

# Antibacterianos

## Histórico:

- \*Cerca de 3000 anos atrás o uso de bolores pelos chineses
- \*Hipócrates - 400 a.c. usa vinho em fermentos
- \*Cebola e alho; Sais de antimônio
- \*No séc. XIX e principalmente, no séc. XX (II Guerra Mundial) surgiram os antibióticos e quimioterápicos de uso sistêmico
- \*Mesmo que não se soubesse o tipo de bactéria ou até se existia bactéria já se utilizava mecanismos para evitar infecções
- \*Há diversos antibacterianos retirados de fungos, como as penicilinas

Saúde

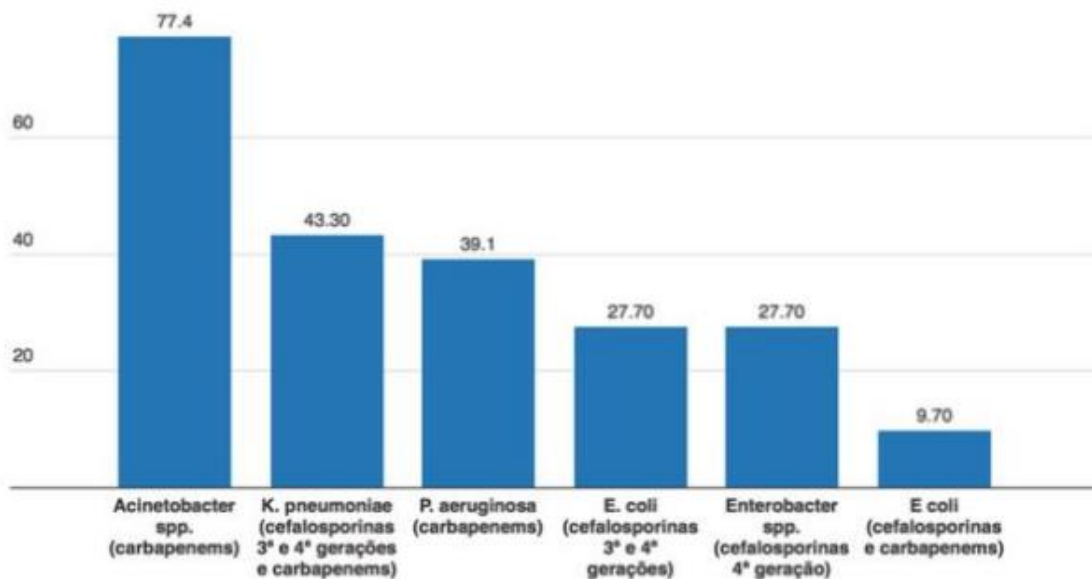
## Superbactérias podem matar 10 milhões por ano até 2050

Estudo encomendado pelo governo britânico mostra que, caso problema não seja combatido, infecções resistentes passarão a matar mais que o câncer

Por Da Redação  
11 dez 2014, 17h30

### Quanto mais resistente uma bactéria, menor as chances do paciente

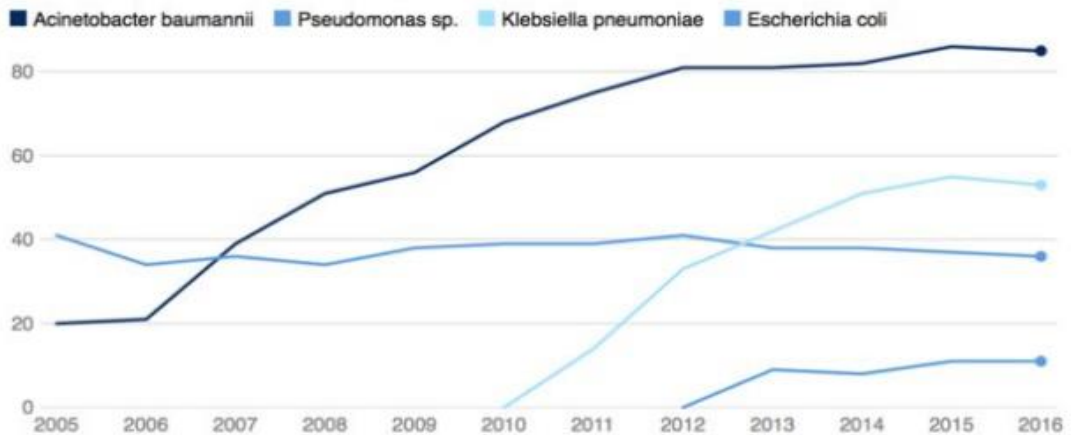
Percentual de resistência de bactérias comuns em infecções hospitalares no Brasil e a família de antibióticos a qual elas não respondem



Fonte: Anvisa. "Boletim de segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde nº 14". Dez. 2016

## Bactérias ficaram mais resistentes ao longo do tempo

Percentual (%) de bactérias resistentes\* em pessoas infectadas nas UTIs do estado de São Paulo (2005-2016)



Fonte: Centro de Vigilância Epidemiológica/SP. \*Resistência diz respeito aos antibióticos carbapenems

\*3 em cada 10 pessoas no mundo vão morrer

\*A velocidade com que as bactérias desenvolvem resistência é maior do que a velocidade de se produzir um novo antibacteriano

\*Ocorre pelo uso irracional de antibacterianos

\*Resistência = quando a bactéria consegue compreender o mecanismo de ação do antibacteriano e gera mutações já que é um organismo muito simples que diminui a ação daquele antibacteriano, criar uma nova enzima, reduzir a entrada...

\*Já há praticamente todos os alvos bacterianos através de antibacterianos

## Legislação – ANVISA:

\*Controle pela RDC Nº 20/2011

\*Receituário comum – 2 vias

\*Diz que para um antibacteriano sair da farmácia precisa de uma receita a ser retida na farmácia

\*Objetivo é que para alguém comprar antibiótico precise passar por alguém que identifique a causa e não haja automedicação ou medicação irracional

\*Busca reduzir o número de utilizações para os antibióticos

\*Prescritores = médicos e dentistas

### RESOLUÇÃO-RDC Nº 20, DE 5 DE MAIO DE 2011

Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação.

## CAPÍTULO I DA ABRANGÊNCIA

Art. 1º Esta Resolução estabelece os critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, conforme Anexo I desta Resolução.

## CAPÍTULO II DA PRESCRIÇÃO

Art. 4º. A prescrição dos medicamentos abrangidos por esta Resolução deverá ser realizada por profissionais legalmente habilitados.

## CAPÍTULO III DA RECEITA

Art. 5º A prescrição de medicamentos antimicrobianos deverá ser realizada em receituário privativo do prescritor ou do estabelecimento de saúde, não havendo, portanto modelo de receita específico.

Parágrafo único. A receita deve ser prescrita de forma legível, sem rasuras, em 2 (duas) vias e contendo os seguintes dados obrigatórios:

I - identificação do paciente: nome completo, idade e sexo;

II - nome do medicamento ou da substância prescrita sob a forma de Denominação Comum Brasileira (DCB), dose ou concentração, forma farmacêutica, posologia e quantidade (em algarismos arábicos);

III - identificação do emitente: nome do profissional com sua inscrição no Conselho Regional ou nome da instituição, endereço completo, telefone, assinatura e marcação gráfica (carimbo); e

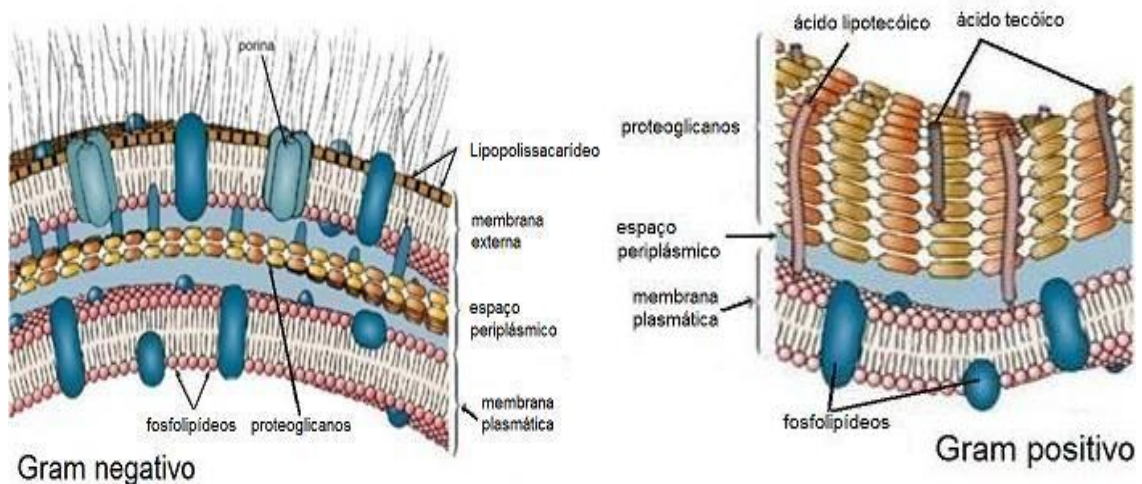
IV - data da emissão.

Art. 6º A receita de antimicrobianos é válida em todo o território nacional, por 10 (dez) dias a contar da data de sua emissão.

\*Receituários normais tem validade de 30 dias

\*Receituários com antibióticos só duram 10 dias

## Bactérias:



\*Parede celular da gram + é espessa e composta de peptidoglicanos composta de várias camadas, por isso cora

\*Na gram – é delgada a camada de parede celular e cora tão pouco que não é visível → → tem uma membrana, tem uma parede fininha e acima tem outra membrana externa e acima disso ainda há lipopolissacarídeos → os antibióticos tem que entrar pelos canais de porinas e ao decorrer das adaptações elas estreitam os canais para que o antibiótico não entre, mas precisa deixar aberto para trocar massa e energia

\*A maioria dos antibióticos começam com gerações que penetram melhor em gram positivo e ao decorrer das gerações adquirem os gram negativos, com exceção da fluoroquinolonas que são ao contrário

## Antibacterianos:

### Substâncias químicas

\*Bactericida → mata a bactéria

\*Bacteriostática → muda o metabolismo de alguma forma para impedir a reprodução

### Espectro de ação

\*Gram-positivas

\*Gram-negativas

\*Gram-positivas e negativas

\*Bactérias anaeróbias

\*O alvo dos antibióticos são as bactérias e suas estruturas celulares

\*Não há um “antibiótico mais forte ou melhor”, a escolha tem que estar relacionada com o tipo de infecção que está acometendo aquela pessoa

\*Caso escolha antibiótico errado ou use de forma errada pode selecionar bactérias resistentes

\*Um antibiótico que é forte para uma bactéria pode ser fraco para outra e funcionar de forma oposta em outra situação

\*Pensando somente em substância química o bactericida seria o melhor

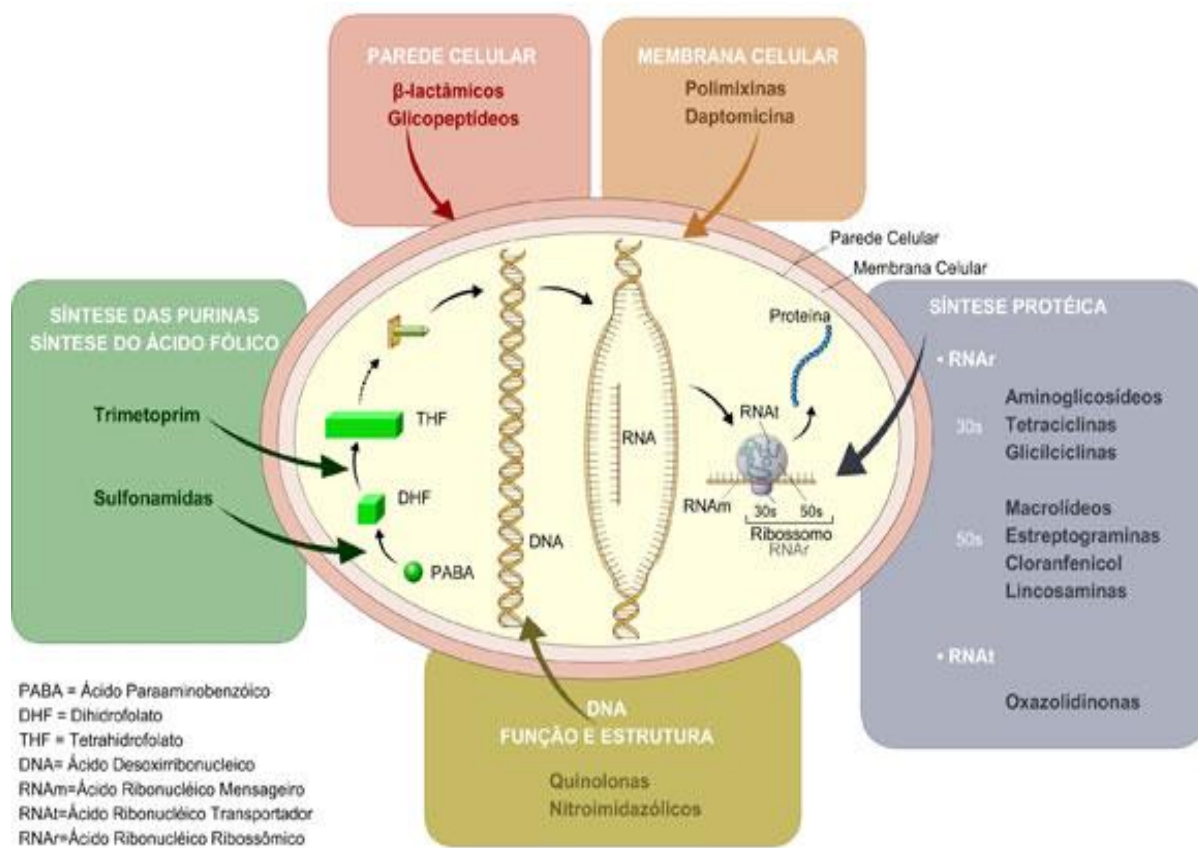
\*A ideia é sempre reduzir carga microbiana para que o sistema imune fagocite e vença a infecção

\*Em um paciente imunodeprimido tem que pensar em uma substância bactericida e não bacteriostático já que o sistema imune está deprimido

\*Infecções mistas (anaeróbias + aeróbias) precisam de um espectro que abranja isso

\*Alguns antibióticos conseguem funcionar como bacteriostáticos e bactericidas dependendo da dose e do microrganismo

## Mecanismo de ação:



\*Antibióticos que atuam na parede celular teoricamente não trazem efeito adverso na estrutura celular humana, já que essa estrutura não existe → pode haver efeito adverso como desconforto gástrico, mas não como efeito celular

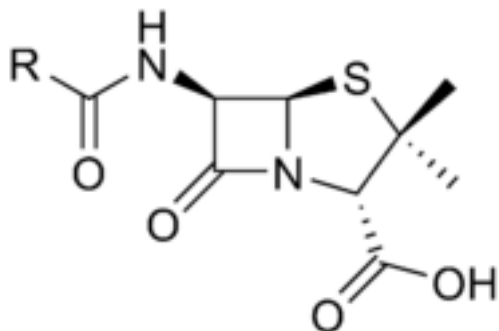
\*Os que atuam síntese proteica geralmente atuam inibindo alguma unidade ribossômicas e não consegue ler proteínas, a maior parte é bacteriostático

\*Os que agem na parede celular e membrana celular tendem a ser bactericidas

\*As sulfas que agem na síntese do ácido fólico interferem nas purinas e indiretamente agem no DNA

## Parede celular:

\*Beta lactâmicos – bactericida



1. Penicilinas
2. Cefalosporinas
3. Carbapenems
4. Monobactâmicos

\*Baixa toxicidade seletiva → atuam na parede celular que é uma estrutura celular que o ser humano não tem, ou seja, não altera as estruturas das células humanas, mas causa efeito adverso que não está relacionado ao mecanismo de ação

\*A estrutura do anel (o quadradinho com nitrogênio e dupla O) é chamada de grupo farmacofórico = grupo funcional que dá o efeito terapêutico daquela classe (algo que modifique ou quebre o anel perde o efeito)

\*Beta lactamase = quebram o anel penicilina e cefalosporina

\*Carbapenemase = quebra o anel dos carbapenems

## Histórico:

\*Alexander Flemming - Penicilina em 1928

\*Florey e Chain - 1938

\*Nobel em 1946

\*Placa de petri semeada de estafilococos no laboratório

\*Quando chegou a placa tinha fungo e onde tinha fungo não tinha bactéria

\*Fungo do gênero penicilium

\*Publica artigo sobre o fungo e as bactérias

\*Extraiu a penicilina do fungo e matava a bactéria, não conseguia extrair penicilina o suficiente para testar em camundongos (quantidade muito alta)

\*Florey e Chain leram o artigo e se deparavam com o mesmo problema do Flemming (quantidade) → chamaram mais um e assim conseguiram criar uma quantidade suficiente de penicilina → conseguiram testar in vitro e também in vivo

\*Testes em pacientes que melhoravam

\*Ainda não tinham determinado a estrutura química da penicilina → inviável para produção industrial

## Penicilinas – Mecanismo de ação:

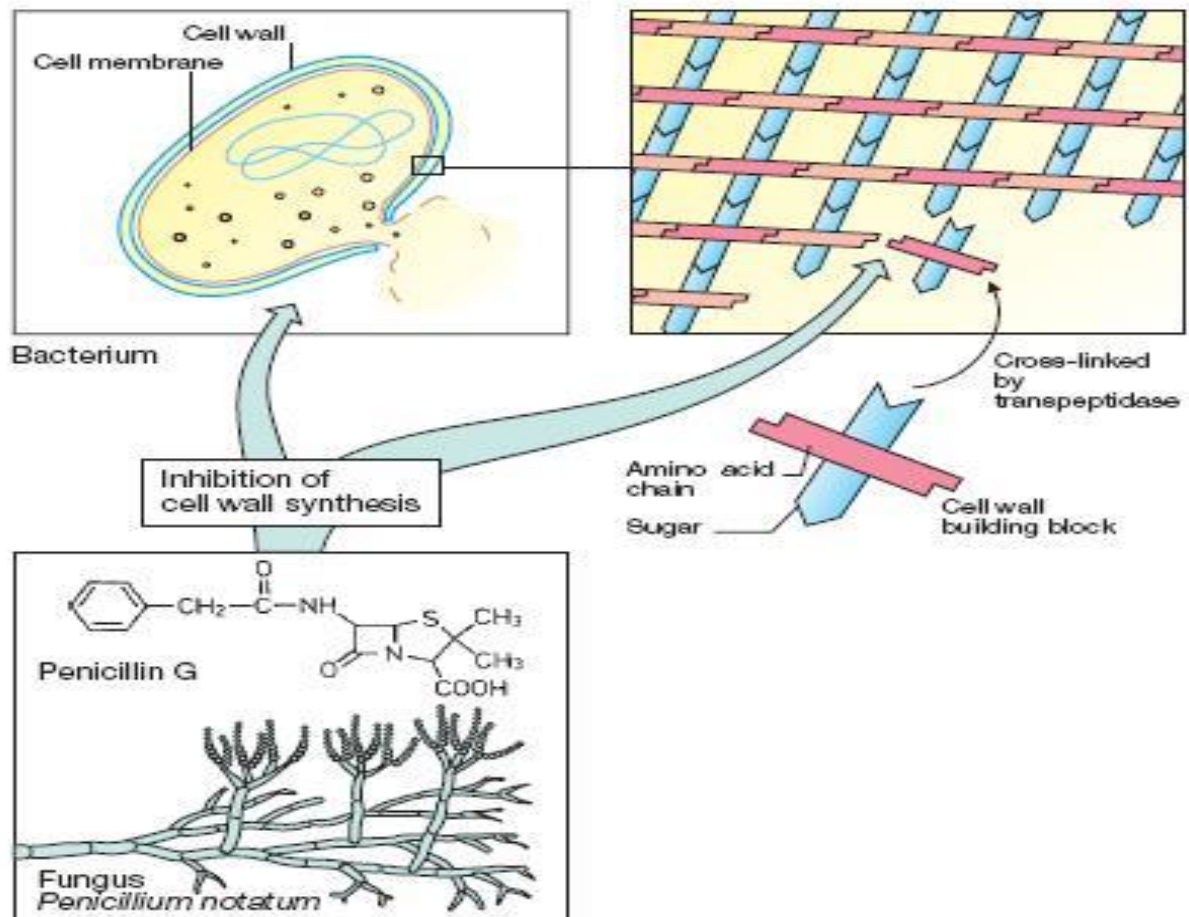
\*Inibição da transpeptidase e inibição da formação das ligações cruzadas

\*Penicilinas são semelhantes a D-alanil-D-alanina, funcionando como falso substrato e inibindo a enzima

\*Defeito na síntese da PC bacteriana

\*Formação de esferoblastos, lise e morte bacteriana

\*Transpeptidases são PBP: alvos dos beta-lactâmicos



\*Vários aminoácidos ligados por ligações peptídicas

\*Cadeias de aminoácidos lineares (azuis) que não mantêm uma estrutura estável com ligações cis e assim fazem ligações trans (rosa) em malha que assim estabiliza a parede celular → formação do peptidoglicano

\*O finalzinho da penicilina tem um D-alanil-D-alanina é muito parecida com o final do aminoácido que é justamente no local aonde a transpeptidase (faz as ligações trans) age para estabilizar a parede → reação de transpeptidação

\*A penicilina funciona como um falso substrato e assim não forma ligações trans na parede

\*A parede celular não se forma adequadamente

\*O momento em que a parede celular está se formando é quando as bactérias estão se reproduzindo é quando a penicilina age melhor → funciona melhor em uma infecção ativa e em reprodução que em infecção crônica

\*A parede celular já formada não é bem um bom local de ação

\*É bactericida pois se não formar parede celular há lise bacteriana

## Mecanismo de resistência bacteriana:

\*Redução da afinidade da PBP pela penicilina

\*As PBP de alto peso molecular: menor afinidade - Ex.: Streptococcus pneumoniae e S.aureus metilina resistente (penicilinas se tornam ineficazes nesses casos)

\*Incapacidade do antibióticos penetrar no local de ação → geralmente estreitamento no canal das porinas

\*Redução das porinas (G<sup>-</sup>)

\*Bombas de efluxo ativo → não é o principal mecanismo para as penicilinas, ele retira o antibiótico que entra

\*Betalactamases → produção de enzimas que quebram o anel que é justamente o local que faz o efeito, ou seja, perde o efeito

\*Principais são as de roxo

\*PBP = proteína de ligação de penicilina = proteína se liga a penicilina → se isso não ocorre não há afinidade pela transpeptidase e assim a parede é formada

\*Bombas de efluxo são mais importantes para os macrolídeos

## Penicilinas – Benzilpenicilinas:

\*Farmacodinâmica - Inibição da síntese de peptidoglicanos da parede celular

### Farmacocinética

\*Baixa absorção por via oral – inativada pelo HCl

\*Via IM, EV ou VO – risco de reação adversa

\*Praticamente isenta de metabolização

\*Excreção renal

\*Sensíveis a beta lactamases → bactérias que produzem isso a penicilina perde o efeito

\*Primeiras que foram descobertas

\*Penicilina V é a única benzilpenicilina via oral, mas a maioria das bactérias já está resistente

\*Boa, mas o paciente precisa estar no hospital (são via parenteral)

\*O espectro dela são basicamente cocos gram<sup>+</sup> (estafilo e strepto), mesmo que atuem em uma ou outra diferente

\*A maior parte das infecções de garganta são tratadas empiricamente, ou seja, ainda não há cultura

\*Regra geral: do umbigo para cima a maioria é gram<sup>+</sup> e do umbigo para baixo a maioria é gram<sup>-</sup>

## Benzilpenicilinas ou P. Naturais:

\*Ativos contra cocos gram-positivos e facilmente hidrolisados pelas penicilinases ou B-lactamases

### Penicilina cristalina ou aquosa

\*EV, meia-vida curta (30-40min), eliminada rapidamente (4h).

\*Não atravessa membrana, por isso não pode ser utilizada por via oral

\*Primeira opção para meningite bacteriana

## Penicilina G procaína

\*IM, associação com procaína retarda pico máximo e ↑níveis séricos e teciduais por 12h

\*Procaína também tem efeito anestésico

## Penicilina G benzatina

\*Única de depósito, pouco hidrossolúvel, exclusivamente IM. Níveis séricos permanecem por 15-30 dias

## Penicilina V

\*V.O, níveis séricos 2-5 x maiores que os das penicilinas G IM

## Usos Clínicos:

1. Pneumonia
2. Meningites → **Brasil: Penicilina C é primeira opção**
3. Endocardite estreptocócica
4. Erisipela
5. Sífilis
6. Gonorreia
7. Difteria
8. Febre Reumática

\*Primeira opção de PAC como primeira opção é penicilina ou penicilina + macrolídeo

\*Gonorreia pode tratar com penicilina, cefalosporina e também quinolona

\*Geralmente há uma hierarquia a ser seguida

| Antimicrobiano               | Via de ADM | Dose                    |                         | Intervalo (horas) | Dose e Intervalo Ajustado Conforme CC (mL/min) |         |                                 | Suplementar Após HD |
|------------------------------|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|------------------------------------------------|---------|---------------------------------|---------------------|
|                              |            | Criança                 | Adulto                  |                   | 90 a 50                                        | 50 a 10 | < 10                            |                     |
| Penicilina Cristalina Aquosa | IV         | 25mil a 400mil U/kg/dia | 1 a 4 milhões U         | 4 a 6             | DH                                             | DH      | 0,5 milhão a 2 milhões U 4 a 6h | 0,5 milhões U       |
| Penicilina G Procaína        | IM         | 25mil a 50mil U/kg/dia  | 400 mil a 4.8 milhões U | 12                | DH                                             | DH      | DH                              | -                   |
| Penicilina G Benzatina       | IM         | 50mil U/kg/dia          | 1,2 a 2,4 milhões U     | 3 semanas         | -                                              | -       | -                               | -                   |
| Penicilina V                 | VO         | 50 mg/kg/dia            | 0,5g                    | 6                 | DH                                             | DH      | DH                              | 0,25g               |

CC = Clearance de Creatinina, DH = Dose Habitual, g = gramas, HD = hemodiálise, h = horas, IM = Intramuscular, IV = intravenoso, kg = quilogramas, min = minutos, mg = miligramas, mL = mililitros, U = unidades, VO = Via Oral

# Aminopenicilinas:

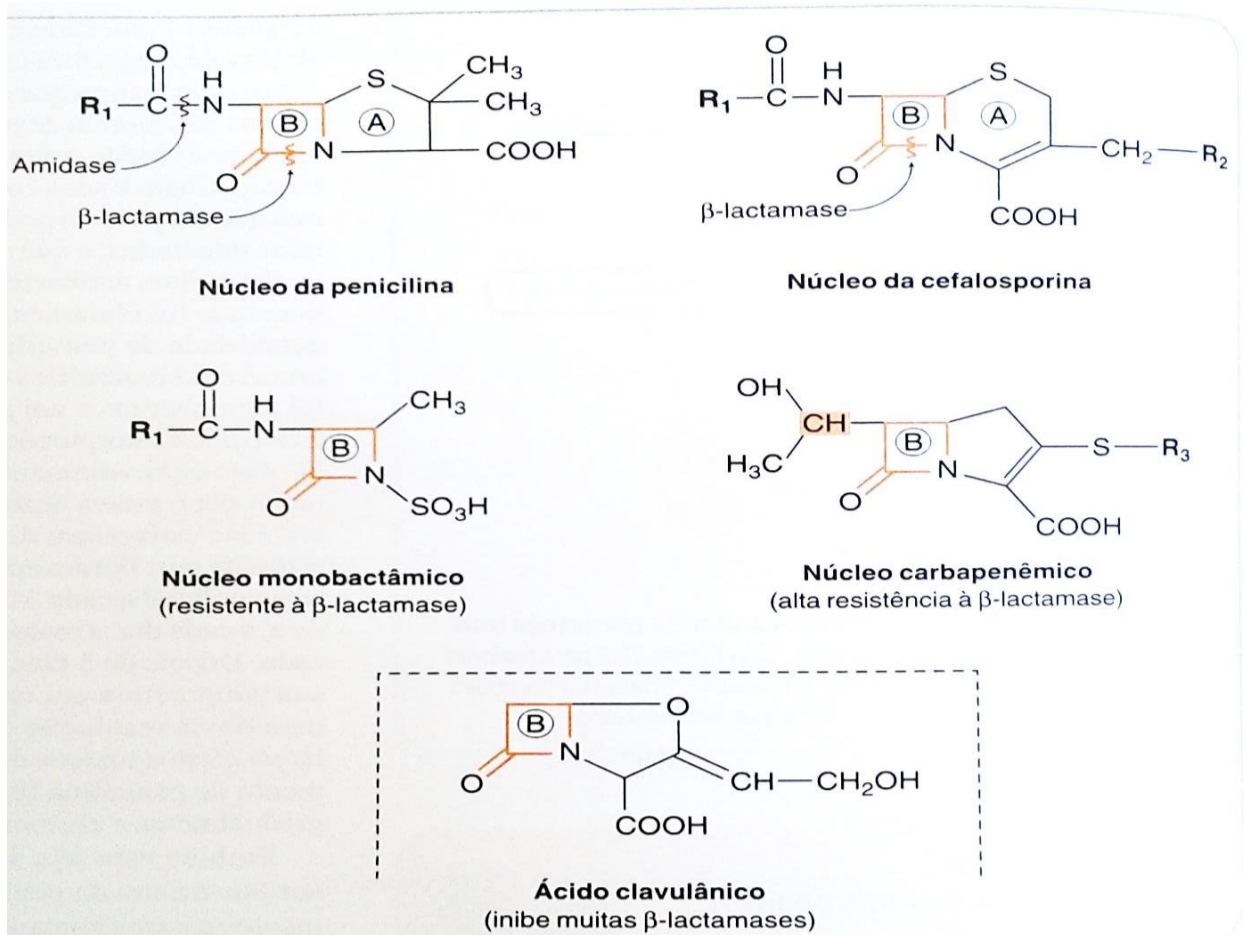
- \*Ampicilina e Amoxicilina
- \*Diferem na farmacocinética
- \*Melhor absorvida
- \*Não interage com alimento
- \*Posologia mais cômoda – eficácia no tratamento

## Espectro de ação

- \*Menos ativas que as Penicilinas G e V para gram-positivo e atuam em gram-negativo (cocos e bacilos)
- \*Infecções das vias respiratórias (*S.pneumoniae* e *pyogenes*), Infecções do trato urinário (*E.coli*), Meningite (*N.meningitidis*), Infecção por *Salmonella*
- \*Sensível à beta-lactamase
- \*Inserção do nitrogênio na substância química
- \*Espectro melhor que a anterior
- \*Melhor via de administração (via oral)
- \*Para os gram + as benzilpenicilinas são melhores que as aminopenicilinas
- \*Não conseguiram criar uma penicilina resistentes a beta lactamase
- \*Amoxicilina é o antibiótico mais prescrito ambulatorialmente no mundo
- \*Amoxicilina de 500mg a posologia é de 8 em 8 hrs (SUS) → melhor posologia e não interação com alimento
- \*Ampicilina tem posologia de 6 em 6 horas
- \*Ampicilina diminui o efeito na presença de medicamentos → dificulta a administração e adesão do paciente (tem que ficar sem comer 2 horas antes e 2 horas depois)
- \*Ampicilina já existe por via parenteral que não tem interação medicamentosa

| Antimicrobiano | Via de ADM | Dose                |              | Intervalo (horas) | Dose e Intervalo Ajustado Conforme CC (mL/min) |         |             | Suplementar Após HD |
|----------------|------------|---------------------|--------------|-------------------|------------------------------------------------|---------|-------------|---------------------|
|                |            | Criança             | Adulto       |                   | 90 a 50                                        | 50 a 10 | < 10        |                     |
| Ampicilina     | VO         | 12,5 a 50 mg/kg/dia | 0,25 a 2,0 g | 6                 | DH                                             | DH 8h   | DH 12h      | -                   |
|                | IV         | 50 a 200 mg/kg/dia  | 1,0 a 2,0 g  | 4 a 6             | DH 6h                                          | DH 8h   | DH 12h      | 0,5g                |
| Amoxicilina    | VO         | 20 a 40 mg/kg/dia   | 0,25 a 1,0 g | 8                 | DH                                             | DH 12h  | DH 12 a 24h | 0,25g               |

CC = Clearance de Creatinina, DH = Dose Habitual, g = gramas, HD = hemodiálise, h = horas, IM = Intramuscular, IV = intravenoso, kg = quilogramas, min = minutos, mg = miligramas, mL = mililitros, U = unidades, VO = Via Oral



\*No ácido clavulânico os substituintes são diferentes, mas o anel está presente

\*A atividade do ácido clavulânico bactericida é mínima

\*Geralmente se associa amoxicilina com clavulanato

\*Objetivo: associar a uma penicilina que é sensível a beta lactamase, assim o clavulanato que tem um pouco mais de afinidade e chega primeiro a beta lactamase reconhece o anel e degrada o clavulanato e a carga de enzima baixa, e logo após chega o antibiótico enquanto a carga de enzima está baixa, ou seja, assim há ação

\*Clavulanato é chamado inibidor suicida → entra para ser destruído e baixar a carga enzimática

## Principais classes:

### Penicilina resistente à beta-lactamase

\*Oxacilina

\*Dicloxacilina

\*Meticilina

\*Ticarcilina

\*Piperacilina → muito utilizado com o tazobactam (tarzocin) no hospital → espectro bom para gram –

\*São sensíveis ao HCl

## Inibidores de beta-lactamase

\*Sulbactam → normalmente associado a ampicilina, é chamado de unasyn

\*Tazobactam → geralmente associada ao piperacilina, é chamado de tazocin

\*Ácido Clavulânico ou clavulanato de potássio

## Penicilinas de amplo espectro:

\*↑cobertura contra bacilos gram –, principalmente *Pseudomonas aeruginosa* (são drogas de escolha)

\*Usadas também para outras bactérias aeróbias gram – (*Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Acinetobacter*, *E.coli*) que sejam resistentes às outras penicilinas e às cefalosporinas

\*Monoterapia NÃO é aconselhável (rápida resistência)

\*Ticarcilina: infecções por *P. aeruginosa*, se cepas resistentes, associar aminoglicosídeo.

\*Piperacilina é a penicilina com maior atividade contra pseudomonas

\*São “antibióticos de reserva” devido ao espectro para não selecionar bactérias resistentes

\*Aminoglicosídeos são muito bom para gram –

| Fármaco                                            | Usos terapêuticos                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amoxicilina / Ac. Clavulânico</b><br>(Clavulin) | Excelente atividade contra: <u><i>S. aureus</i></u> e anaeróbios produtores de $\beta$ -lactamases.<br>Ativo contra <u><i>H. influenzae</i></u> e <u><i>M. catarrhalis</i></u> produtoras de $\beta$ -lactamases.          |
| <b>Ticarcilina / Ac. Clavulânico</b><br>(Timentin) | Indicada em infecções graves causadas por <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <u><i>P. Aeruginosa</i></u> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Providencia spp.</i> , <i>S.aureus</i> oxacilina sensível |
| <b>Ampicilina / Sulbactam</b><br>(Unasyn)          | Ativa contra cepas produtoras de $\beta$ -lactamases incluindo <i>S.aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E.coli</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Providencia spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> e anaeróbios.               |
| <b>Piperacilina / Tazobactam</b><br>(Tazocin)      | Ativa contra todas as cepas de <i>S.aureus</i> oxacilina sensível, estreptococos e enterococos. Anaeróbios (maior espectro)                                                                                                |

| Antimicrobiano                  | Via de ADM | Dose                |              | Intervalo (horas) | Dose e Intervalo Ajustado Conforme CC (mL/min) |            |             | Suplementar Após HD |
|---------------------------------|------------|---------------------|--------------|-------------------|------------------------------------------------|------------|-------------|---------------------|
|                                 |            | Criança             | Adulto       |                   | 90 a 50                                        | 50 a 10    | < 10        |                     |
| Amoxicilina / Ácido Clavulânico | VO         | 45 a 90 mg/kg/dia   | 0,25 a 1,0 g | 8                 | DH                                             | DH 12h     | DH 12 a 24h | 0,25 a 0,5 g        |
| Ticarcilina / Ácido Clavulânico | IV         | 300 mg/kg/dia       | 3,1 g        | 4 a 8             | DH                                             | DH 6 a 8h  | 2 g 12h     | 3,1 g               |
| Ampicilina / Sulbactam          | IV         | 100 a 300 mg/kg/dia | 1,5 a 3,0 g  | 6                 | DH                                             | DH 8 a 12h | DH 24h      | ---                 |
| Piperacilina / Tazobactam       | IV         | 100 a 300 mg/kg/dia | 4,5 g        | 6 a 8             | DH                                             | 3 g 6 a 8h | 3 g 8h      | 1 g                 |

CC = Clearance de Creatinina, DH = Dose Habitual, g = gramas, HD = hemodiálise, h = horas, IM = Intramuscular, IV = intravenoso, kg = quilogramas, min = minutos, mg = miligramas, mL = mililitros, U = unidades, VO = Via Oral

## Indicações clínicas:

### Pneumonias

\*Agente mais frequente: S.pneumoniae

\*Penicilinas permanecem como opção

### Meningites bacterianas

\*N.meningitides, S.pneumoniae, H.influenzae.

\*Penicilina cristalina em altas doses

\*MRSA = estafilococo resistente a meticilina que é penicilina de amplo espectro (é resistente a todas as penicilinas) → pula para vancomicina (glicopeptídeo) que é endovenoso e hospitalar → ultima tentativa de estafilococo resistente

### Otites e Sinusites

\*< 5 anos: H.influenzae e S.pneumoniae

\*Opção: aminopenicilina, geralmente em combinação com ác. Clavulânico

\*Em processos crônicos: cultura é importante

### Faringites

\*Penicilinas G e V ou aminopenicilinas

### Infecções cutâneas

\*A maioria: Estreptococo, especialmente infecções superficiais

\*Estafilococo, infecções cutâneas mais profundas, em diabéticos e as da região de face pós-trauma: usar penicilinas resistentes às penicilinases (oxacilina)

\*O espectro de ação da cefalexina é bem parecido com a de penicilinas

## Infecções do Aparelho Reprodutor

\*N.gonorrhoeae é altamente sensível às penicilinas naturais: P. Cristalina → **embora seja a primeira opção, geralmente não se faz porque ocupa um leito e pode ser tratada em casa**

\*Sífilis - 1ª escolha: P. Benzatina ou formas complicadas P. Cristalina EV

## Endocardite Bacteriana

\*Pode ser utilizado como profilaxia ou como tratamento após a patologia

\*No pré implante dentário é dado 4 comprimidos (2 gramas) 1 hora antes do procedimento

\*Nas subagudas com lesão valvar prévia: S. viridans e Enterococcus spp., que são sensíveis à P. Cristalina

\*Agudas adquiridas na comunidade: S.aureus, tratar com Oxacilina

## Profilaxia

\*Febre reumática: P. Benzatina mensal

\*Endocardite: em portadores de próteses cardíacas, ortopédicas ou neurológicas, quando submetidos a procedimentos que ocasionam bacteremia (tto odontológico, endoscopias etc) pode ser feita com amoxicilina 2g VO, 1h antes do procedimento

## Efeitos adversos e Interações – Penicilinas:

\*Hipersensibilidade

\*Modificação da microbiota intestinal

\*Anticoncepcional oral pode reduzir o efeito, **somente se foi o oral → o objetivo do anticoncepcional é impedir a ovulação mantendo o nível de hormônio alto → parte do hormônio do ACO está ativo e parte está inativo, principalmente quando são hormônios combinados para impedir interação → são ativados pelas bactérias para que entrem no intestino o que pode ser prejudicado e assim o nível hormonal baixar e haver a ovulação → no caso de prescrever tem que avisar para o paciente e assim não parar o ACO, mas sim utilizar preservativo durante o tempo de tratamento de antibiótico + 7 dias após a parada (tempo para que as bactérias retornem e assim o ACO volte a ter efeito)**

\*Erupções cutâneas

\*Pode ser usada em gestantes → **penicilinas e cefalosporinas são umas das primeiras opções**

\*Desregulação da microbiota intestinal → pode causar diarreia

\*Se associar a clavulanato pode piorar ainda mais a diarreia

\*É uma das que mais altera a microbiota intestinal

\*Alérgico a antibiótico 99% são alérgicos a penicilinas → sempre diferenciar alergia de intolerância

\*Alergia a algo impede a utilização de qualquer substância parecida, pois pode haver reação alérgica

## Cefalosporinas:

\*Menos sensíveis às betas lactamases

\*São antimicrobianos  $\beta$ -Lactâmicos de amplo espectro.

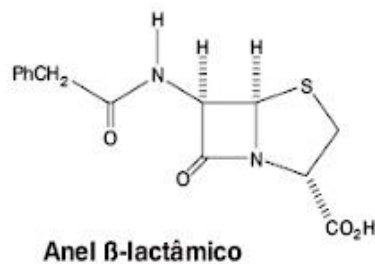
\*Assemelham-se às penicilinas, mas com características de serem resistentes às  $\beta$ -lactamases e ativos contra gram + e gram -, além de serem mais estáveis

\*Mecanismo de ação idêntico ao das penicilinas

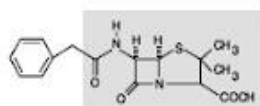
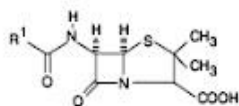
\*Também possuem o anel beta lactâmico

\*Possuem 4 classes ou gerações bem definidas → 1ª e 2ª por via oral, 3ª por via intramuscular e 4ª por via endovenosa

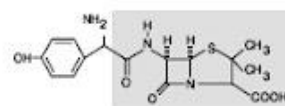
\*Já se existe uma 5, mas é inicial



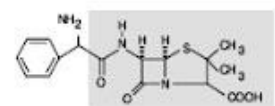
### Penicilina



Benzilpenicilina

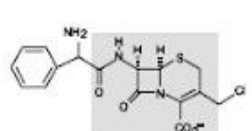
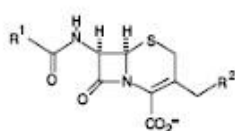


Amoxicilina

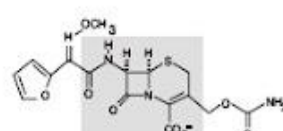


Ampicilina

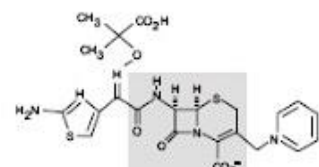
### Cefalosporina



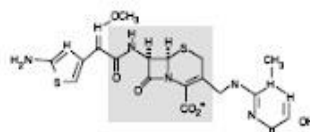
Cefaclor



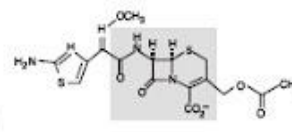
Cefuroxima



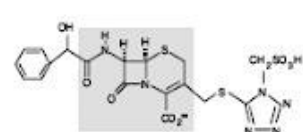
Cefazidima



Ceftriaxona



Cefotaxima



Cefonidida

Figura 1 - Estrutura do anel beta-lactâmico e antibióticos que contêm este anel em sua estrutura<sup>38</sup>

\*Muda os substituintes

\*Substituintes com mais carbonos

G+ → G- ao decorrer das gerações

\*Primeiras gerações são mais gram positivos e as gerações seguintes mantêm os gram positivos e passam a pegar gram negativos

\*1ª geração é a melhor para gram positivos mesmo que as seguintes somem espectro

## **1ª geração**

\* Cefalexina; Cefadroxila; Cefazolina; Cefalotina

\*Estreptococos; Staphylococcus aureus

\*Via oral

## **2ª geração**

\*Cefaclor; Cefuroxima

\*E.coli; Klebsiella, Proteus, Haemophilus influenza

\*Via Oral

\*Muito utilizado para infecção urinária e diarreia em criança

## **3ª geração**

\*Ceftriaxona; Cefotaxima

\*Enterobacteriaceae; Neisseria gonorrhoeae; Serratia

\*Intramuscular

## **4ª geração**

\*Cefepime

\*Espectro ampliado, maior estabilidade à hidrólise por beta-lactamase

\*Úteis para tratamento empírico de infecções graves em pacientes hospitalizados

\*Pseudomonas

\*Endovenosa

\*Normalmente utiliza pelo espectro ampliado empiricamente e pede cultura

\*Pode ser utilizado sozinho ou em associação

## **Cefalosporinas de 1ª Geração:**

\*Cefalotina, Cefalexina, Cefazolina e Cefadroxila

\*São muito ativas contra cocos gram +

\*Podem ser usadas na gestação

\*Probenicida: pode aumentar os níveis de cefalosporinas

\*Não têm atividade contra H. influenzae e não agem contra estafilococos resistentes à oxacilina, pneumococos resistentes à penicilina, Enterococcus ssp. e anaeróbios

\*Tem uma meia vida baixa, posologia maior

\*Probenecida compete com o lugar no rim onde as cefalosporinas e penicilinas são excretadas → como o sítio está ocupado há uma reabsorção das cefalosporinas o que aumenta a meia vida

\*São apropriadas no tratamento de infecções por S. aureus sensíveis à oxacilina e estreptococos

\*Infecções de pele, partes moles, faringite estreptocócica

\*Infecções do trato urinário não complicadas

\*Profilaxia de várias cirurgias

\*Atividade limitada contra bacilos gram-negativos

\*Não atravessam barreira hematoencefálica

|                                 | Via de adm. | Dose             |            | Intervalo |
|---------------------------------|-------------|------------------|------------|-----------|
|                                 |             | Criança          | Adulto     |           |
| <b>Cefalotina</b><br>(Keflin)   | EV          | 80-160 mg/Kg/dia | 0,5-2,0 g  | 4-6h      |
| <b>Cefazolina</b><br>(Kefazol)  | EV / IM     | 25-100 mg/Kg/dia | 0,5-1,5 g  | 6-8h      |
| <b>Cefalexina</b><br>(Keflex)   | VO          | 25-100 mg/Kg/dia | 0,25-1,0 g | 6h        |
| <b>Cefadroxila</b><br>(Cefamox) | VO          | 30 mg/Kg/dia     | 0,5-1,0g   | 12h       |

## Cefalosporinas de 2ª Geração:

\*Cefaclor, Cefotaxima, Cefoxitina e Cefuroxima

\*Maior cobertura sobre G –

\*Apresentam uma maior atividade contra H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria meningitidis e N. Gonorrhoeae

\*NÃO têm atividade contra Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, Enterobacter, Providencia e B. fragilis

\*Pseudomonas geralmente são adquiridas em ambiente hospitalar e assim aumenta ainda mais a chance de resistência

\*Útil no tratamento de infecções respiratórias comunitárias sem agente etiológico identificado

\*Efetivas nas meningites por H. influenzae, N. meningitidis e S. pneumoniae. (Atravessam BHE – Cefuroxima)

\*Eficaz em infecções intra-abdominais; pélvicas e ginecológicas; infecções do pé-diabético.

\*Profilaxia de cirurgias colorretais e úlcera de decúbito infectada → cefuroxima 1g antes da cirurgia

|                                | Via de adm. | Dose                |             | Intervalo |
|--------------------------------|-------------|---------------------|-------------|-----------|
|                                |             | Criança             | Adulto      |           |
| <b>Cefoxitina</b><br>(Mefoxin) | EV/<br>IM   | 60-80<br>mg/Kg/dia  | 1-2 g       | 6-8h      |
| <b>Cefuroxima</b><br>(Zinacef) | VO          | 0,125-0,5g          | 0,125-0,5 g | 12h       |
|                                | EV /<br>IM  | 50-100<br>mg/Kg/dia | 0,75-1,5g   | 8h        |
| <b>Cefaclor</b><br>(Ceclor)    | VO          | 20-40<br>mg/Kg/dia  | 0,25-0,5 g  | 8h        |

## Cefalosporinas de 3ª Geração:

\*Cefotaxima, Ceftriaxona e Ceftazidima.

\*São mais potentes contra bacilos gram negativos facultativos

\*Têm atividade antimicrobiana superior contra S. pneumoniae, S. pyogenes e outros estreptococos

\*Penetram no líquido em concentrações satisfatórias

\*Meningites por H. influenzae, S. pneumoniae e N. Meningitidis e P. Aeruginosa

\*Gonorréia (Cepas resistentes as Penicilinas)

\*Gonorreia pode ser tratada com penicilina, cefalosporina ou até quinolonas

|                                 | Via de adm. | Dose                |          | Intervalo |
|---------------------------------|-------------|---------------------|----------|-----------|
|                                 |             | Criança             | Adulto   |           |
| <b>Cefotaxima</b><br>(Clarofam) | IM /<br>EV  | 50-200<br>mg/Kg/dia | 0,5-2,0g | 4-8h      |
| <b>Ceftriaxona</b><br>(Rocefin) | IM /<br>EV  | 50-100<br>mg/Kg/dia | 1-2 g    | 12-24h    |
| <b>Ceftazidima</b><br>(Fortaz)  | IM /<br>EV  | 100<br>mg/Kg/dia    | 0,5-2,0g | 8h        |

## Cefalosporinas de 4ª Geração:

\*Cefepime

\*Conservam a ação sobre bactérias gram –, incluindo atividade antipseudomonas

\*Apresentam atividade contra cocos gram +, especialmente estafilococos sensíveis à oxacilina

\*São resistentes às β-lactamases e pouco indutoras da sua produção

\*Cefalosporina de espectro expandido

\*Tratamento de infecções por patógenos sensíveis em ITU não complicadas → podem ser recorridos a quinolonas

\*Tratamento empírico dos pacientes neutropênicos febris

\*Indicadas em pneumonias hospitalares, infecções do trato urinário graves e meningites por bacilos gram –

\*Infecções Enterobacter e Pseudomonas

|                             | Via de adm. | Dose                |          | Intervalo |
|-----------------------------|-------------|---------------------|----------|-----------|
|                             |             | Criança             | Adulto   |           |
| <b>Cefepima</b><br>(Maxcef) | EV          | 50-100<br>mg/Kg/dia | 0,5-2,0g | 8-12h     |

## Efeitos adversos:

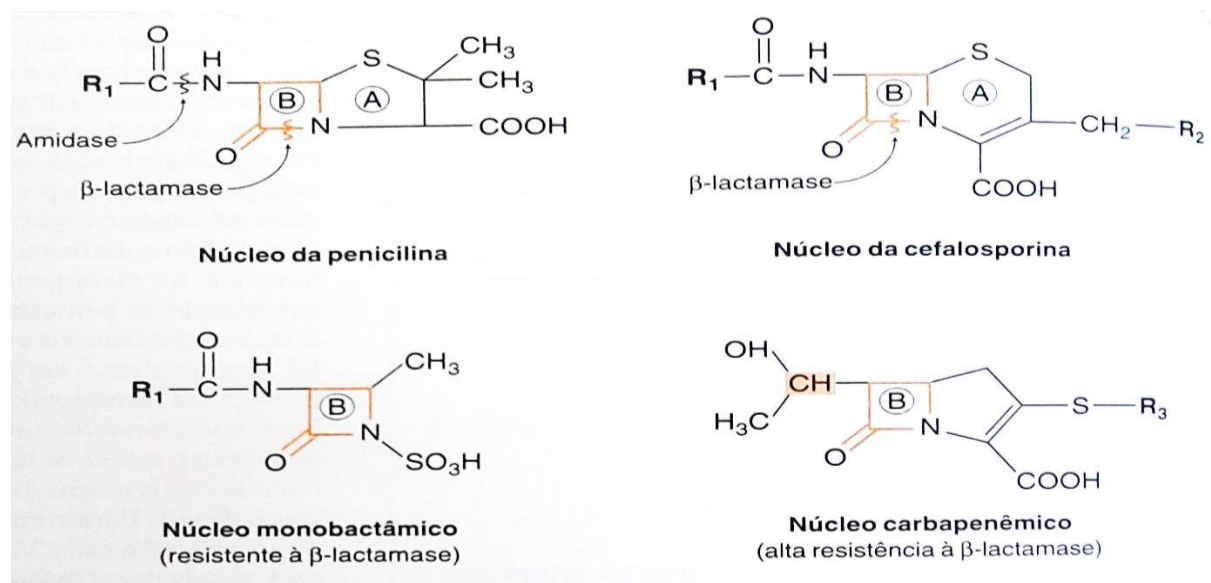
\*Hipersensibilidade (Anafilaxia, febre, erupções cutâneas)

\*Reação Cruzada: Alérgicos à Penicilinas não devem receber cefalosporinas → **estrutura química é muito parecida → estudos dizem que se o paciente tem hipersensibilidade do tipo I mediada por IgE obrigatoriamente ele também tem a cefalosporina, mas se for do tipo 2, 3 ou 4 ele não tem alergia a cefalosporina, mas como não há como fazer uma comprovação imediata na clínica do tipo, deve ser evitado utilizar, somente após o teste alérgico e se realmente houver necessidade de utilizar**

\*Dor local após aplicação IM

\*Mal-estar epigástrico após uso VO

## Carbapenems:



- \*Todos são de uso hospitalar
- \*São de amplo espectro
- \*Geralmente protocolo de sepse
- \*Leucocitose alta com risco de septicemia até que saia cultura
- \*Monobactâmicos e carbapenêmicos há mudança nos substituintes e assim a beta lactamase não consegue abrir o anel
- \*Amplo espectro - Gram (+) e (-) aeróbio e anaeróbio
- \*Imipenem
- \*Cilastatina: associado diminui a resistência
- \*Tem uma enzima no rim que degrada o imipenem → diminui meia vida → associado a cilastatina inibe a enzima no rim e assim o imipenem não é destruído e consegue ficar no tempo que necessita para efeito terapêutico
- \*Meropenem e Ertapenem
- \*Efeitos Adversos - TGI e neurotoxicidade em altas concentrações plasmáticas
- \*Meropenem e ertapenem são mais utilizados → não tem os problemas de degradação renal
- \*Sempre pesar em pacientes que já tem problema neurológico
- \*Neurotoxicidade = muito tempo de uso e alta dose, geralmente dá para controlar
- \*A melhor resistência é em relação a beta lactamase já que esse é resistente, se for outro tipo de resistência, como por exemplo a relacionada a PBP provavelmente também não será bom
- \*Paciente em uso de meropenem geralmente não se utiliza somente esse, adiciona-se antibióticos mais específicos para certos tipos, um para gram -, um para gram +, um para anaeróbio, ou seja, se faz uma associação para tratar diversos tipos de bactérias → meropenem + vancomicina → amplo espectro geralmente não é tão potente quanto um espectro fechado para aquele tipo de bactéria

## Usos Clínicos:

- \*Infecções causadas por microrganismos resistentes a outros fármacos disponíveis
- \*Infecções mistas por aeróbios e anaeróbios
- \*Ativos contra cepas de pneumococos altamente resistentes a penicilina
- \*Escolha para Enterobacter, pois é resistente a betalactamase produzida por esta cepa
- \*Tentar diversos antibióticos antes que não resolveram e ainda não há cultura para tratamento específico

## Monobactâmicos:

- \*Aztreonam
- \*Meia vida: 2h (IV)

\*Espectro específico

\*Bastonetes aeróbicos Gram (-): Pseudomonas, Neisseria, Haemophilus

\*Pacientes alérgicos as Penicilinas toleram o Aztreonam → não tem reação cruzada → o anel betalactâmico é parecido mas o núcleo que está em volta é diferente, isso minimiza o risco dessa reação cruzada ocorrer

\*Efeitos Adversos = TGI + Sem risco de reação cruzada

# Glicopeptídeos

\*Tem o mesmo mecanismo de ação

\*Atuam na parede celular

## Vancomicina:

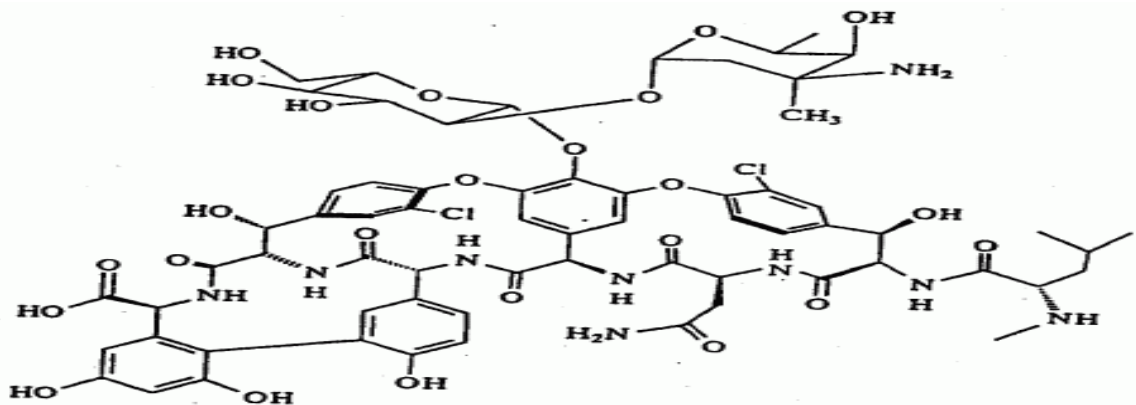
\*Produzido pela Streptococcus orientalis → atualmente é produzido sinteticamente por já se saber a estrutura química

\*Ativa contra Gram +: estafilococos

\*Inibe a síntese da PC bacteriana ao se ligar na extremidade D-Ala-D-Alanina do peptideoglicano em crescimento, impedindo o alongamento e as ligações cruzadas.

\*Mecanismo de resistência: modificação da D-alanil-D-alanina (cocos G+: Estafilococos) → muda o aminoácido que faz a ligação cruzada, ou seja, o alvo da transpeptidase não é esse

\*Não é integrada a mesma classe, pois não possui o anel beta lactâmico, embora o mecanismo de ação seja igual



## Espectro de ação

\*Gram +

\*Estafilococos resistentes a metilicina e nafcilina (penicilinas de amplo espectro)

\*Produtores de betalactamases

\*Gonococos e anaeróbios

## Usos Clínicos

\*Sepse

\*Endocardite por Estafilococos resistentes a meticilina (MRSA)

\*Infecções estafilocócicas resistentes aos betalactâmicos

\*Enterocolite (Clostridium difficile)

\*Alérgicos à penicilina ou em infecções por Enterococcus e Pneumococcus resistentes às penicilinas.

\*Quando associada à gentamicina (aminoglicosídeo que entra por porina e em associação aumenta a entrada pelas porinas), tem boa atividade contra Enterococcus, devido ao sinergismo de ação entre estes antimicrobianos

\*Clindamicina tem como um dos principais efeitos adversos a colite pseudomembranosa → descompensação da imunidade e o clostridium difficile se prolifera e gera uma inflamação no cólon → colite → o tratamento seria vancomicina (gram +, gram – e anaeróbios) e metronidazol (gram -) → ambos por via oral

\*Geralmente vancomicina é utilizado por via parenteral (endovenosa)

## Efeitos Colaterais

\*Flebite

\*Calafrios e febre

\*Nefrotoxicidade sempre ficar medindo a ureia e creatinina do paciente

\*“Síndrome do Homem do pescoço vermelho” → Liberação de histamina na região do pescoço, quanto mais rápida é administrada, mais rápido causa a estimulação do sistema imunológico

\*Uma das vias para evitar isso é administrar de forma lenta

## Teicoplanina:

\*Semelhante à vancomicina

\*Espectro de ação e mecanismo de ação

\*Meia-vida prolongada: 45-70 h

\*Difere da vancomicina por apresentar farmacocinética mais favorável, com meia-vida sérica mais longa, permitindo administração em dose única diária

\*É menos tóxica que a vancomicina, podendo ser administrada por via intramuscular

\*Muito parecida com a vancomicina mas tem uma meia vida melhor

\*Menos nefrotóxica

\*É intramuscular

\*É muito mais cara e não é padronizada pelos hospitais

## Bacitracina:

\*Mistura peptídica cíclica obtida pela cepa de Bacillus subtilis, 1943

\*Inibe a formação da PC bacteriana ao interferir na desfosforilação no ciclo do transportador lipídico que transfere subunidades da parede celular em crescimento

\*Nefrotóxica por via sistêmica (Uso local)

\*Usos clínicos: lesões de pele superficiais, feridas ou mucosas

\*É de uso local justamente para evitar a nefrotoxicidade exagerada que esse fármaco possui (maior que a vancomicina)

# Meet Pablo.

**Quadro 5.** Tratamento antibiótico empírico para pneumonia adquirida na comunidade.

| Tratamento de pacientes ambulatoriais                                                                                                                                                                             | Duração, dias |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Sem comorbidades, sem uso recente de antibióticos, sem fator de risco para resistência, sem contraindicação ou história de alergia a essas drogas                                                                 |               |
| Amoxicilina ou amoxicilina + ácido clavulânico ou macrolídeos: azitromicina ou claritromicina                                                                                                                     | 7<br>3-5<br>7 |
| Com fatores de risco, doença mais grave, uso recente de antibióticos                                                                                                                                              |               |
| β-lactâmico + macrolídeo                                                                                                                                                                                          | 5-7           |
| Em caso de alergia a β-lactâmicos/macrolídeos                                                                                                                                                                     |               |
| Moxifloxacino ou levofloxacino ou gemifloxacino                                                                                                                                                                   | 5-7           |
| Tratamento de pacientes internados em enfermaria                                                                                                                                                                  |               |
| Cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) ou ampicilina/sulbactam + um macrolídeo (azitromicina ou claritromicina) ou                                                                        | 7-10          |
| Cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) ou amoxicilina + ácido clavulânico ou                                                                                                              | 7-10          |
| Levofloxacino ou moxifloxacino ou gemifloxacino em monoterapia                                                                                                                                                    | 5-7           |
| Tratamento de pacientes internados em UTI                                                                                                                                                                         |               |
| Cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) ou ampicilina/sulbactam + um macrolídeo (azitromicina ou claritromicina) ou                                                                        | 7-14          |
| Cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) + quinolona respiratória                                                                                                                           |               |
| Terapia alvo-específica                                                                                                                                                                                           |               |
| Pneumococo resistente à penicilina                                                                                                                                                                                |               |
| Não grave: β-lactâmico em alta dose (amoxicilina 3 g/dia ou amoxicilina + ácido clavulânico 4 g/dia; alternativas: ceftriaxona, cefotaxima, cefepima ou ceftarolina) + macrolídeo ou fluoroquinolona respiratória | 5-7           |
| Grave: ceftriaxona, cefotaxima, cefepima ou ceftarolina                                                                                                                                                           | 7-10          |
| <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina: adquirida na comunidade                                                                                                                                     |               |
| Clindamicina ou linezolida ou vancomicina                                                                                                                                                                         | 7-21          |
| <i>S. aureus</i> resistente a meticilina                                                                                                                                                                          |               |
| Linezolida ou vancomicina                                                                                                                                                                                         | 7-21          |
| Enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro estendido                                                                                                                                                 |               |
| Ertapenem                                                                                                                                                                                                         | 7-14          |
| <i>Pseudomonas</i> spp.                                                                                                                                                                                           |               |
| Fluoroquinolonas antipseudomonas, piperacilina/tazobactam, meropenem, polimixina B (monoterapia ou terapia combinada)                                                                                             | 10-14         |
| Pacientes com suspeita de pneumonia aspirativa                                                                                                                                                                    |               |
| Pneumonia aspirativa: quinolonas ou cefalosporina de 3ª geração                                                                                                                                                   | 7-10          |
| Aspiração de conteúdo gástrico, pneumonia necrosante, abscesso pulmonar ou doença periodontal grave:                                                                                                              |               |
| β-lactâmico + inibidor de betalactamase, piperacilina-tazobactam, clindamicina ou moxifloxacina                                                                                                                   | 7-21          |