

Agentes Antimicrobianos

Prof. Dr. Mario Julio Avila-Campos

<http://www.icb.usp.br/bmm/mariojac>

Definições

- **Agente antimicrobiano:** produzido naturalmente ou sintetizados em laboratórios, atua contra microrganismos.
- **Quimioterápico:** sintéticas ou produzidas por organismos, modificadas em laboratório, ativas contra microrganismos e células cancerígenas humanas.
- **Antibiótico:** produzido por microrganismos, atua contra outros microrganismos.
- **Bacteriostático:** Inibe o crescimento microbiano. Ação reversível.
- **Bactericida:** Mata microrganismos. Ação irreversível.



Laboratório de Anaeróbios

Streptomyces spp.

Definições

- Efeito aditivo ou sinérgico; e Efeito antagônico
- Ampla e pequeno espectro de ação
- Concentração inibitória mínima (CIM/MIC): menor concentração da droga que inibe o crescimento bacteriano.
- Concentração bactericida mínima (CBM/MBC): menor concentração da droga que mata pelo menos 99,9% do inóculo bacteriano.
- Ponto crítico ou Breakpoint: É a concentração da droga que após a administração alcança no soro, urina ou líquido cefalorraquidiano, com fins terapêuticos.

Laboratório de Anaeróbios

CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ANTIBIÓTICOS

- Largo ou pequeno espectro de ação.
- Antibacteriano, antifúngico, antiviral, antiprotozoário.
- Rápida absorção e eliminação.
- Associações: Sinergismo e Antagonismo.
- Resposta do hospedeiro.
- Preço e disponibilidade.

Laboratório de Anaeróbios

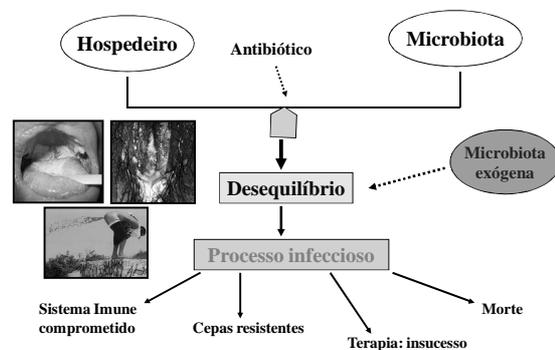
PROPRIEDADES IDEAIS DOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

- Toxicidade seletiva.
- Não agir contra microbiota residente.
- Solubilidade em líquidos corporais.
- Alcançar altas concentrações nos tecidos e sangue.
- Não ser afetado pela acidez estomacal ou proteínas do sangue.
- Não produzir efeitos colaterais.



Laboratório de Anaeróbios

RELAÇÃO HOSPEDEIRO-MICROBIOTA-ANTIBIÓTICO



Laboratório de Anaeróbios

MECANISMOS DE AÇÃO

• Alteração da Membrana Citoplasmática:

- polimixinas.

• Inibição do Metabolismo do Ácido Fólico (PABA):

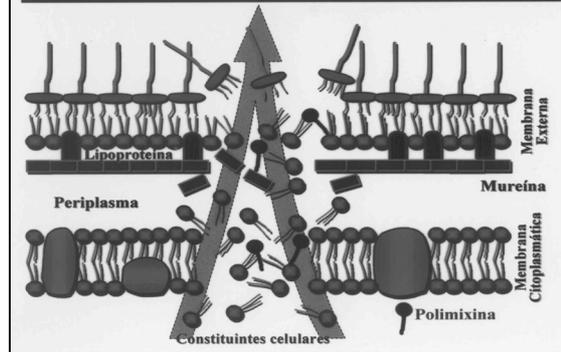
- sulfonamidas, trimetropim

• Inibição da Síntese da Parede Celular:

- vancomicina, bacitracina, penicilina, cefalosporina, carbapenêmicos.

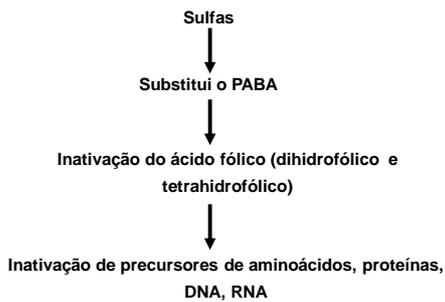
Laboratório de Anaeróbios

Antibióticos que interferem na estrutura da membrana (polimixina B)



Laboratório de Anaeróbios

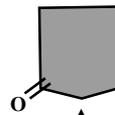
As Sulfas alteram o Metabolismo do Ácido Fólico



Laboratório de Anaeróbios

BETA-LACTÂMICOS

Anel β -lactâmico



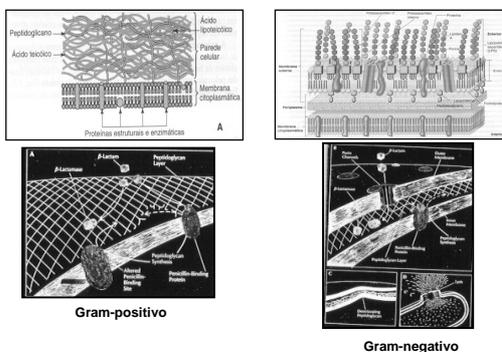
Sítio de ação da β -lactamase

- ✓ Penicilina
- ✓ Cefalosporinas
- ✓ Monobactâmicos: aztreonam
- ✓ Carbapenêmicos: imipenem, meropenem, ertapenem, panipenem, biapenem.

Laboratório de Anaeróbios

Envelope Celular

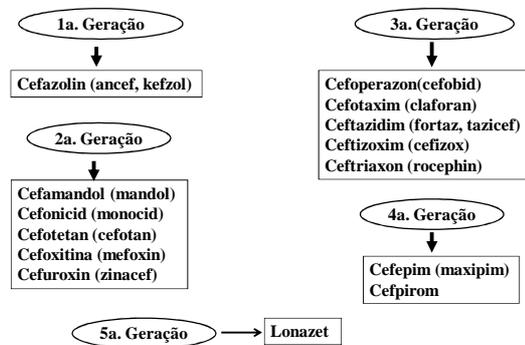
beta-lactâmicos



Laboratório de Anaeróbios

CEFALOSPORINAS

beta-lactâmicos



Laboratório de Anaeróbios

beta-lactâmicos

CARBAPENÊMICOS

- ✓ **IMIPENEM (+ Cilastatina sódica)**
Nome comercial: Timentin, Clavulin
- ✓ **MEROPENEM: Meronem, Meromax**
Atividade comparável com clindamicina e metronidazol.

Laboratório de Anaeróbios

beta-lactâmicos

Inibidores de Beta-lactamases

Laboratório de Anaeróbios

- **Inibição da Síntese Proteica**
 - 30S: tetraciclina, gentamicina, canamicina, estreptomicina
 - 50S: eritromicina, cloranfenicol, clindamicina
- **Inibição da Síntese de DNA**
 - metronidazol, quinolonas, rifampicina

Laboratório de Anaeróbios

RIBOSSOMOS – síntese de proteínas

Laboratório de Anaeróbios

Inibidores da subunidade 30S

AMINOGLICOSÍDEOS

- Liga-se na sub-unidade 30S;
- Penetração depende do Oxigênio;
- Resistência bacteriana: enzimas acetil-transferase e fosfo-transferase.
- Estreptomicina, Gentamicina, Tobramicina, Amicacina, Neomicina, Canamicina.

Laboratório de Anaeróbios

Inibidores da subunidade 30S

TETRACICLINA

- * Liga-se à subunidade 30S;
- * Inibe produção de collagenase;
- * Inibe quimiotaxia de neutrófilos;
- * Efeito anti-inflamatório;
- * Inibe aderência bacteriana;
- * Maior ligação à superfície da raiz do dente que a clorexidina.
- * Tetraciclina, Minociclina, Doxiciclina, Limeciclina, Clotetraciclina, Oxitetraciclina

Laboratório de Anaeróbios

MACROLÍDEOS

- * Liga-se na sub-unidade 50S
- * Resistência associada à lincomicina
- * Eritromicina, Roxitromicina, Diritromicina, Claritromicina, Azitromicina.
- Ação: Gram-positivos aeróbios e anaeróbios.

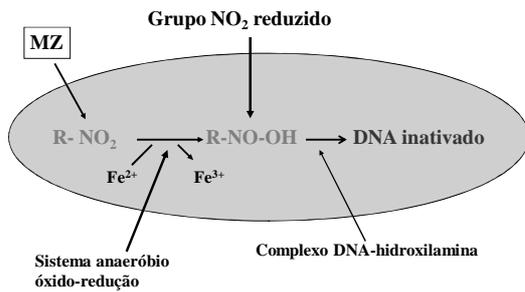
CLINDAMICINA

- * Pertence ao grupo de lincosamidas
- * Liga-se ao ribossomo - 50S;
- * Ativo contra anaeróbios;
- * Favorece crescimento de *C. difficile* (colite pseudomembranosa).



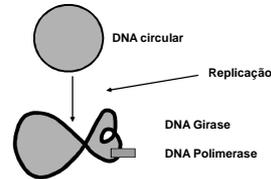
METRONIDAZOL - FLAGYL (1959)

* SHINN (1962)

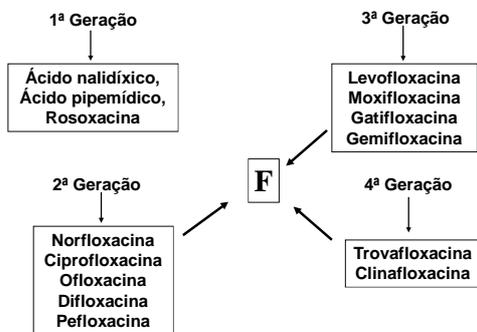


QUINOLONAS - FLUOROQUINOLONAS

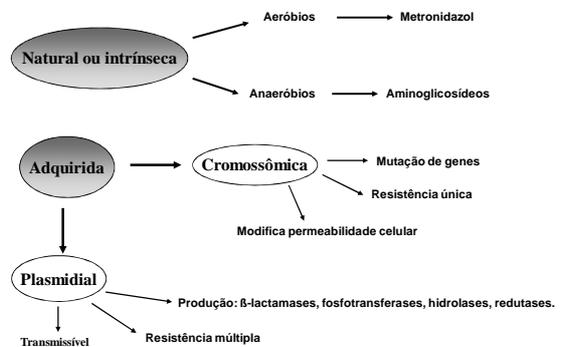
- * Inibe a replicação do DNA bacteriano;
- * Inibe DNA girase e DNA polimerase;
- * Concentração elevada na urina, soro e tecidos;
- * Ativo contra patógenos intracelulares (3ª Geração).



Quinolonas - Fluoroquinolonas



Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos



Classificação das principais beta-lactamases

Classe Ambar	Classe Bush-Jacoby-Medeiros	Características	No. de Enzimas
C	1	Enzimas cromossomal, algumas plasmidial em G- resistente a ácido clavulânico	51
A	2a	Penicilinas de estafilococos e enterococos	23
	2b	β -lactamases de amplo espectro, TEM-1 e SHV-1, muitos em G-	16
	2be	β -lactamases de espectro estendido (ESBL)	200
	2br	β -lactamases TEM (IRT) resistentes a inibidores	24
	2c	Enzimas hidrolizam Carbenicilinas	19
	2d	Enzimas hidrolizam Cloxacilina (Oxacilina)	31
	2e	Cefalosporinas inibidas pelo ácido clavulânico	20
B	2f	Enzimas hidrolizam Carbapenênicos inibidas pelo ácido clavulânico	4
	3	Metaloenzimas hidrolizam carbapenênicos e outras β -lactamases, mas não monobactâmicos	24
D	4	Enzimas miscelâneas	9

Classificação adotada de Ambler (1980); Bush et al. (1995); Ghafourian et al. (2014).

Laboratório de Anaeróbios

Classificação das beta-lactamases por Bush-Jacoby-Medeiros*

Classe Bush-Jacoby-Medeiros	Substrato preferido	Enzimas representativas
1	Cefalosporinas	Enzimas AmpC de G-; MIR-1
2a	Penicilinas	Penicilinas de G+
2b	Penicilinas e cefalosporinas	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	Penicilinas, Cefalosporinas de espectro pequeno e estendido, Monobactâmicos	TEM-3 a TEM-2, SHV-2 a SHV-6, <i>Klebsiella oxytoca</i> K1
2br	Penicilinas	TEM-30 a TEM-36, TRC-1
2c	Penicilinas, Carbenicilinas	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	Penicilinas, cloxacilina	OXA-1 a OXA-11, PSE-2 (OXA-10)
2e	Cefalosporinas	Cefalosporinas indutivas de <i>Proteus vulgaris</i>
2f	Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenênicos	NMC-A de <i>Enterobacter cloacae</i> , Sme-1 de <i>Serratia marcescens</i>
3	Maioria de β -lactâmicos, incluindo carbapenênicos e Penicilinas	L1 de <i>Xanthomonas maltophilia</i> , CcrA de <i>Bacteroides fragilis</i>
4	Penicilinas	Penicilinase de <i>Pseudomonas cepacia</i>

*Adotado de Bush et al. (1995)

Laboratório de Anaeróbios

Teste de susceptibilidade a antimicrobianos

1. Método de Difusão em Ágar

- Técnica Disco-Difusão (Kirby-Bauer)
- Método Epsilométrico (E-test)

2. Método de Diluição em Ágar

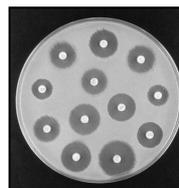
3. Método de Diluição em Caldo

- Técnica de Eluição do Disco em Caldo
- Técnica de Macrodiluição
- Técnica de Microdiluição

Laboratório de Anaeróbios

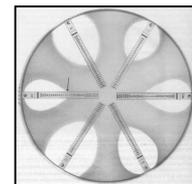
Método de Difusão em Ágar

Técnica disco-difusão (Kirby-Bauer)



Halo de inibição em mm: S ou R

Método Epsilométrico (E-test)



MIC



Laboratório de Anaeróbios

Método de Diluição em Ágar



Replicador de Steers (10⁵ céls/ml)

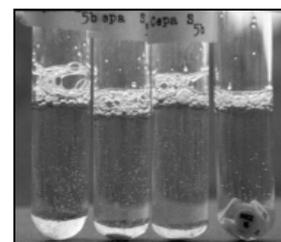
MIC



Laboratório de Anaeróbios

Método de Diluição em Caldo

Técnica de eluição do disco em caldo

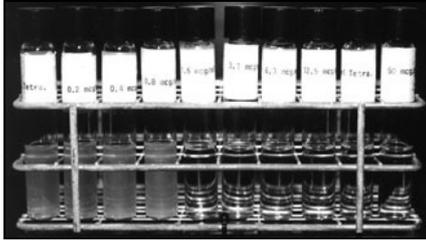


MIC

MBC

Laboratório de Anaeróbios

Técnica de Macrodiluição

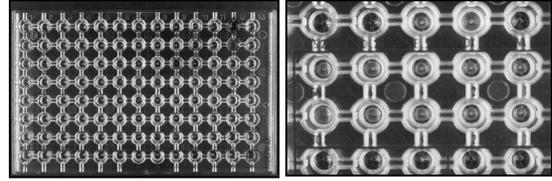


MIC

MBC

Laboratório de Anaeróbios

Técnica de Microdiluição



MIC

MBC

Laboratório de Anaeróbios

Controle de Qualidade dos Testes de Susceptibilidade a Antimicrobianos

- ✓ Validade das drogas e preparação das soluções estoques
- ✓ Esterilização das drogas e evitar a inativação pela luz
- ✓ Escolha do meio de cultura (suplementos, pH, espessura)
- ✓ Tamanho do inóculo (10^4 - 10^6 céls./ml)
- ✓ Pureza do inóculo (Gram)
- ✓ Viabilidade do organismo-teste (início e fim)
- ✓ Controle de esterilidade do teste
- ✓ Cepas de referência (ATCC, NCTC)

Laboratório de Anaeróbios

Lembrem-se

- Uso indiscriminado seleciona cepas resistentes a antibióticos;
- Uso prolongado causa desequilíbrio na microbiota residente;
- Conhecimento dos mecanismos de ação das drogas;
- Não ocasionar gasto desnecessário ao paciente;
- Não se automedicar.

Laboratório de Anaeróbios