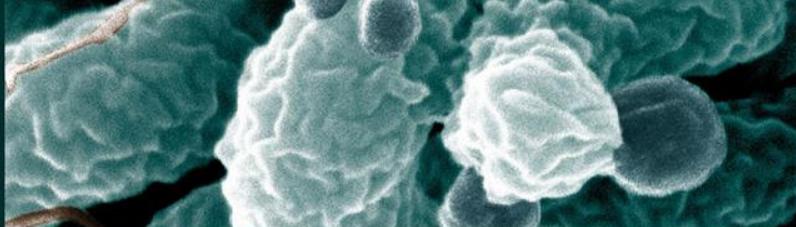
A penetração e a concentração de um antibacteriano no líquido cerebrospinal são particularmente influenciadas pelos fatores a seguir.

1 . Lipossolubilidade do fármaco.

A lipossolubilidade do fármaco é o principal determinante da sua capacidade de entrar no cérebro. Ex: Circunstâncias normais os antibióticos β -lactâmicos, casos de infecções na meninge (cérebro está inflamado) a permeabilidade local aumenta

2. Massa molecular do fármaco. Um composto com baixa massa molecular tem maior capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, enquanto compostos com elevada massa molecular penetram escassamente, mesmo na presença de inflamação das meninges.

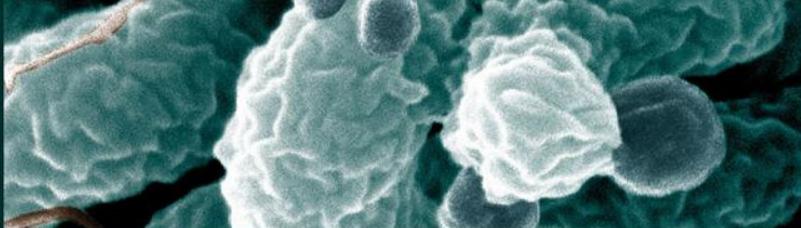
3. Ligação do fármaco às proteínas plasmáticas. Uma taxa elevada de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas limita a entrada no líquido cerebrospinal. E a quantidade de fármaco livre (não ligado) no soro, e não a quantidade total de fármaco presente, que é importante para entrar no líquido cerebrospinal.



ESCOLHA DO ANTIMICROBIANO

A escolha do antimicrobiano requer conhecimento

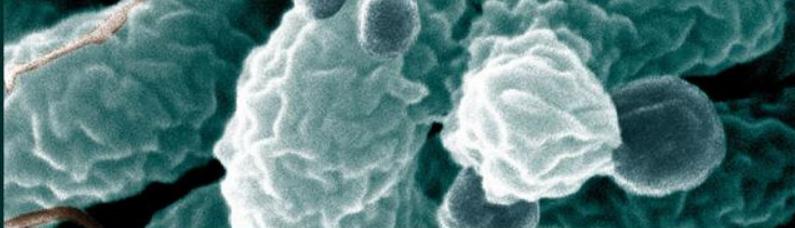
- 1) Da identificação do microorganismos
- 2) Da suscetibilidade do microrganismo ao antimicrobiano
 - 3) Do local da infecção
- 4) Dos fatores relacionado ao pacientes
- 5) Da segurança do fármaco
- 6) Do custo do tratamento



ANTIBACTERIANOS (Fatores do paciente)

Na escolha do antibiótico, deve ser dada atenção à condição do paciente.

- **Sistema imune.** A eliminação dos microrganismos depende do sistema imune funcionante. Os antibacterianos diminuem a população microbiana (bactericidas) ou inibem o crescimento adicional (bacteriostáticos), mas o sistema de defesa do hospedeiro precisa finalmente eliminar os microrganismos invasores. (HIV, doença autoimunes, etc).
- **Disfunção renal.** A má função renal (10% ou menos do que o normal) causa acúmulo do antibiótico que normalmente seria eliminado. Ex., aminoglicosídeos).
- **Disfunção hepática.** Os antibióticos que se concentram ou são eliminados pelo fígado. (Ex: eritromicina e tetraciclinas)

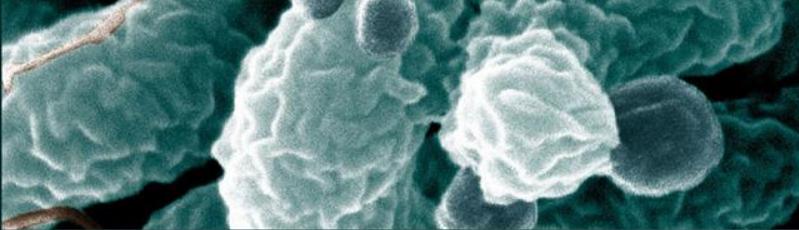


ANTIBACTERIANOS (Fatores do paciente)

Na escolha do antibiótico, deve ser dada atenção à condição do paciente.

- **Má perfusão.** A diminuição da circulação para determinada área anatômica, como os membros inferiores em um diabético, reduz a quantidade de antibiótico que alcança tal área e torna esta infecção notavelmente difícil de combater.
- **Idade.** Os processos de eliminação renal ou hepática são mal desenvolvidos em recém-nascidos, tornando os neonatos particularmente vulneráveis aos efeitos tóxicos do cloranfenicol e das sulfonamidas. Crianças jovens não devem ser tratadas com tetraciclinas ou quinolonas, as quais afetam o crescimento ósseo.



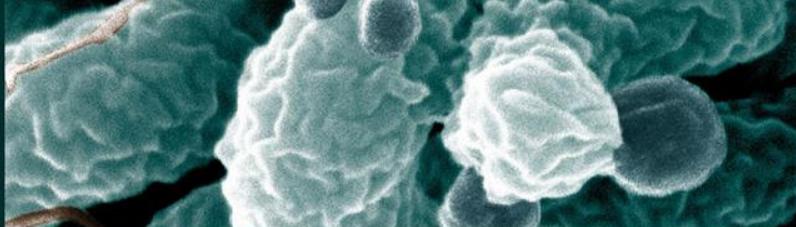


ANTIBACTERIANOS (Fatores do paciente)

Na escolha do antibiótico, deve ser dada atenção à condição do paciente.

- **Gestação:** Vários antibióticos atravessam a placenta. Efeitos adversos para o feto são raros, exceto para displasia dentária e inibição do crescimento ósseo observado com as tetraciclinas.
- **Lactação.** Fármacos administrados à mãe durante a lactação podem alcançar o lactente pelo leite. Embora a concentração do antibiótico no leite geralmente seja baixa, a quantidade total pode ser suficiente para causar efeitos prejudiciais na criança.

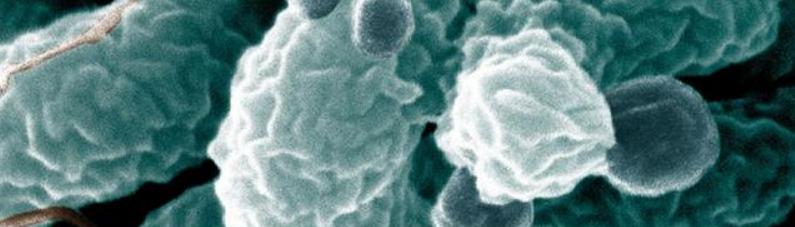
CATEGORIA	DESCRIÇÃO	FÁRMACO
A	Nenhum risco fetal ou possibilidade remota de lesão fetal.	
B	Sem estudos controlados mostrando risco humano; estudos em animais sugerem toxicidade potencial.	β-Lactâmicos β-Lactâmicos com inibidores Cefalosporinas Aztreonaamo Clindamicina Eritromicina Azitromicina Metronidazol Nitrofurantoína Sulfonamidas
C	De monstrada toxicidade fetal em animais; risco humano indefinido.	Cloranfenicol Fluorquinolonas Clarithromicina Trimetoprim Vancomicina Gentamicina Trimetroprima-sulfametoxazol
D	Risco fetal humano presente, mas os benefícios superam o risco.	Tetraciclinas Aminoglicosídeos (exceto gentamicina)
X	Risco fetal humano presente e não é superado pelos benefícios; contraindicado na gestação.	



ESCOLHA DO ANTIMICROBIANO

A escolha do antimicrobiano requer conhecimento

- 1) Da identificação do microorganismos
- 2) Da suscetibilidade do microrganismo ao antimicrobiano
 - 3) Do local da infecção
- 4) Dos fatores relacionado ao pacientes
- 5) Da segurança do fármaco
- 6) Do custo do tratamento

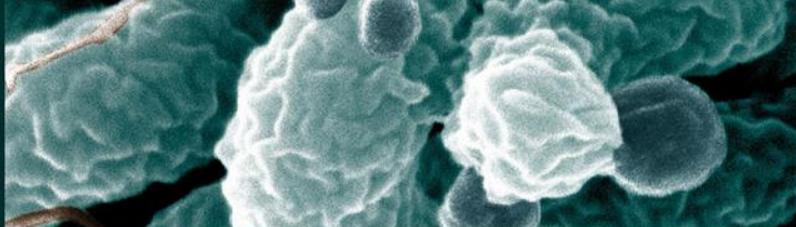


ANTIBACTERIANOS

(Segurança do Fármaco)

Segurança do fármacos. Vários antibióticos, como as penicilinas, estão entre os menos tóxicos de todos os fármacos, pois eles interferem em um local singular para o crescimento de microrganismos. Outros antimicrobianos (ex., cloranfenicol) são menos microrganismo-específicos e são reservados para o tratamento de infecções ameaçadoras à sobrevivência, devido ao potencial para toxicidade grave ao paciente.

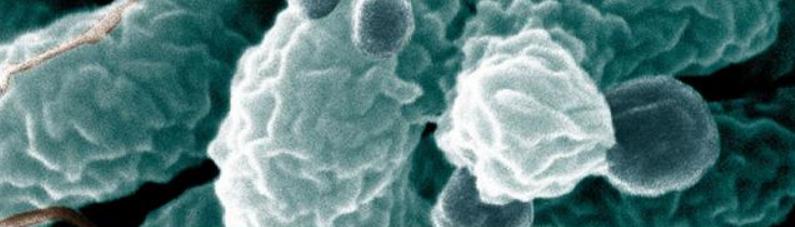




ESCOLHA DO ANTIMICROBIANO

A escolha do antimicrobiano requer conhecimento

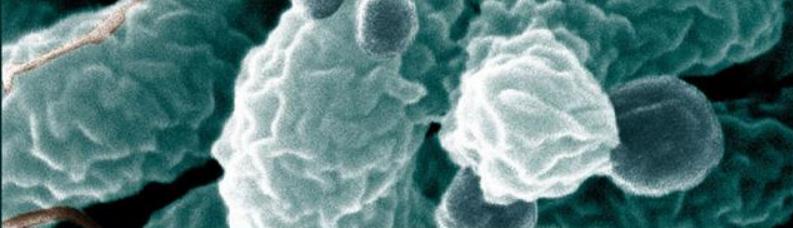
- 1) Da identificação do microorganismos
- 2) Da suscetibilidade do microrganismo ao antimicrobiano
 - 3) Do local da infecção
- 4) Dos fatores relacionado ao pacientes
- 5) Da segurança do fármaco
- 6) Do custo do tratamento



ANTIBACTERIANOS (Custo do tratamento)

Custo do tratamento. Frequentemente, vários fármacos podem apresentar eficárias similares no tratamento de uma infecção, mas variam amplamente no custo. O tratamento padrão contra *Helicobacter pylori* inclui várias combinações de dois ou três antibacterianos junto com um inibidor de bomba de prótons.

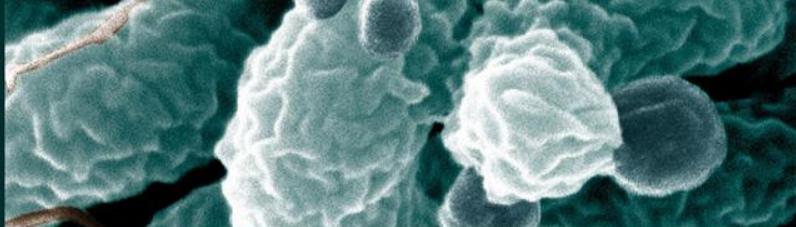




ESPECTRO DE AÇÃO

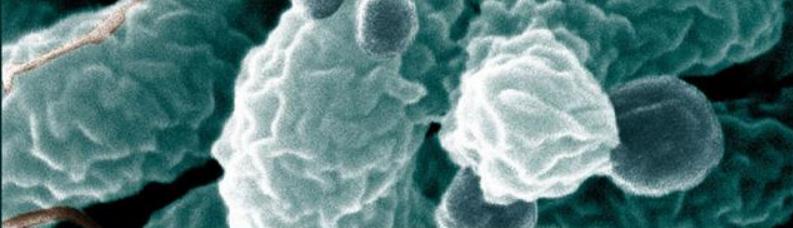
Espectro de ação: é a diversidade de microorganismos sob a qual o agente antibacteriano é capaz de atuar.

- **Antibióticos de espectro estreito:** os antimicrobianos que atuam somente em um grupo único ou limitado de microrganismos são considerados de espectro estreito. Por exemplo, a isoniazida é ativa somente contra micobactérias.
- **Antibióticos de amplo espectro:** fármacos como as tetraciclinas e o cloranfenicol afetam uma ampla variedade de espécies microbianas e são referidos como antibióticos de amplo espectro



RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS

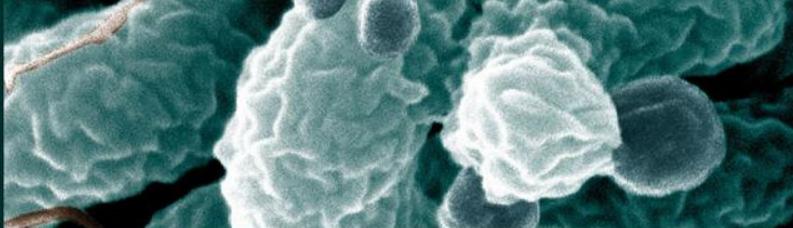
As bactérias são consideradas resistentes a um antibacteriano, quando o seu crescimento **NÃO** é impedido pela **máxima** concentração do fármaco que pode ser tolerada pelo hospedeiro.



RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS

A resistência pode ser

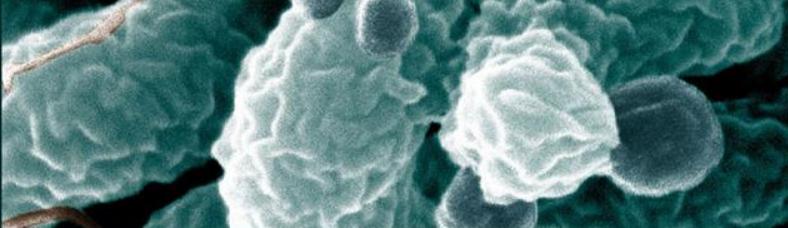
- **Intrínseca:** bactéria possui características estruturais ou enzimáticas que levam à resistência a um determinado antibiótico.
- **Adquirida:** alterações dos locais e concentração dos antibacterianos, através aquisição de DNA exógeno (por transferência de genes de organismos resistentes para os sensíveis) e mutações.



RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS (INTRÍNSECA)

A resistência natural é uma característica intrínseca de um microrganismo, que ocorre **sem** uma exposição prévia ao antibiótico. A resistência das bactérias a determinados antibióticos deve-se a três possíveis razões:

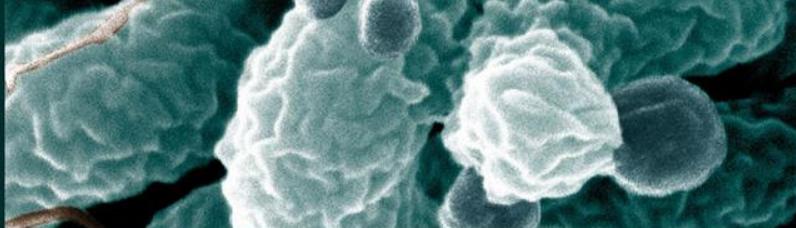
- A ausência de um processo metabólico influenciável pelo antibiótico;
- Existência de enzimas que apresentem a capacidade de inativar o antibiótico;
- Presença de particularidades inerentes à morfologia bacteriana



RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS (ADQUIRIDA)

Resistência Adquirida

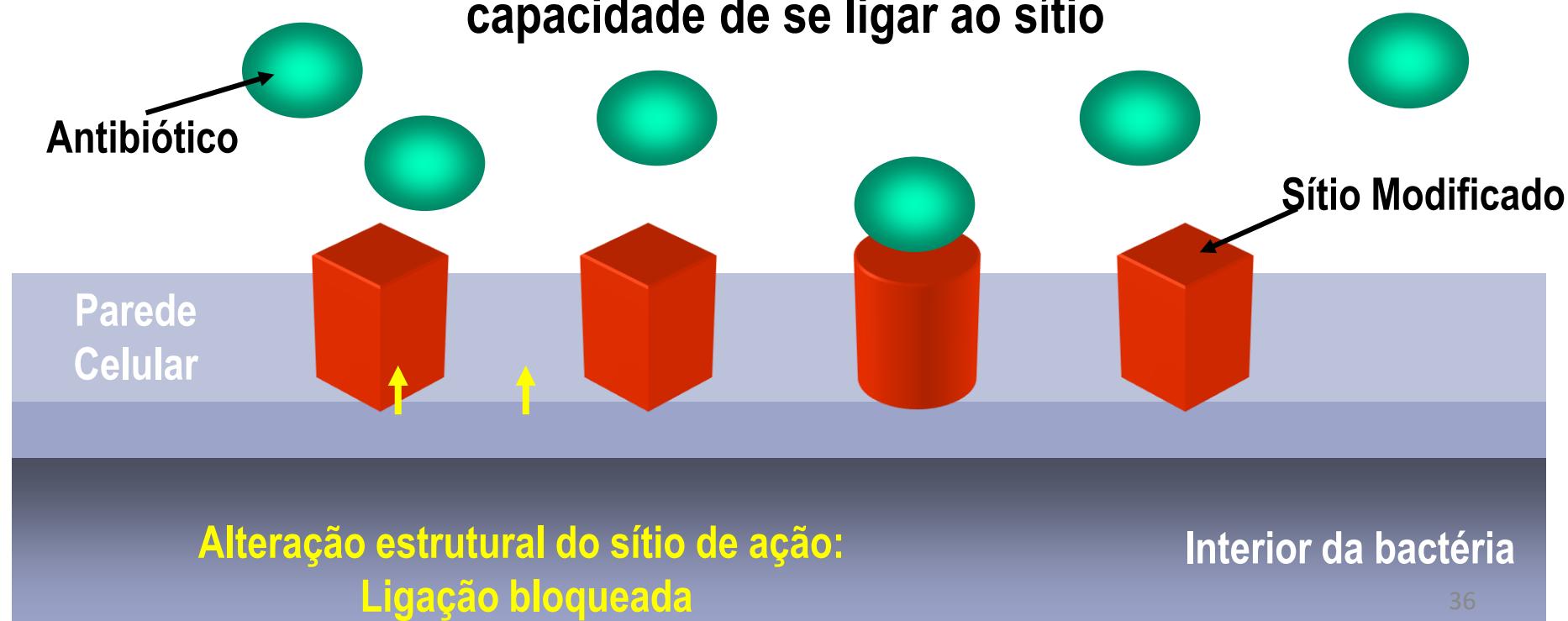
- Alteração do local de ação,
- Alteração da permeabilidade,
- Bomba de efluxo
- Mecanismo enzimático que altera a estrutura química do antibiótico.
- Material genético transferível
- Mutações

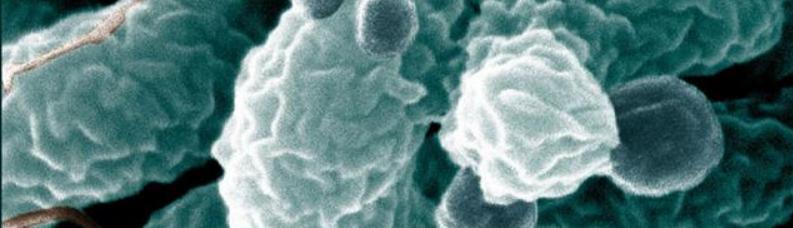


RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS (ADQUIRIDAS)

Modificação do Sítio de Ação

Com a mudança estrutural do alvo, o antibacteriano perde a capacidade de se ligar ao sítio

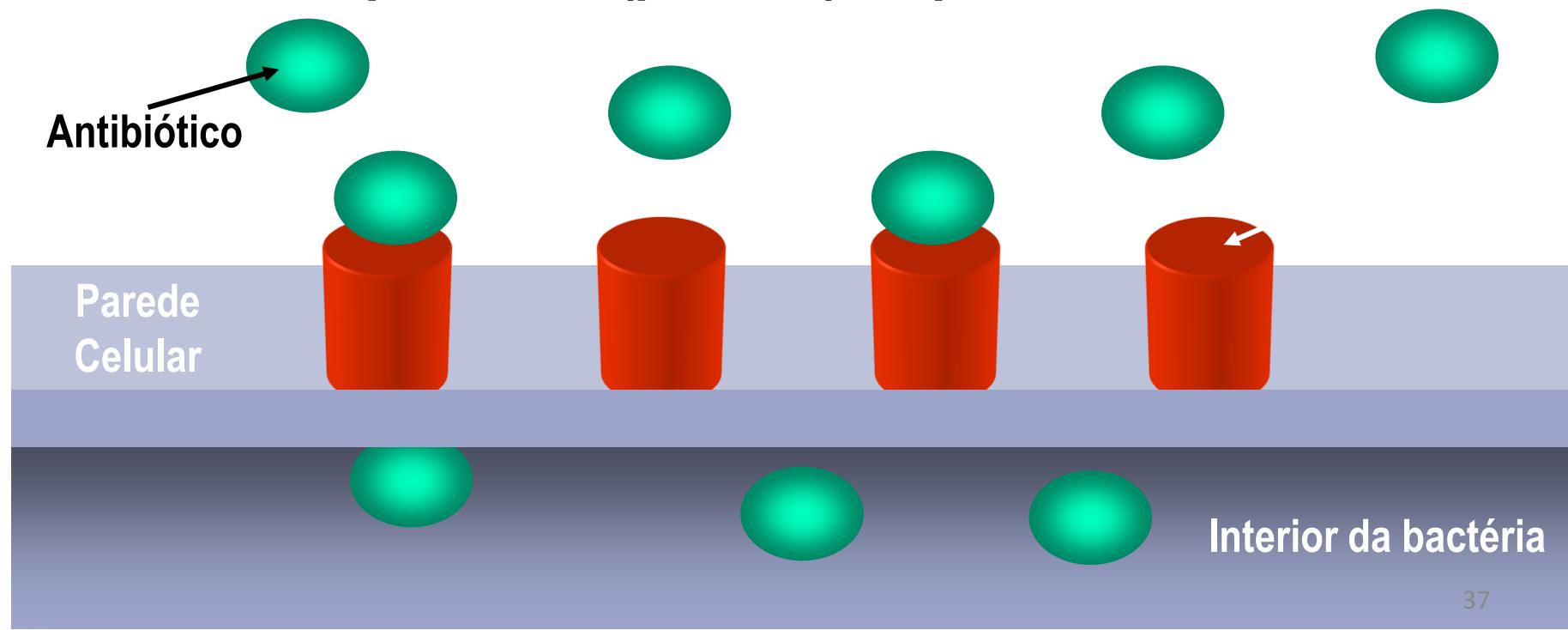


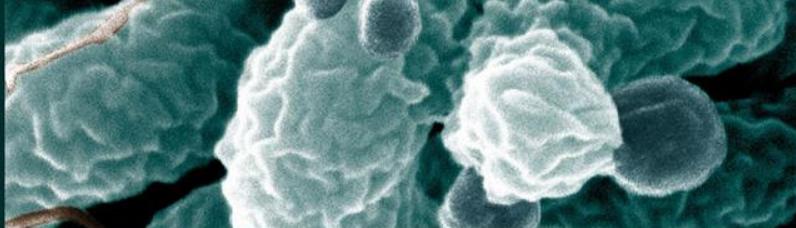


RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS (ADQUIRIDAS)

Alteração de Acesso ao Sítio Alvo: Diminuição da Permeabilidade

Antibióticos geralmente entram nas bactérias através de canais proteicos (porinas) da parede celular de BGN

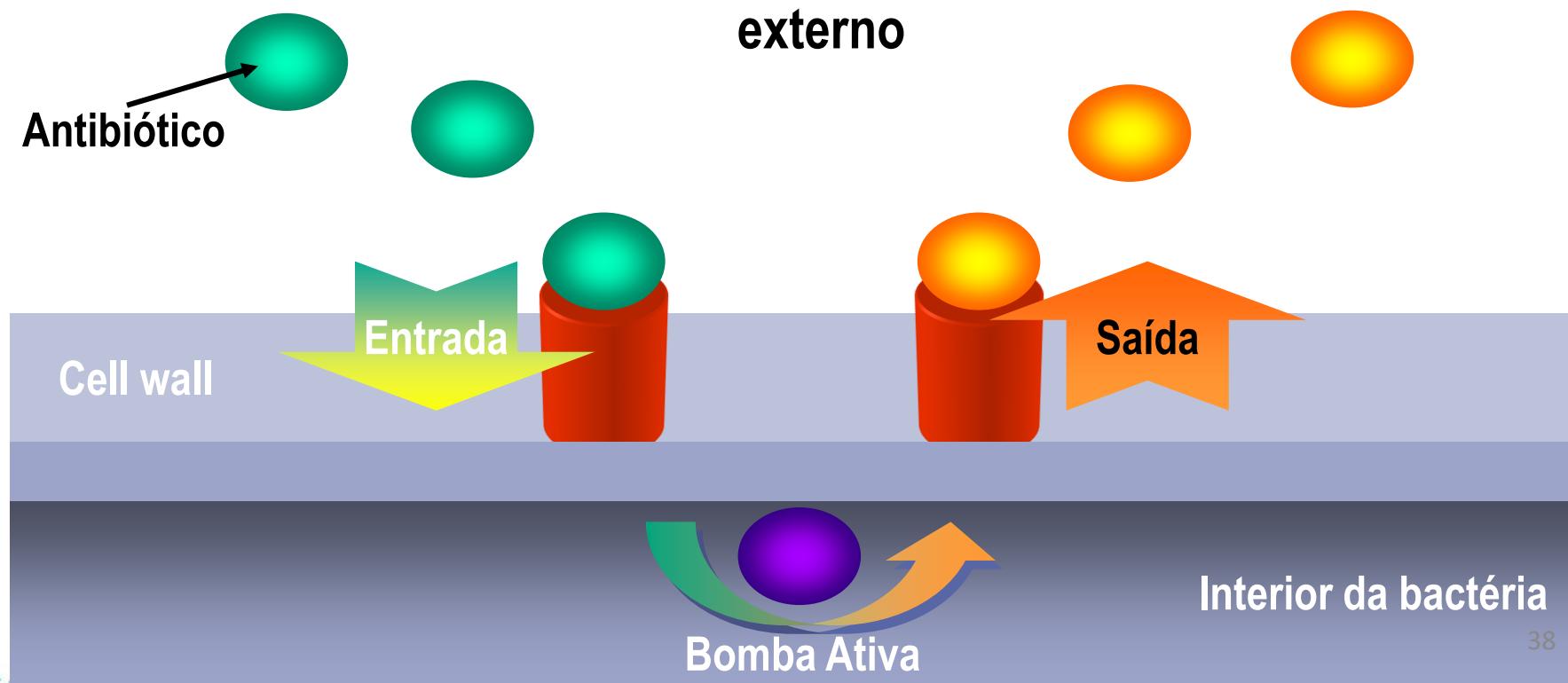


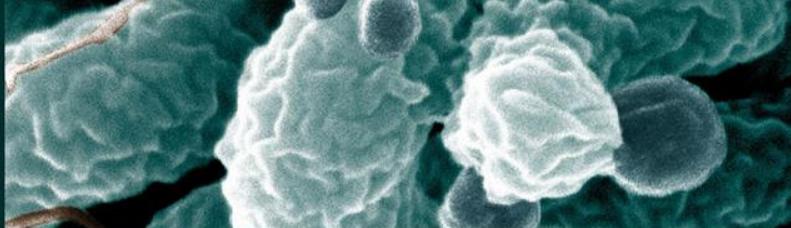


RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS (ADQUIRIDAS)

Alteração do Acesso ao Sítio Alvo: bombas de Efluxo

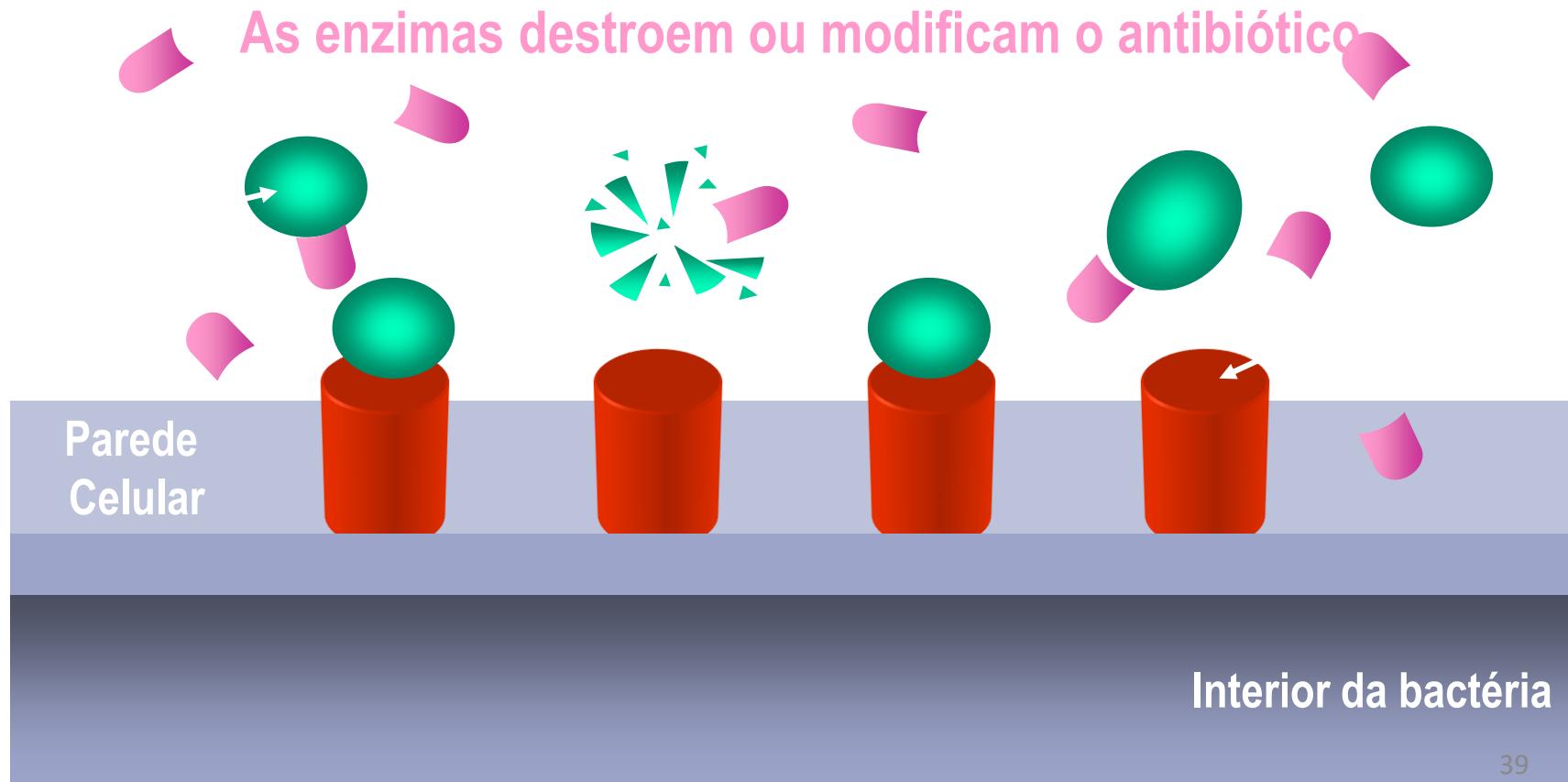
Bombas no interior da bactéria fazem com que, assim que o antibiótico entra na célula, ele seja lançado para o meio externo

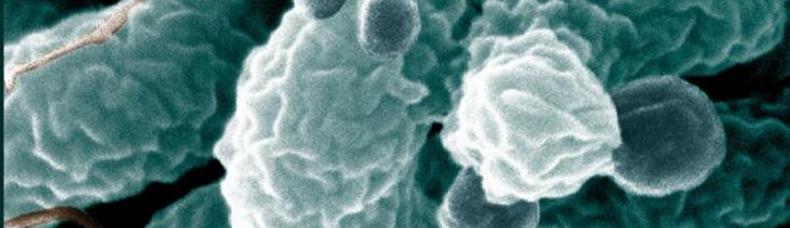




RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS (ADQUIRIDA)

Inativação do Antibacteriano

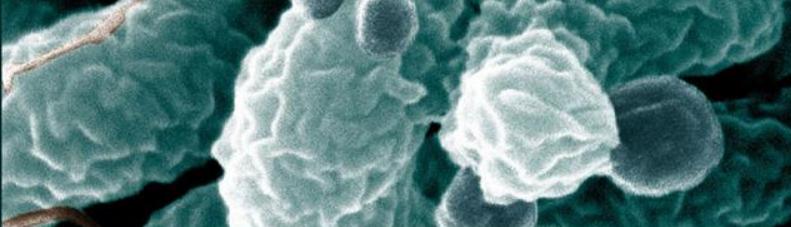




RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS (ADQUIRIDA)

Resistência Adquirida

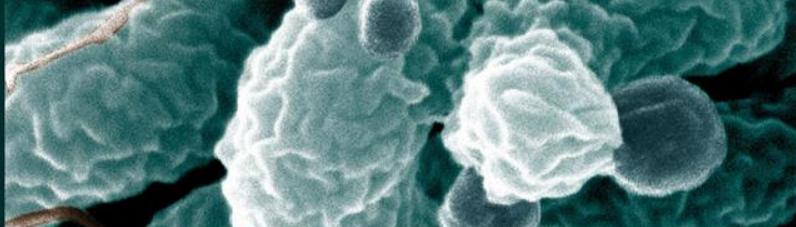
- Alteração do local de ação,
- Alteração da permeabilidade,
- Bomba de efluxo
- Mecanismo enzimático que altera a estrutura química do antibiótico.
- Material genético transferível
- Mutações



RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS (**ADQUIRIDAS**)

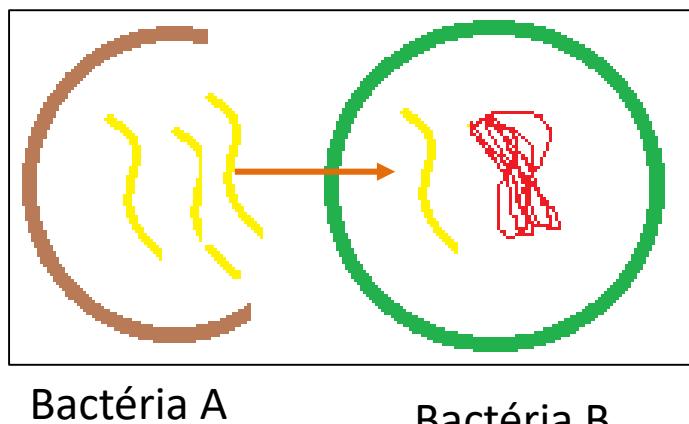
Alterações genéticas das bactérias que geram alterações nas ações dos fármacos

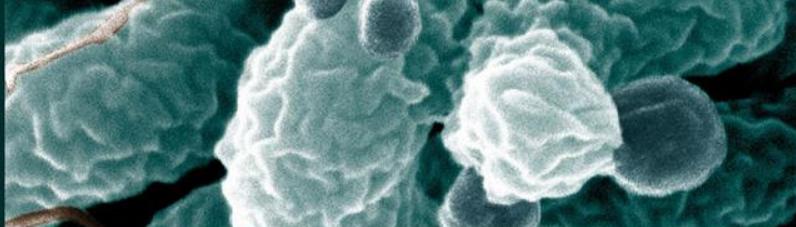
- **Transferência de resistência pelo DNA:** ocorre quando um dado microrganismo recebe material genético de outro microrganismo, passando a expressar a característica contida no gene recentemente adquirido. Esse material genético que contém a informação que expressa a resistência pode ser transferido de algumas formas: **transformação, transdução, e conjugação.**



ANTIBACTERIANOS

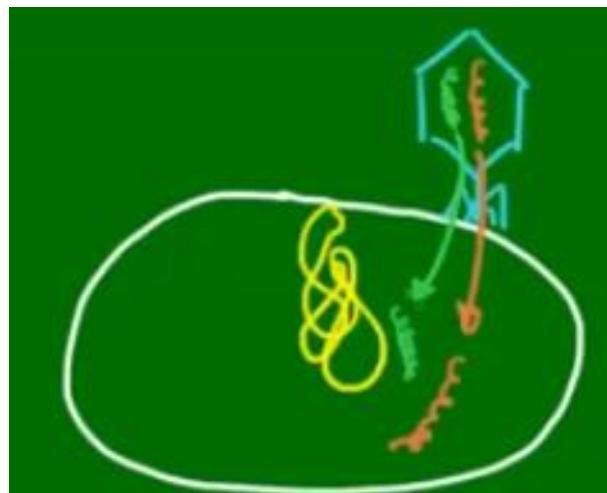
- **Transformação** : é um processo no qual há lise de determinado microrganismo (mortas) com liberação de seu material genético para o meio, dessa forma, outra bactéria é capaz de ABSORVER esse DNA incorporando-o ao seu genoma.

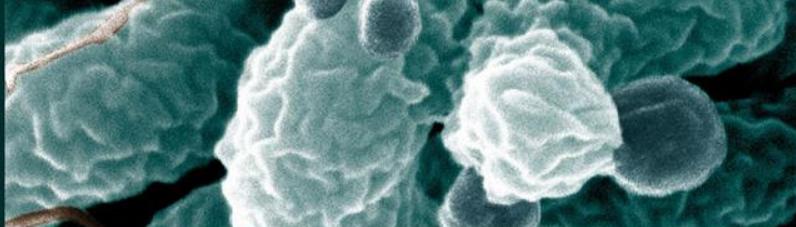




ANTIBACTERIANOS

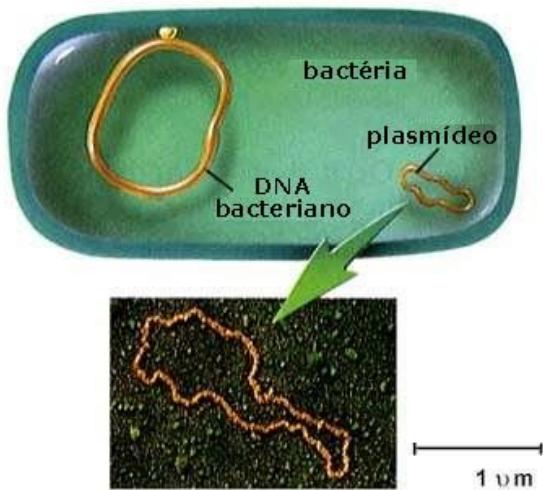
- **Transdução:** envolve a incorporação acidental de DNA bacteriano por um bacteriófago durante seu processo de infecção celular. Esse bacteriófago atua então como um vetor e ao infectar nova célula pode introduzir o DNA contendo o gene de resistência, tornando-a resistente à determinada droga.

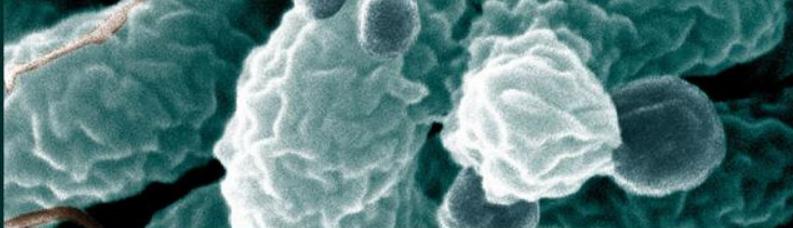




ANTIBACTERIANOS

- **Conjugação:** é um processo que requer contato físico, bactéria-bactéria, em que uma das células, a doadora, transfere através dos pilis sexuais o material genético a outra, chamada receptora.

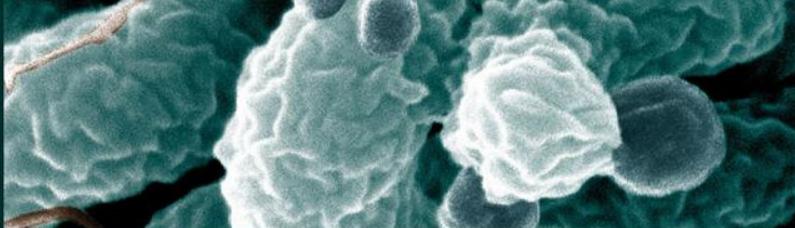




RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS (ADQUIRIDA)

Resistência Adquirida

- Alteração do local de ação,
- Alteração da permeabilidade,
- Bomba de efluxo
- Mecanismo enzimático que altera a estrutura química do antibiótico.
- Material genético transferível
- Mutações

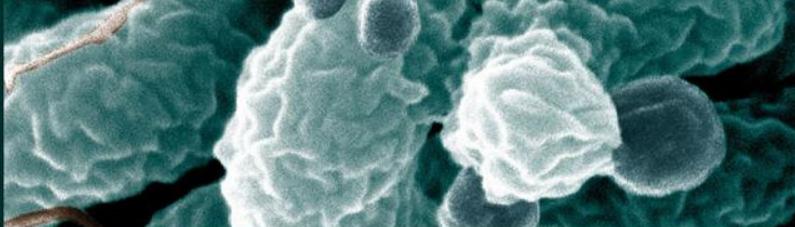


Mutações

A mutação é um fenômeno espontâneo, resultado de um erro na replicação do DNA, ocorre um mutante a cada 10^4 a 10^{10} divisões celulares.

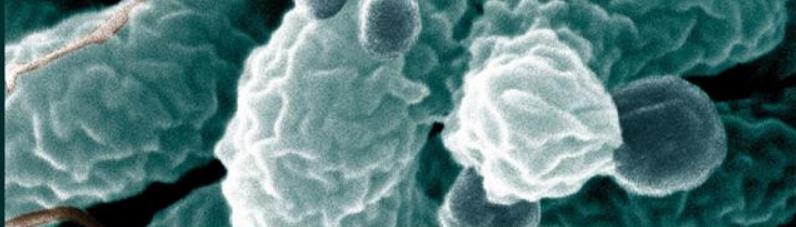
As mutações podem ser classificadas em:

- ***Single large-step*** quando uma única mutação, normalmente associada à estrutura do receptor que leva a um **aumento súbito da CMI** (concentração máxima inibitória) para a bactéria
- ***Multi-step*** quando sucessivas mutações, levam a **diminuições graduais da efetividade de antibióticos** frente ao microrganismo,



ANTIBACTERIANOS

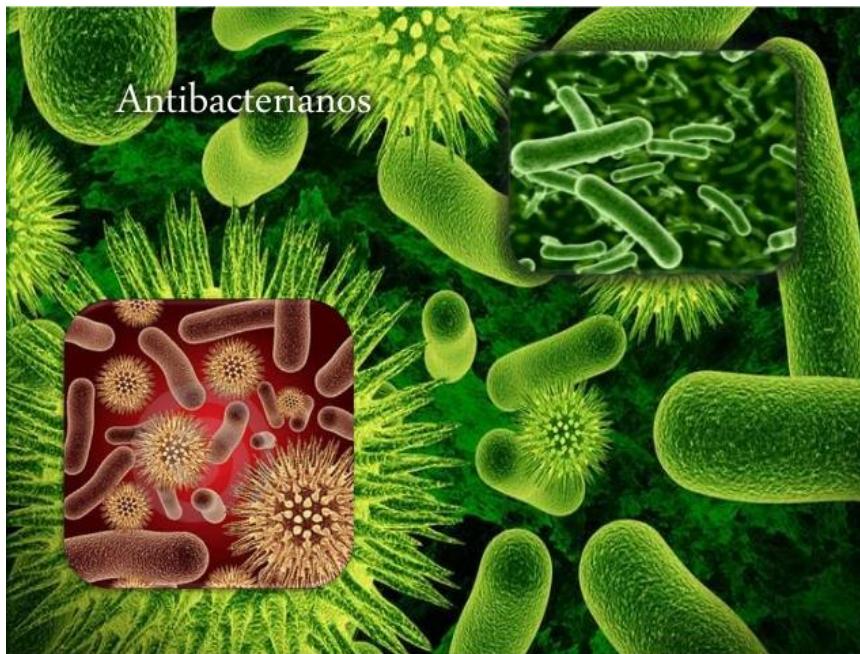




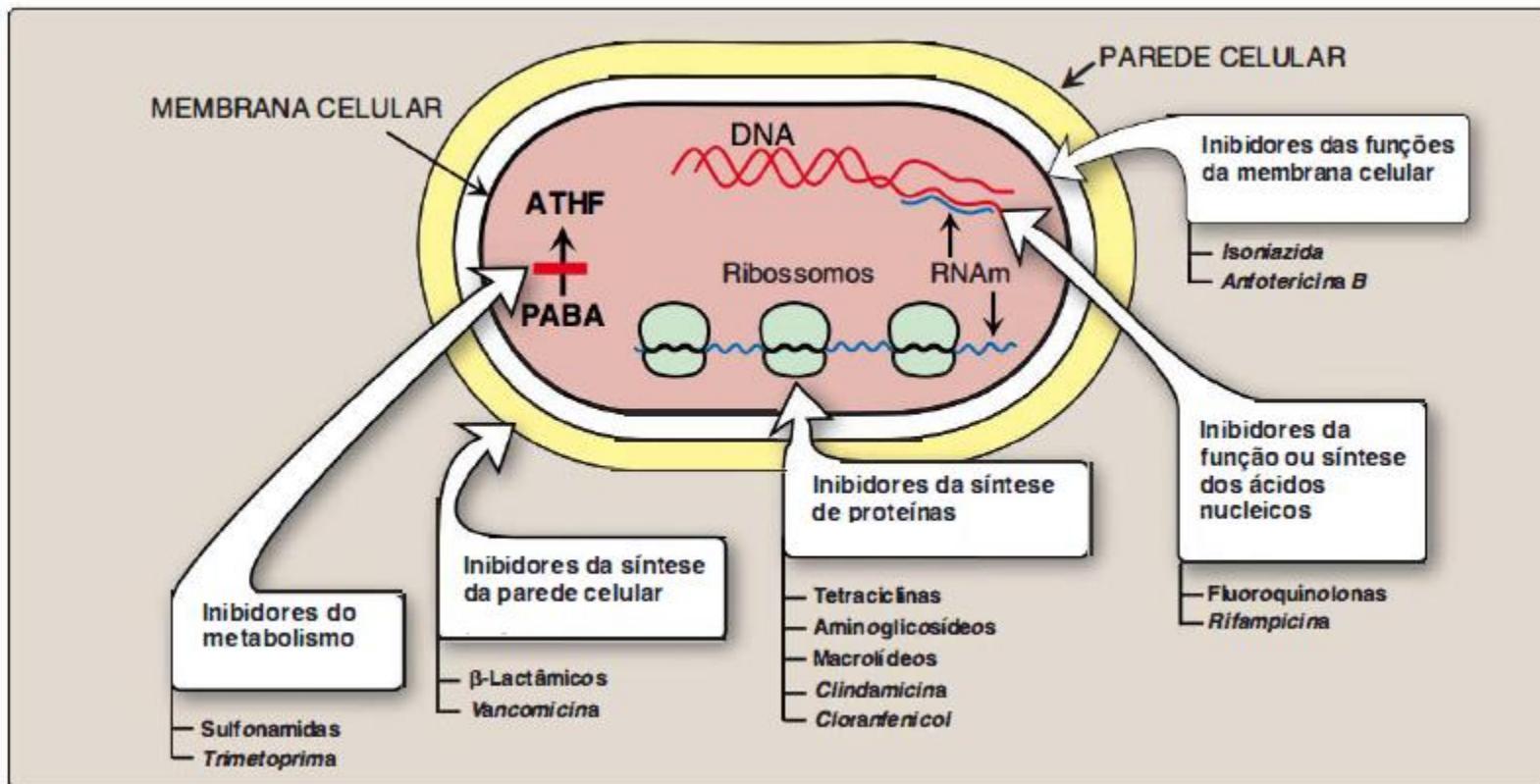
ANTIBACTERIANOS

Definição de antibacterianos.

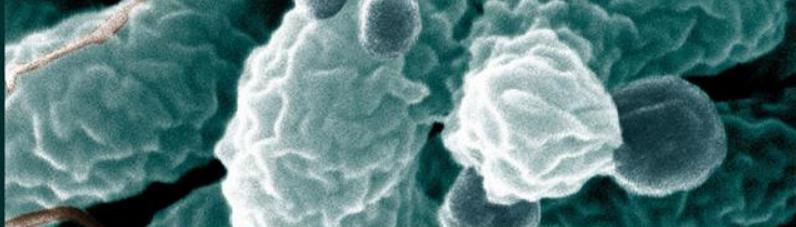
Fármacos utilizados para inibir o crescimento e matar bactérias, causadoras de processos infecciosos



Locais de ação dos antibacterianos

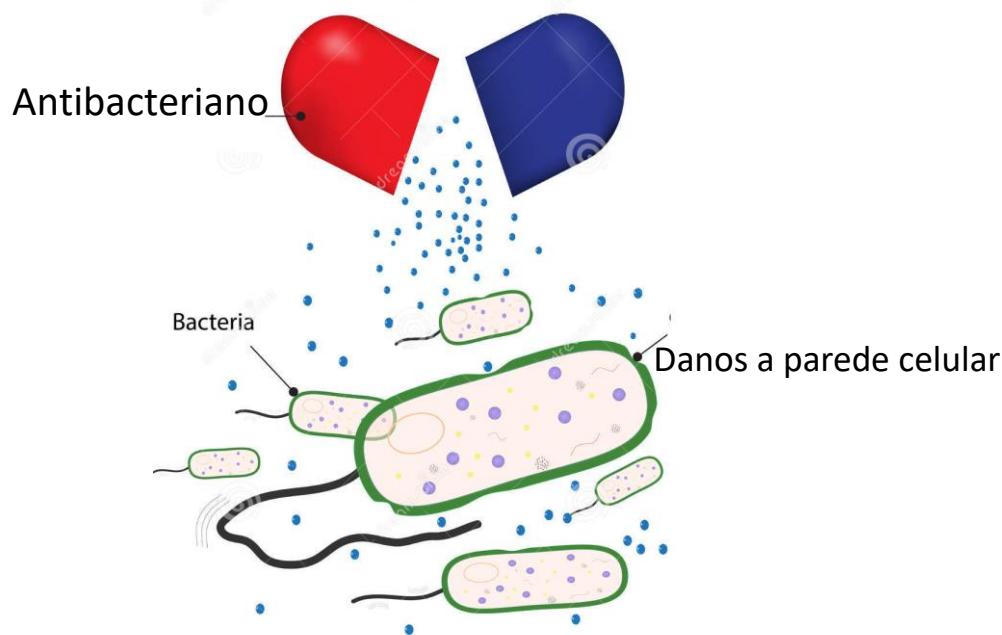


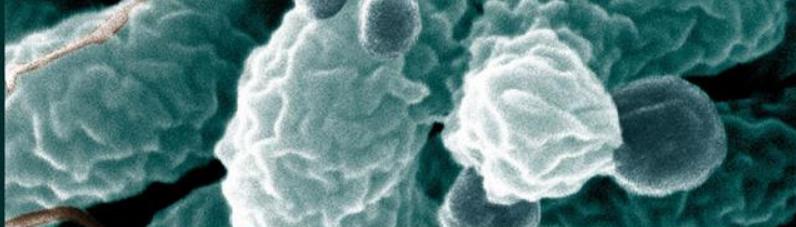
Bactéria



ANTIBACTERIANOS

INIBIDORES DE SÍNTESE DE PAREDE CELULAR





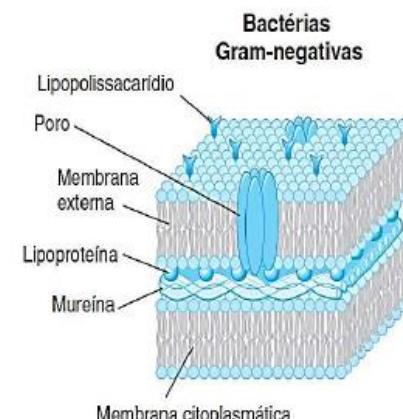
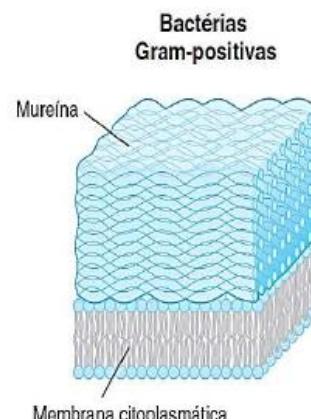
ANTIBACTERIANOS

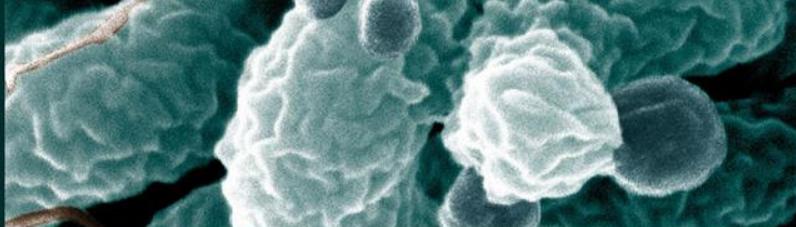
(Inibidores de síntese da parede celular)

Na maior parte das bactérias, tem uma **parede celular** que envolve a célula como uma “muralha rígida”, protege contra as influências externas prejudiciais e impede a ruptura da membrana plasmática, pela alta pressão osmótica.

A estabilidade estrutural da parede celular é devido principalmente, à **mureína**, uma estrutura na forma de rede constituída principalmente por peptideoglicanos.

Alguns grupos de fármacos impedem a formação adequada desta parede, o que resulta em morte bacteriana e consequentemente, atividade bactericida.





ANTIBACTERIANOS

(Inibidores de síntese da parede celular)

ANTIBACTERIANOS QUE AFETAM A SINTESE DA PAREDE CELULAR BACTERIANA

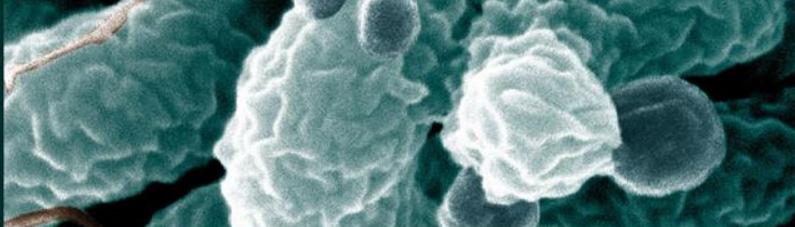
INIBIDORES DE PAREDE CELULAR

Betalactâmicos:

- PENICILINAS
- CEFALOSPORINAS
- CARBAPENÉNS
- MONOBACTÂMICOS

Polipeptídeos:

- VANCOMICINA
- TEICOPLANINA
- DAPTOMICINA



ANTIBACTERIANOS

(Inibidores de síntese da parede celular)

BETALACTÂMICOS

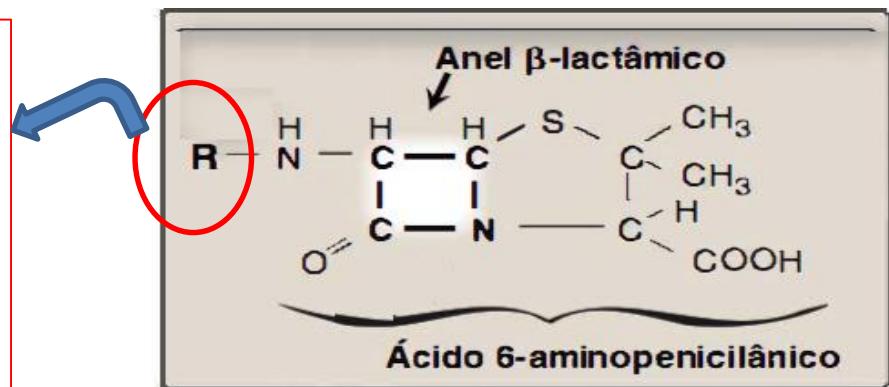
As subclasses de agentes betalactâmicos são divididas em quatro famílias

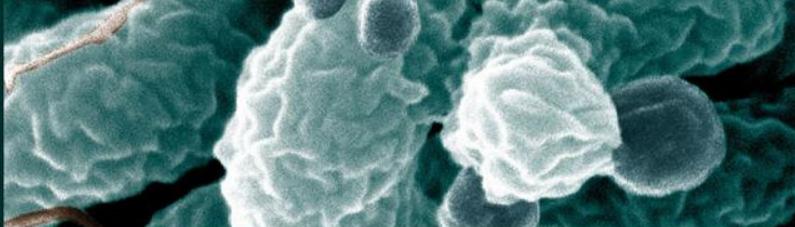
- Penicilinas
- Cefalosporinas
- Monobactâmicos
- Carbapenéns

Cada uma dessas subclasses difere estruturalmente nos substituintes químicos que estão fixado ao anel betalactâmico (ácido 6-aminopenicilânico).

A natureza do R afeta:

- Espectro antimicrobiano
- Estabilidade ao suco gástrico
- Suscetibilidade a enzimas betalactamases



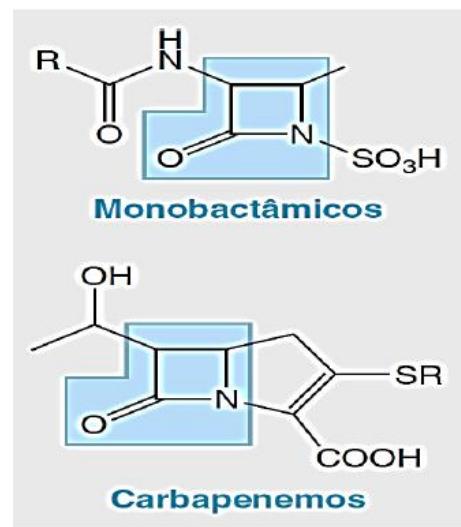
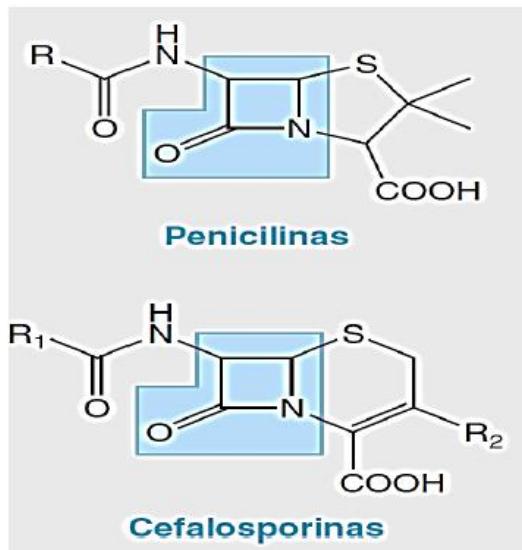
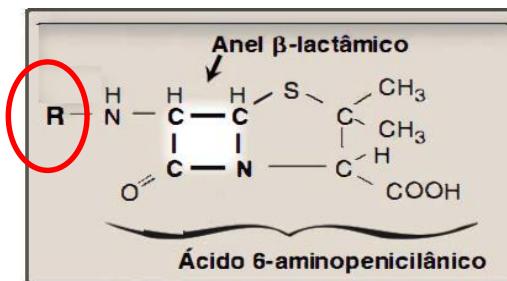


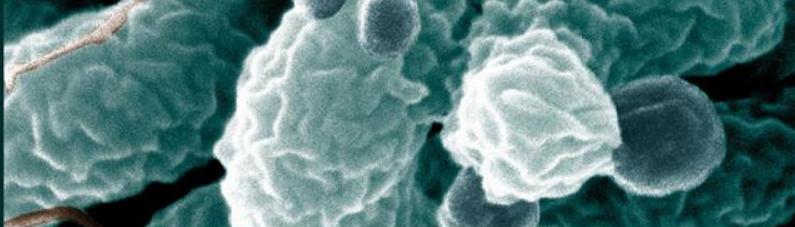
ANTIBACTERIANOS

(Inibidores de síntese da parede celular)

BETALACTÂMICOS

Cada uma dessas subclasses difere estruturalmente nos substituintes químicos que estão fixado ao anel betalactâmico (ácido 6-aminopenicilânico).





ANTIBACTERIANOS

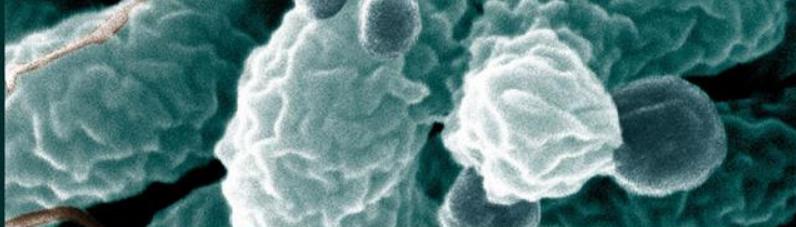
(Inibidores de síntese da parede celular)

BETALACTÂMICOS

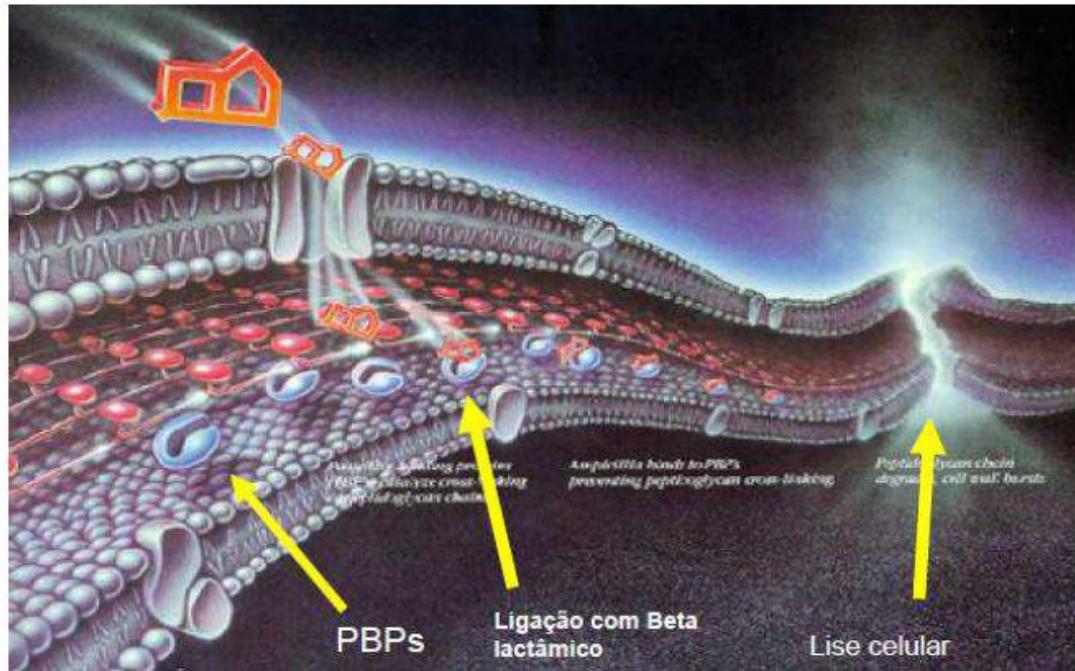
A formação dos precursores do peptideoglicanos ocorre no **citoplasma** da bactéria. Ou seja, é necessário **produzir no citoplasma** e transportar para o espaço periplasmático os componentes da parede celular

No espaço periplasmático as **transpeptidases** são enzimas responsáveis por fazer a ligação final (cruzada) para a construção do peptideoglicanos (transpeptidação)

Os **betalactâmicos** devido a presença do **anel betalactâmico**, **ligam-se** as **transpeptidases** (denominadas *Proteínas Ligantes de Penicilinas*) e **inibem a transpetidacão**

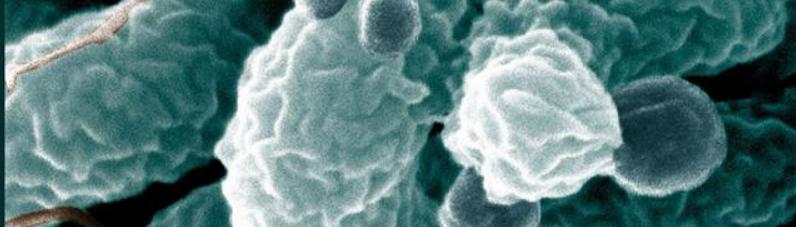


ANTIBACTERIANOS (Inibidores de síntese da parede celular) **BETALACTÂMICOS**



Esta ligação as enzimas transpeptidases, leva a perda da rigidez da parede celular ,bem como alterações morfológicas na parede celular, levando a morte bacteriana.

Assim , os betalactâmicos são **bactericidas**



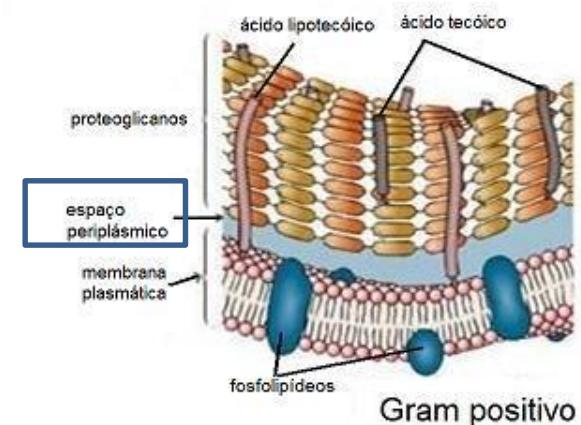
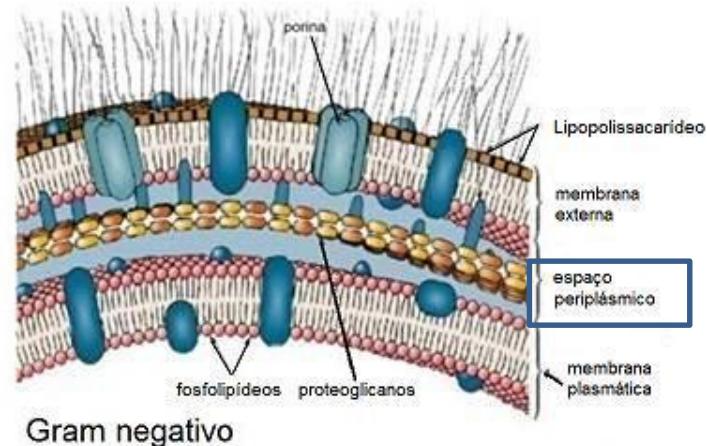
ANTIBACTERIANOS

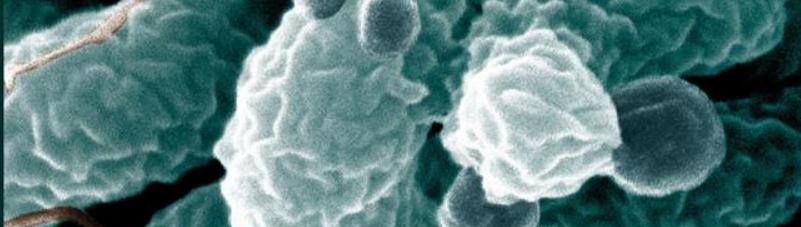
(Inibidores de síntese da parede celular)

BETALACTÂMICOS

Mecanismo de ação

Como as transpeptidases bacterianas estão localizadas no espaço periplasmático (espaço entre a membrana citoplasmática e a parede celular), os betalactâmicos precisam atravessar a parede celular e, no caso das bactérias Gram-negativas, a membrana externa para exercer seus efeitos.

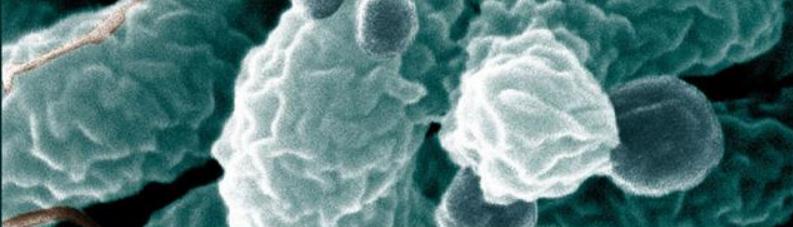




Mecanismo de ação

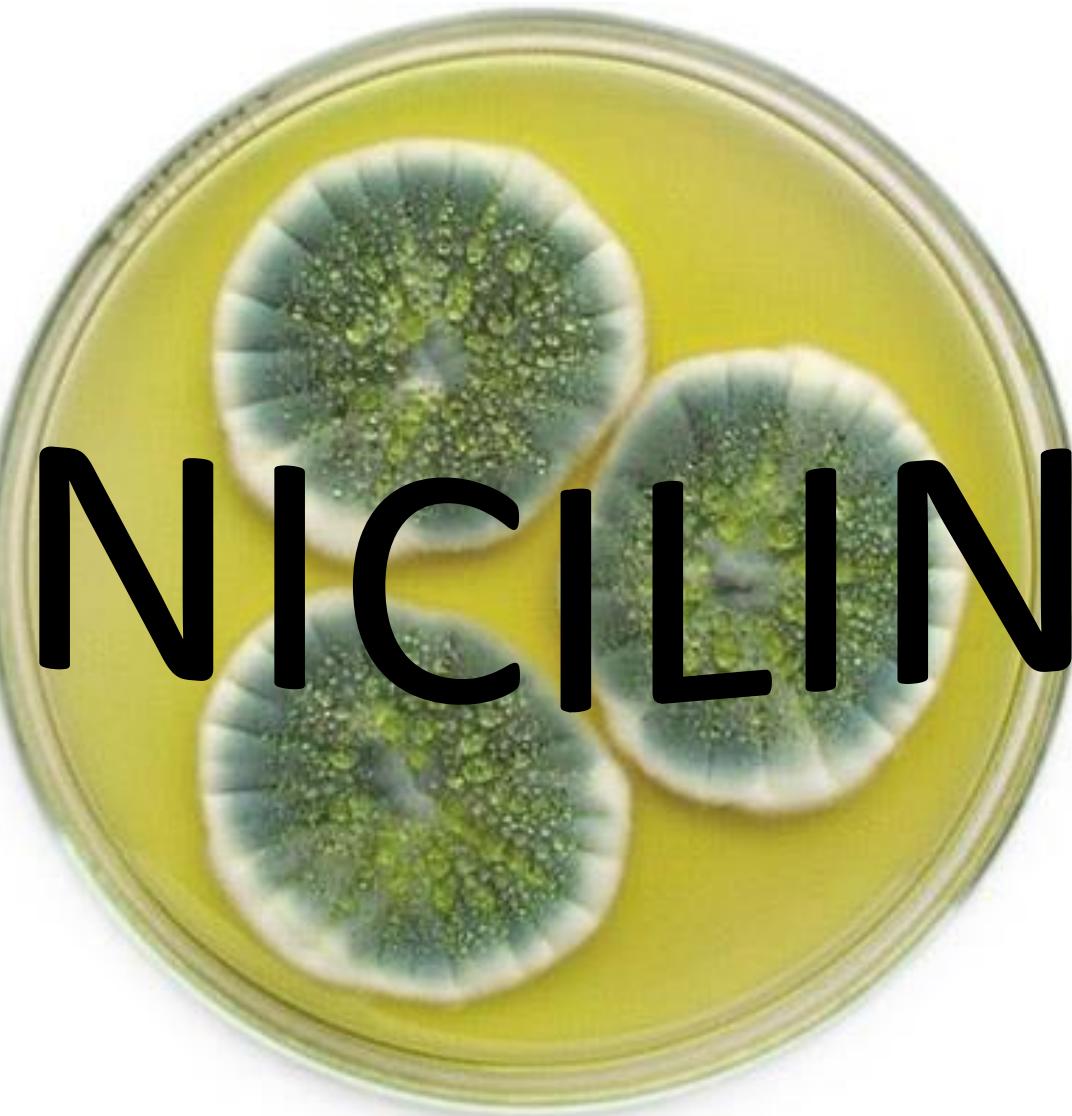
Assim, o espectro de ação de um agente betalactâmico é determinado por dois fatores:

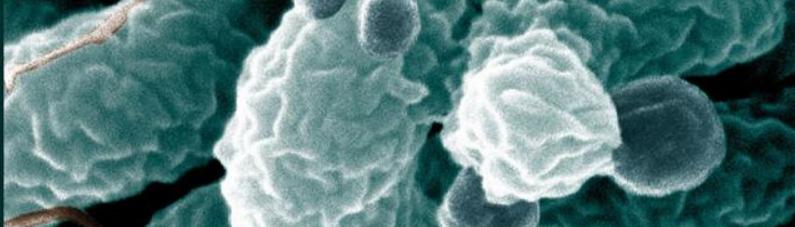
- O **grau com que ele pode penetrar** na membrana externa e na parede celular
- Uma vez no espaço periplasmático, a sua **capacidade de ligação às transpeptidases**



ANTIBACTERIANOS
(Inibidores de síntese da parede celular)
BETALACTÂMICOS

PENICILINAS





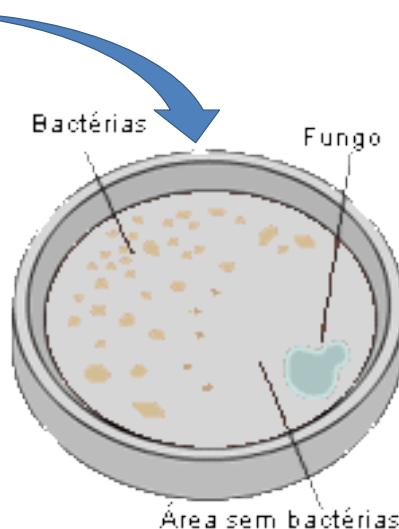
ANTIBACTERIANOS

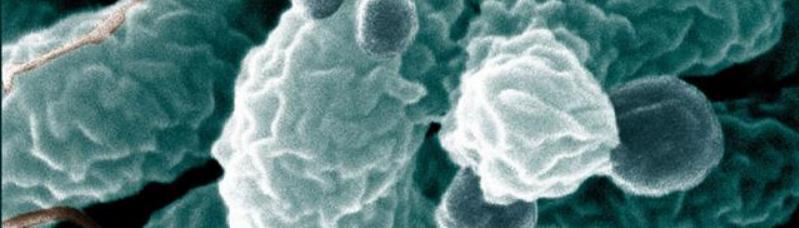
(Inibidores de síntese da parede celular)

BETALACTÂMICOS

1. PENICILINAS

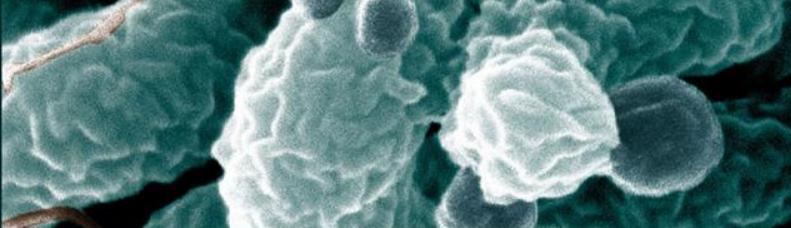
As penicilinas foram os primeiros antimicrobianos usados na terapêutica, de origem natural (*Penicillium chrysogenum*) ou sintéticas, são amplamente utilizadas no tratamento de infecções.





PENICILINAS

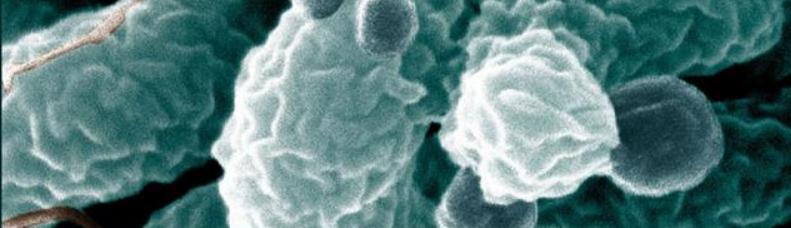
- **Naturais**
 - Penicilina G
 - Penicilina V
- **Semi – sintéticas (Penicilinas + Radicais)**
 - Aminopenicilina (Amoxicilina e Ampicilina)



PENICILINAS NATURAIS

- **Farmacocinética**

- As penicilinas distribuem – se amplamente por todo o organismo, e a concentração alcançada depende da vascularização e do fluxo sanguíneo da região.
- Estas **não** atravessam BHE.
- Não são biotransformadas no organismo, sendo eliminadas de **forma inalterada** pelos rins, sendo 90% por secreção tubular ativa e 10% por filtração glomerular.

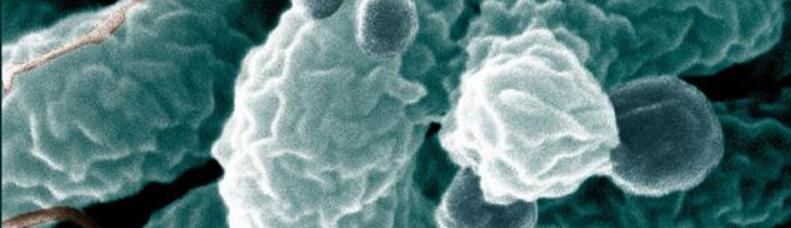


➤ **PENICILINAS NATURAIS**

Penicilina G ou benzilpenicilina

- Foi a primeira representante do grupo dos betalactâmicos.
- **Sensível ao pH do estômago** (parenteral)
- **Cristalina sódica ou potássica**: rapidamente eliminada
- Portanto são utilizadas em formulações com associações com substâncias que formam depósito no músculo, tais como procaína e **benzatina (Benzetacil)**, sendo liberadas mais lentamente e prolongando o efeito.

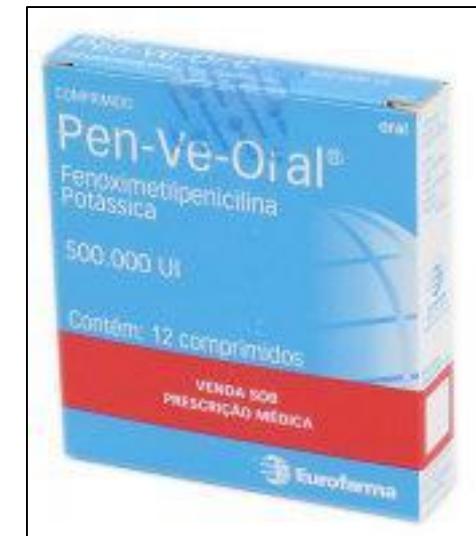


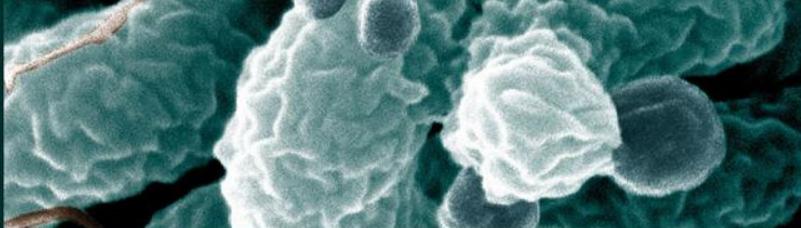


PENICILINAS NATURAIS

Penicilina V ou fenoxyimetilpenicilina

Devido as estas limitações inerentes a penicilina G, como a instabilidade em meio ácido e rápida excreção renal, levaram a pesquisas ao desenvolvimento de derivados resistentes ao pH do estômago (**PENICILINA V**), podendo esta ser administrada por **via oral**.

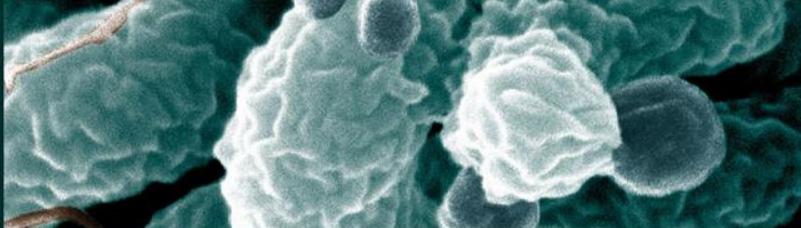




PENICILINAS NATURAIS (Penicilina G E V)

Mecanismo de ação

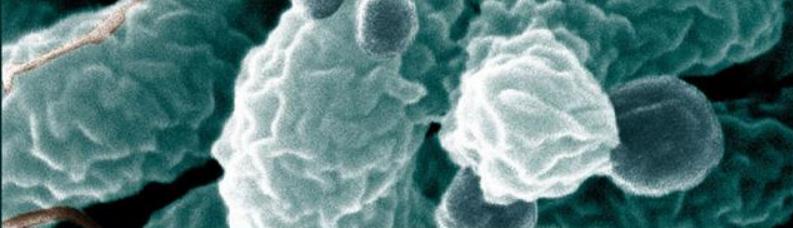
Inibem no espaço periplasmático da bactéria, as transpeptidases (são enzimas responsáveis por fazer a ligação final cruzada para a construção do peptideoglicanos . Levando a perda da rigidez, bem como alterações morfológicas na parede celular, resultando na morte bacteriana.



➤ **PENICILINAS NATURAIS**

- **Espectro de ação**

As penicilinas naturais (Penicilina G e V) têm espectro de ação estreito atuando principalmente sobre Gram-positivas, alguns anaeróbicos e espiroquetas



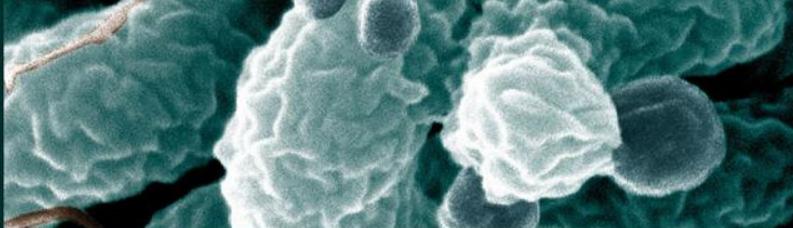
PENICILINAS NATURAIS

Reações adversas

As penicilinas situam-se entre as drogas menos tóxicas conhecidas. Exibem toxicidade seletiva máxima, a não ser que estejam presente em **quantidades excessivas** (quando causam irritações).

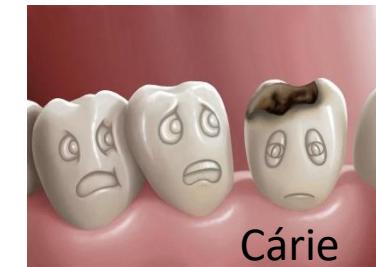
As penicilinas podem perturbar a flora microbiana normal, podendo resultar em distúrbios gastrointestinais . Além disso, constituem a causa mais comum de alergias.





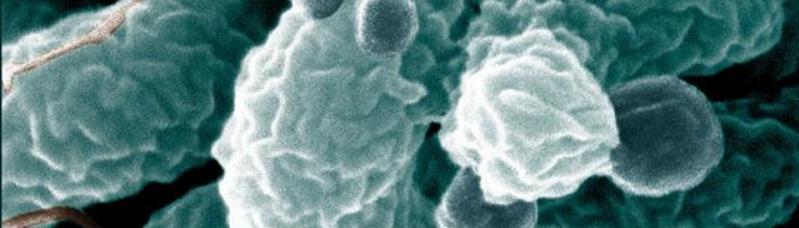
PENICILINAS NATURAIS

Uso na odontologia



Quase todas as infecções dentárias, podem ser eficazmente tratadas com penicilinas.

As infecções dentárias comuns, particularmente as que ocorrem em decorrências de **cáries**, são causadas por uma variedade de cocos Gram-positivas aeróbicos e microorganismos anaeróbicos, cuja maioria é **sensível a penicilinas**. Sendo a Penicilina V o fármaco de escolha nessas infecções devido a **forma oral ser mais segura, mais conveniente**.



ANTIBACTERIANOS (Inibidores de síntese da parede celular) **BETALACTÂMICOS**

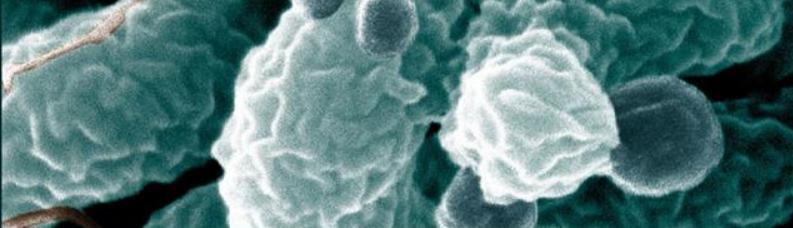
PENICILINAS NATURAIS

Uso na odontologia



A Penicilina V é também amplamente utilizada no tratamento de infecções extensas de tecidos moles, infecções periodontais.

E a Penicilina G é reservada, em grande parte para infecções graves ou em situações onde a via oral esta comprometida.

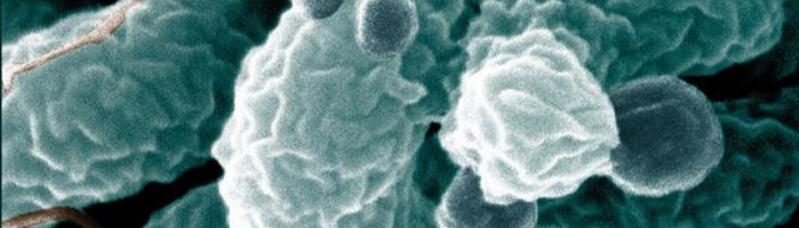


PENICILINAS NATURAIS

Uso na odontologia

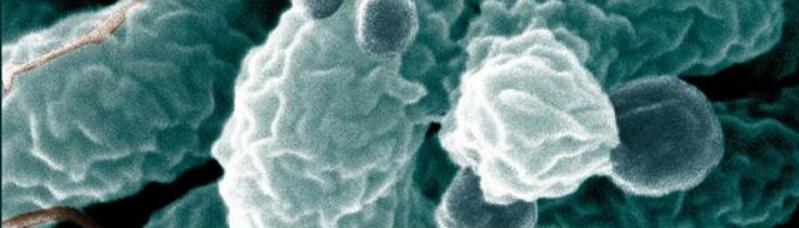
Existem casos que a Penicilina G e V são inadequadas para o tratamento de infecções orais.

Pois em algumas infecções dentárias o microorganismos são produtores de penicilinase (enzimas que destroem o anel betalactâmico do antibacterianos)



PENICILINAS

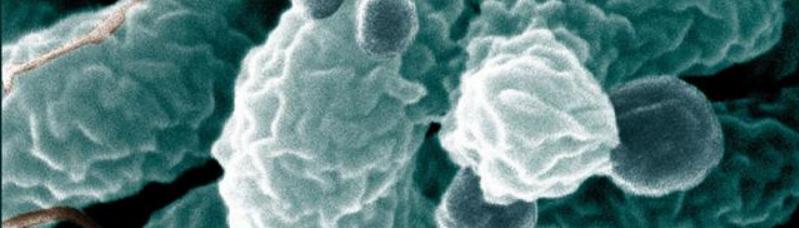
- **Naturais**
 - Penicilina G
 - Penicilina V
- **Semi – sintéticas (Penicilinas + Radicais)**
 - Aminopenicilina (Amoxicilina e Ampicilina)



AMINOPENICILINAS

- **Farmacocinética**

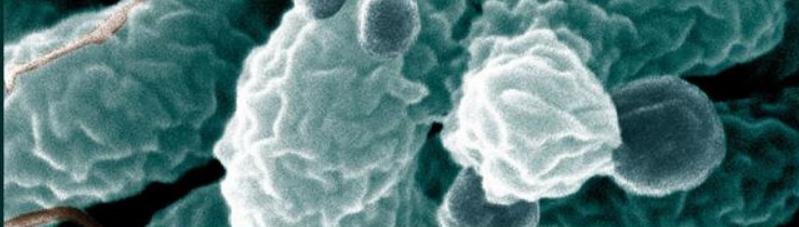
- A amoxicilina é derivada da ampicilina e apresenta espectro de ação semelhante, entretanto, por ter melhor absorção oral, atinge concentrações séricas e teciduais maiores.
- Apresentam ligação as proteínas plasmáticas em torno de 20%.
- Difunde-se prontamente pela maioria dos tecidos e fluidos corporais, à exceção do cérebro e do fluido espinhal.
- Excreção renal e biliar



AMINOPECILINAS (AMOXICILINA E AMINOPENICILINA)

Mecanismo de ação

Inibem no espaço periplasmático da bactéria, as transpeptidases (são enzimas responsáveis por fazer a ligação final cruzada para a construção do peptideoglicanos . Levando a perda da rigidez, bem como alterações morfológicas na parede celular, resultando na morte bacteriana.

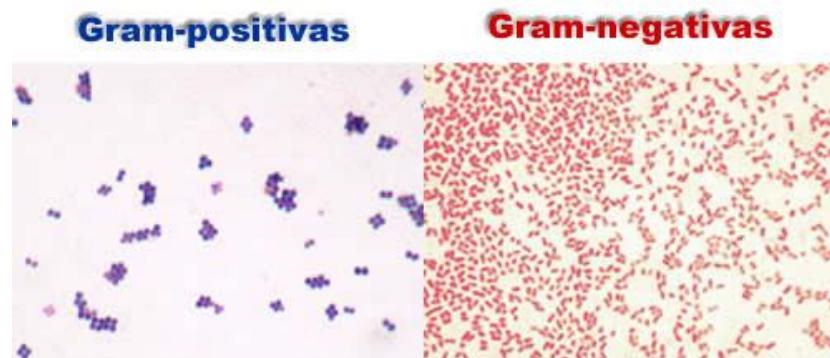


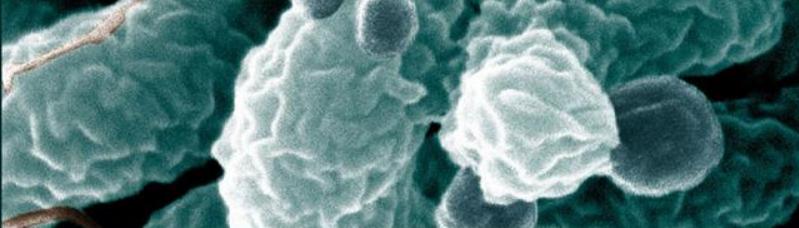
AMINOPENICILINAS

Amoxicilina, Ampicilina (Espectro ampliado)

Espectro de ação

Penicilinas de espectro ampliado
(ativa contra Gram-positivas e negativas)

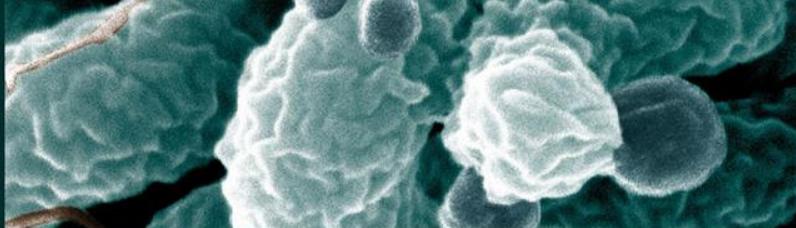




AMINOPENICILINAS

Reações adversas

- A ampicilina e amoxicilina apresentam maior incidência entre todas as penicilinas de erupções cutâneos (processos alérgicos).
- Nos intestinos existem milhões de bactérias minúsculas que auxiliam a digestão dos alimentos. Quando os antibióticos destroem a bactérias nocivas, também destroem a normais da flora intestinal. O processo de destruição e desenvolvimento de novas bactérias nos intestinos **origina a diarréia**



ANTIBACTERIANOS

(Inibidores de síntese da parede celular)

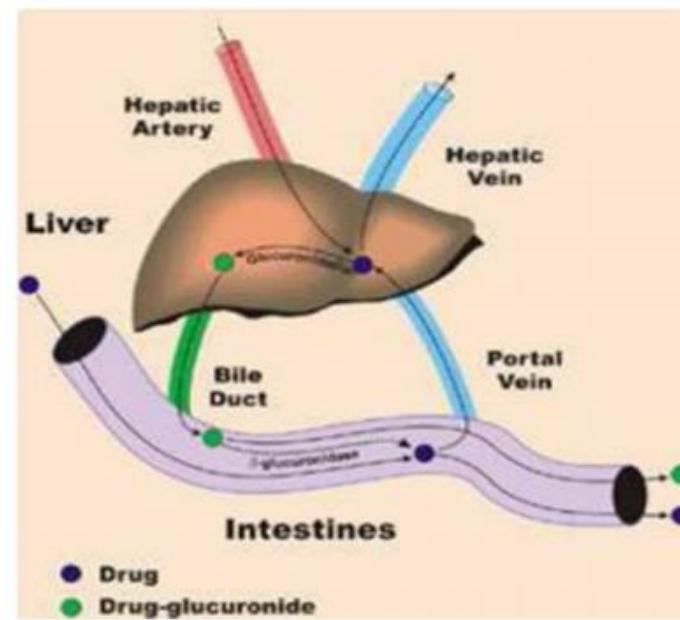
BETALACTÂMICOS

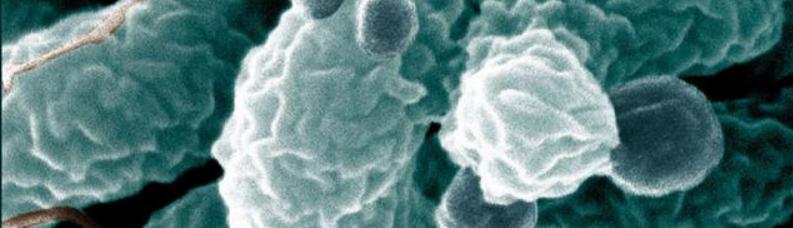
AMINOPENICILINAS

Alertar usuárias de contraceptivos hormonais **estrogênicos** a utilizar método alternativo ou adicional para **evitar gravidez.**



EX:

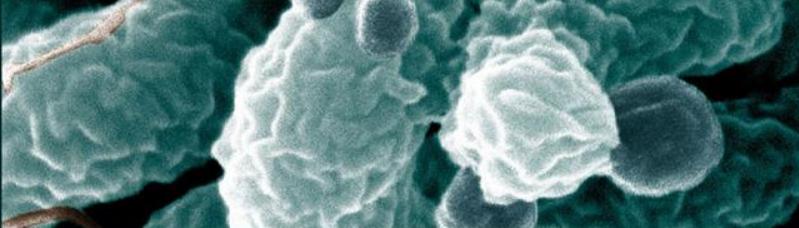




Antibacterianos de amplo espectro X contraceptivos estrogênicos

Antibacterianos de amplo espectro tem sido relacionado com a **redução da ação de contraceptiva** de alguns anticoncepcionais.

Os **contraceptivos hormonais** (orais ou parenterais) são em sua maioria constituídos de **estrógeno e a progesterona**. São absorvidos e conduzidos até o fígado, **60% do estrógeno é transformado em conjugados sem atividade contraceptivas**. Parte deste metabólitos são **hidrolisados por enzimas produzidas por bactérias intestinais, liberando o estrógeno ativo, que é reabsorvido**. Isto aumenta o nível de estrógeno circulante e esta **diretamente relacionado com a sua eficácia contraceptiva**.

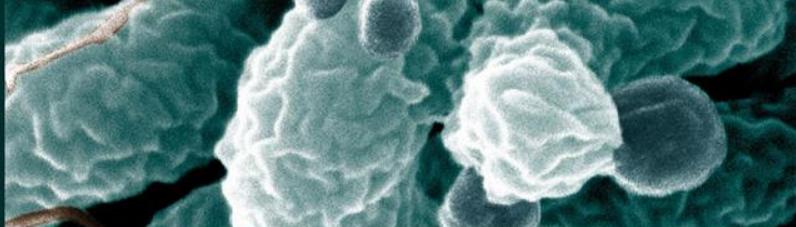


Antibacterianos de amplo espectro X contraceptivos estrogênicos

Antibacterianos de amplo espectro tem sido relacionado com a **redução da ação de contraceptiva** de alguns anticoncepcionais.

Como os **antibacterianos de amplo espectro**, por sua vez, **depletam a microbiota intestinal** (matam as bactérias que hidrolisam os conjugados estrogênicos), com uma consequência de redução dos níveis plasmáticas dos estrógeno ativo. Isto pode resultar em ineficácia terapêutica.

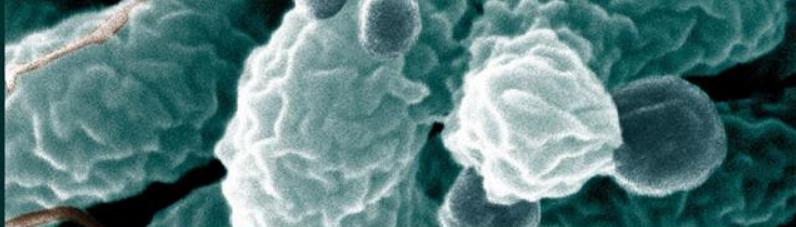
Este mecanismo não explica os fracassos relatados com contraceptivos que possuem apenas progesterona.



AMINOPENICILINAS

Existem casos em que as penicilina são inadequadas para o tratamento de infecções orais.

Pois em algumas infecções dentárias o microorganismos são produtores de **penicilinases** ou **betalactamases**



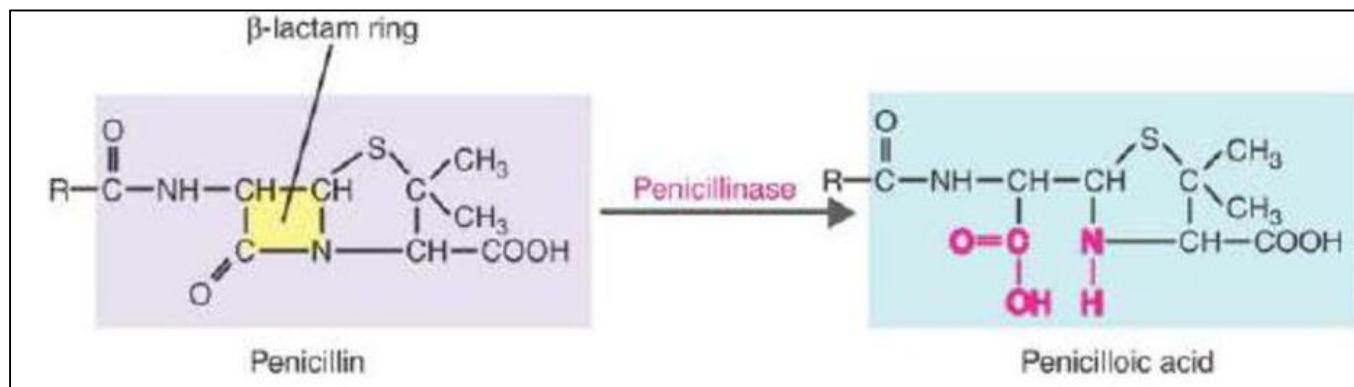
ANTIBACTERIANOS (Inibidores de síntese da parede celular)

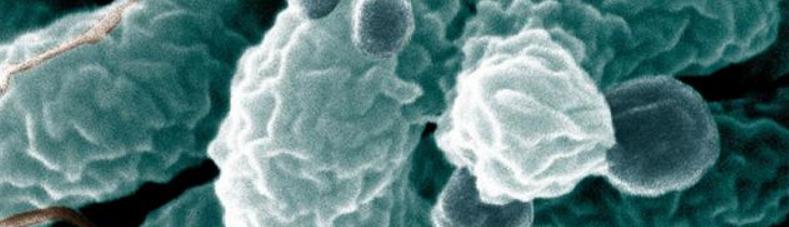
BETALACTÂMICOS

AMINOPENICILINAS

BETALACTAMASES ou Penicilinases

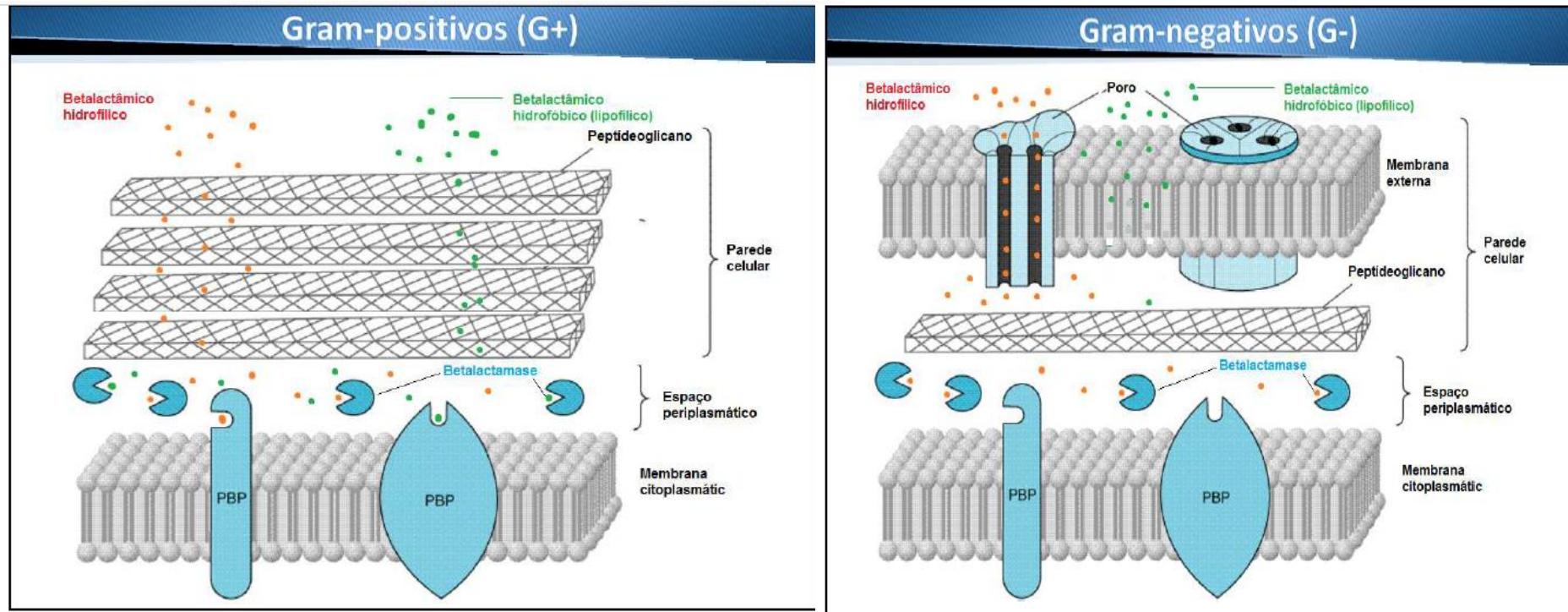
- São enzimas que degradam o anel betalactâmico do antibacteriano.
- A produção de enzimas β -lactamases, têm sido relatada como um importante mecanismo de resistência a antibacterianos β -lactâmicos, hidrolisam o anel beta lactâmicos, fazendo com que os antibacterianos perca sua atividade de inibir a síntese da parede celular

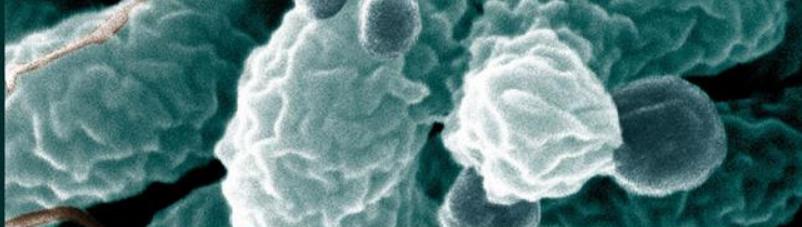




ANTIBACTERIANOS (Inibidores de síntese da parede celular) **BETALACTÂMICOS**

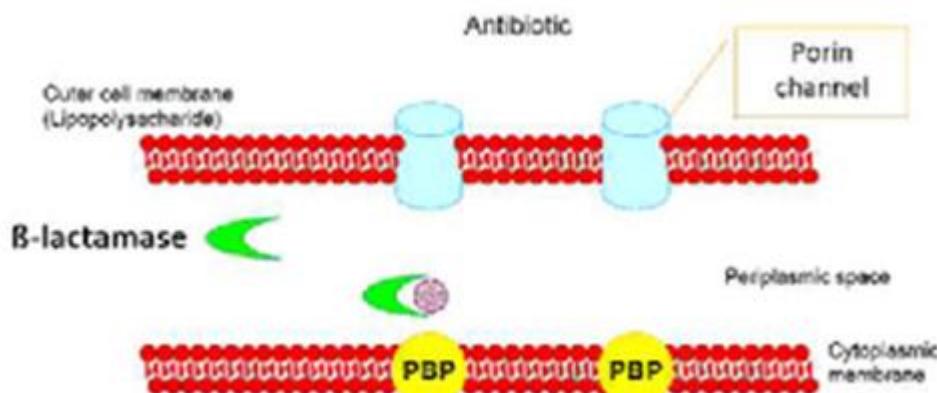
BETALACTAMASES ou Penicilinases

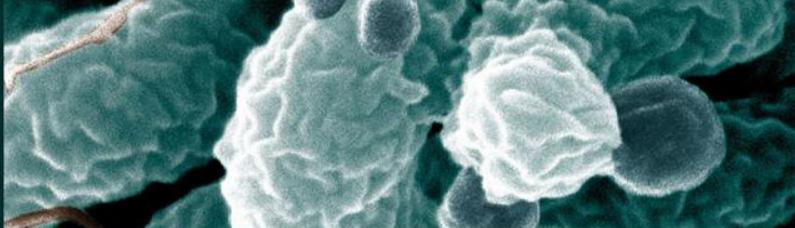




BETALACTAMASES ou Penicilinases

Uma estratégia utilizada para superar a resistência dos betalactâmicos à betalactamases/ penicilinases é a inativação da enzima por um composto que seja estruturalmente relacionado ao substrato betalactâmico, ou seja, os inibidores de betalactamases

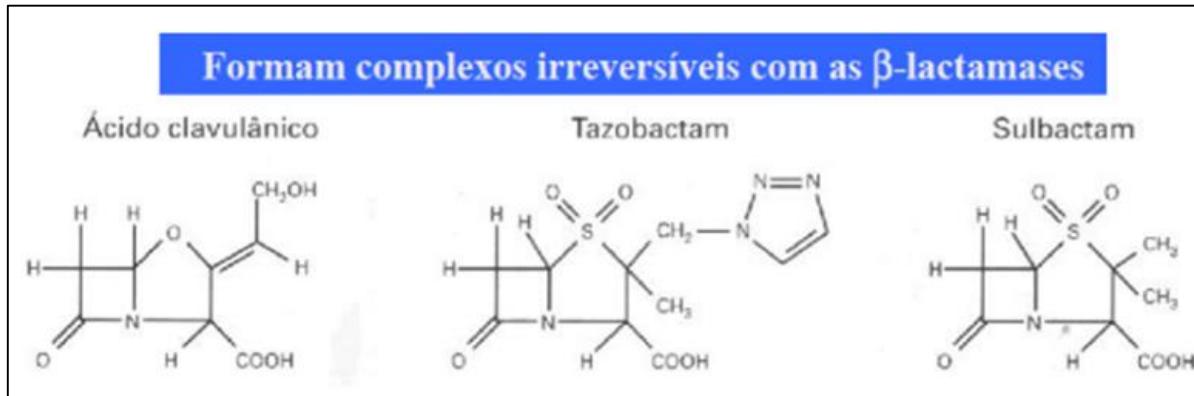


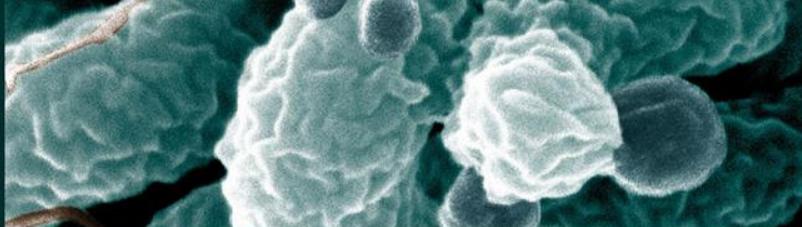


INIBIDORES DE BETALACTAMASES ou Penicilinases

Os inibidores de betalactamases são estruturalmente semelhantes às penicilinas. Tais aspectos estruturais permitem aos inibidores ligarem-se irreversivelmente às betalactamases como substrato suicidas, mantendo-as inativas.

Atualmente, três inibidores de betalactamases são usado: sulbactam, tazobactam e ácido clavulânico ou clavulonato de potássio.





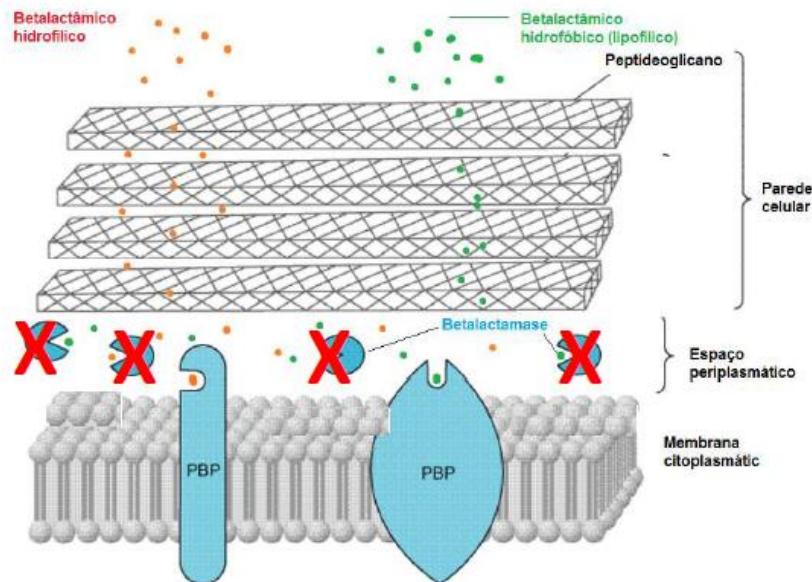
ANTIBACTERIANOS

(Inibidores de síntese da parede celular)

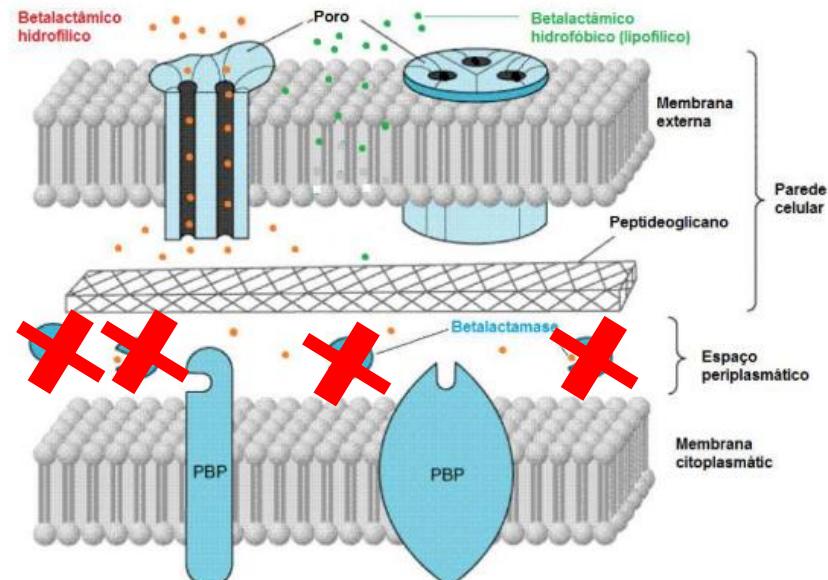
BETALACTÂMICOS

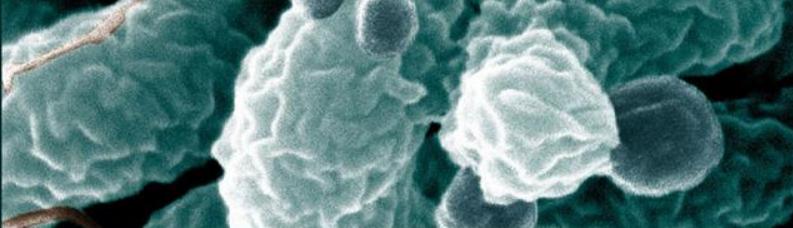
INIBIDORES DE BETA-LACTAMASES

Gram-positivos (G+)



Gram-negativos (G-)





ANTIBACTERIANOS

(Inibidores de síntese da parede celular)

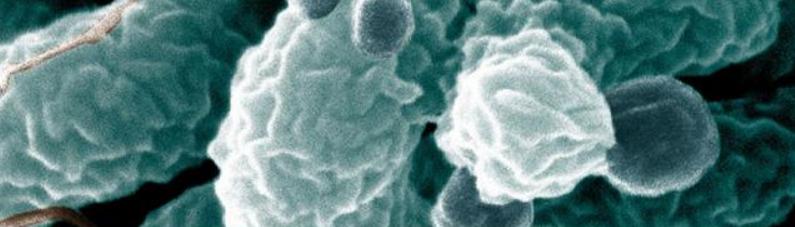
BETALACTÂMICOS

AMINOPENICILINAS

Antibacteriano de espectro ampliado associado a inibidores de betalactamases

- AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÂNICO/ CLAVULONATO DE POTÁSSIO
- AMPILICINA + SULBACTAM



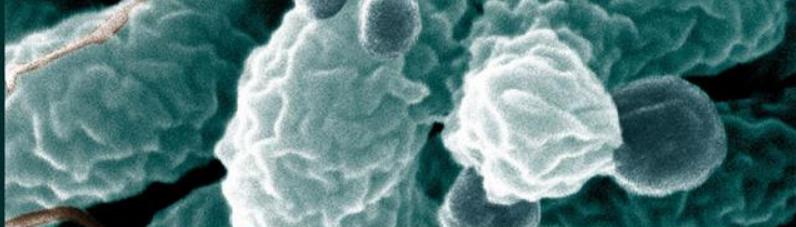


ANTIBACTERIANOS

(Inibidores de síntese da parede celular)

BETALACTÂMICOS



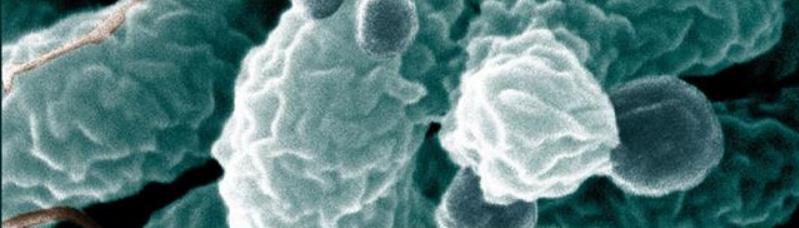


CEFALOSPORINAS

A primeira cefalosporina foi descoberta em 1954, a partir do fungo *Cephaloporium acremonium*.

São classificadas de acordo com sua ordem cronológica de produção, ou seja, em primeira, segunda , terceira e quarta gerações.

GERAÇÃO	FÁMACOS
Primeira	cefalexina, cefalotina, cefazolina, cefadroxila
Segunda	Cefuroxima, cefoxitina, cefaclor
Terceira	Ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima
Quarta	Cefepima

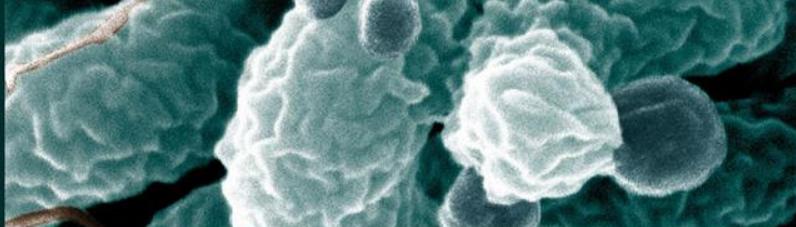


CEFALOSPORINAS

Espectro de ação

A progressão das cefalosporinas de primeira geração até a quarta geração caracteriza-se:

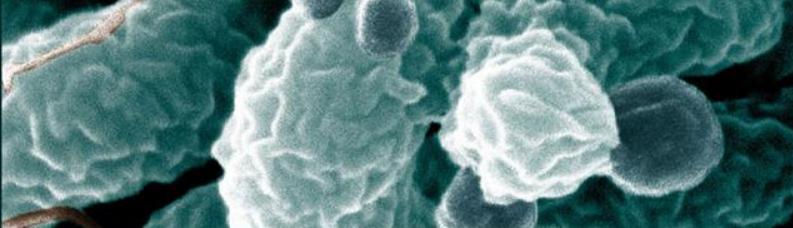
- Ampliação da sensibilidade das bactérias Gram-negativas
- Redução contra Gram-positivas
- Aumento na resistência à inativação pelas betalactamases



ANTIBACTERIANOS (Inibidores de síntese da parede celular) **BETALACTÂMICOS**

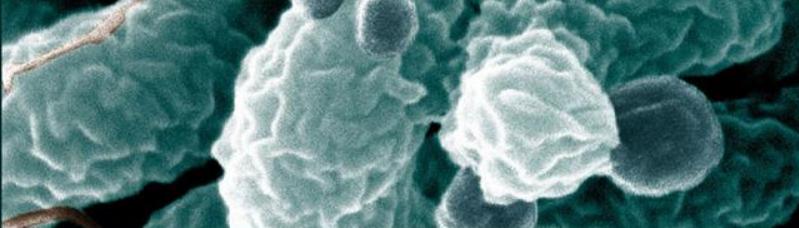
CEFALOSPORINAS

Cefalosporinas de 1^a geração	Ativas contra estafilococos sensíveis a oxacilina e estreptococos	Menor atividade contra pneumococos e gram-negativos	Sem ação significativa sobre <i>H. influenzae</i>
Cefalosporinas de 2^a geração	Boa atividade contra cocos gram-positivos	Maior atividade contra G- do que a 1 ^a geração, especialmente <i>H. influenzae</i>	Cefoxitina é a única cefalosporina com boa atividade contra anaeróbios
Cefalosporinas de 3^a geração	Menor atividade antiestafilocócica do que as outras gerações	Aumento de atividade contra gram-negativos, estreptococos e pneumococos	Destas, somente ceftazidima é ativa contra <i>P. aeruginosa</i>
Cefalosporinas de 4^a geração	Muito boa ação contra cocos gram-positivos	Ativa contra germes resistentes produtores de β-lactamase	Boa atividade contra <i>Pseudomonas</i> , mas inferior à 3 ^a geração



CEFALOSPORINAS

- **Farmacocinética**
 - Variáveis de acordo com sua geração.
 - Ligações as proteínas plasmáticas (cefalexina (1º) se liga 10% e a cefanicina (2º) 98% e distribuem de modo variável nos tecidos
 - Diversas cefalosporinas podem atingir concentrações terapêuticas em tecidos ósseos
 - Eliminação de forma geral é inalterada, por filtração glomerular e secreção tubular



ANTIBACTERIANOS (Inibidores de síntese da parede celular)

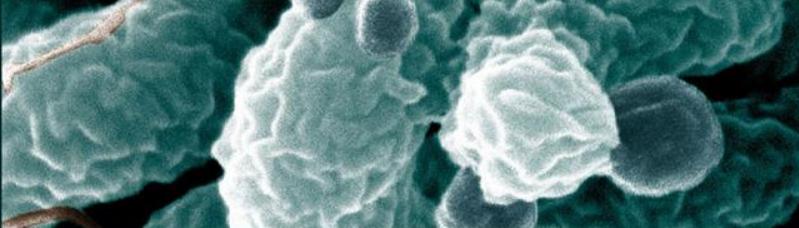
BETALACTÂMICOS

CEFALOSPORINAS

(Cefalexina, cefalotina, cefazolina, cefadroxila, cefuroxima, cefoxitina, cefaclor, ceftriaxona, ceftazidima cefotaxima e cefepima)

Mecanismo de ação

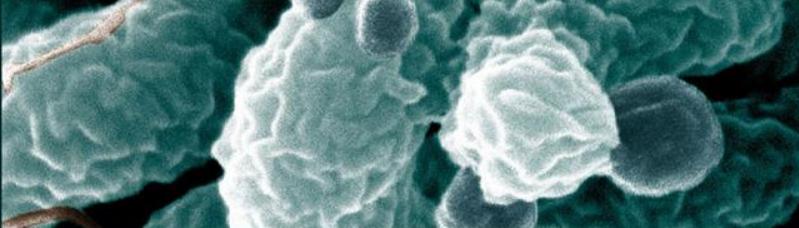
Inibem no espaço periplasmático da bactéria, as transpeptidases (são enzimas responsáveis por fazer a ligação final cruzada para a construção do peptideoglicanos . Levando a perda da rigidez, bem como alterações morfológicas na parede celular, resultando na morte bacteriana.



CEFALOSPORINAS

Reações adversas

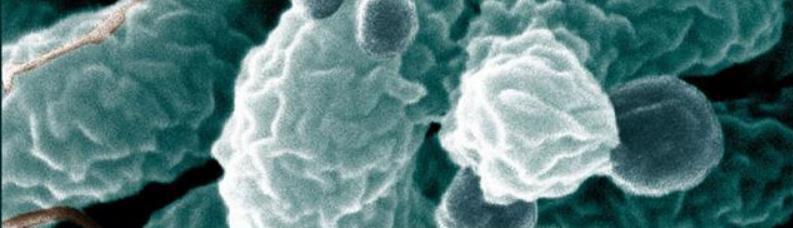
- Reações de hipersensibilidade semelhantes aquelas que ocorrem na penicilinas, como rash cutâneo, urticária, prurido.
- Confusão mental, convulsões (geralmente com doses altas em pacientes com insuficiência renal)
- Alterações intestinais, tais como diarréia



CEFALOSPORINAS

Uso na odontologia

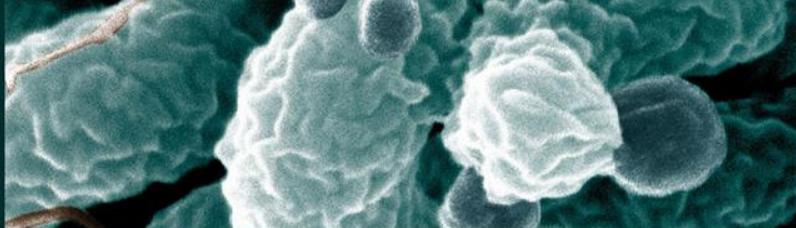
- Por terem **amplo espectro e serem bactericidas**, podem ser úteis no tratamento de infecções dentárias nas quais são usadas as penicilinas e amoxicilina. Além disso podem ser utilizados no tratamento de infecções por estafilococos produtores de penicilinases em **pacientes com respostas alérgicas as penicilinas**.
- A cefalexina (1º), cefadroxil (1º) (ambos por via oral) e a cefazolina (1º) (via parenteral) constituem **drogas alternativas** recomendadas para **prevenção** de **endocardite bacteriana** em pacientes com história de reações alérgicas a penicilinas.



CEFALOSPORINAS

Uso na odontologia

- Diversas cefalosporinas podem atingir concentrações terapêuticas nos tecidos ósseos, portanto são úteis no tratamento de infecções ósseas e articulares. Ex: cefalexina
- Podem constituir alternativas úteis para penicilinas, se houver necessidade de um antibiótico de Espectro ampliado para tratamentos orodentais, causados por bactérias aeróbicas (celulite aguda)
- Todavia, se as penicilinas são eficazes, as cefalosporinas não oferecem nenhuma vantagem, e portanto, não devem substituir as penicilinas.



Outros β -lactâmicos

- Carbepenens
 - Imipenem
- Monobactâmicos
 - aztreonam (via parenteral)

Desenvolvidos para enfrentar os microrganismos gram-negativos produtores de beta-lactamase resistentes a penicilina.

As enzimas se mantêm conectadas a parede celular, impedindo o acesso dos fármacos aos locais.