



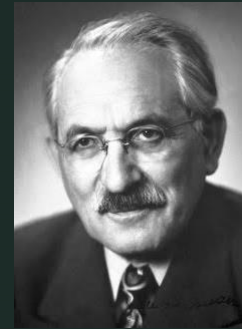
Universidade de Brasília - UnB  
Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária

# FARMACOLOGIA DOS ANTIMICROBIANOS

**Oficina PAN-BR AGRO. Oficina sobre o Alinhamento de Diretrizes para  
Elaboração de Protocolos de Uso Racional de Antimicrobianos em  
Animais.** Escola Nacional de Gestão Agropecuária – ENAGRO, Brasília, 30-31  
de Outubro de 2019.

# CONCEITO DE ANTIBIÓTICO

*Antibiótico:* “Substância elaborada por seres vivos, geralmente microscópicos, capazes de agir como tóxicos seletivos, em pequenas concentrações, sobre os microorganismos” (Walksman, 1942).

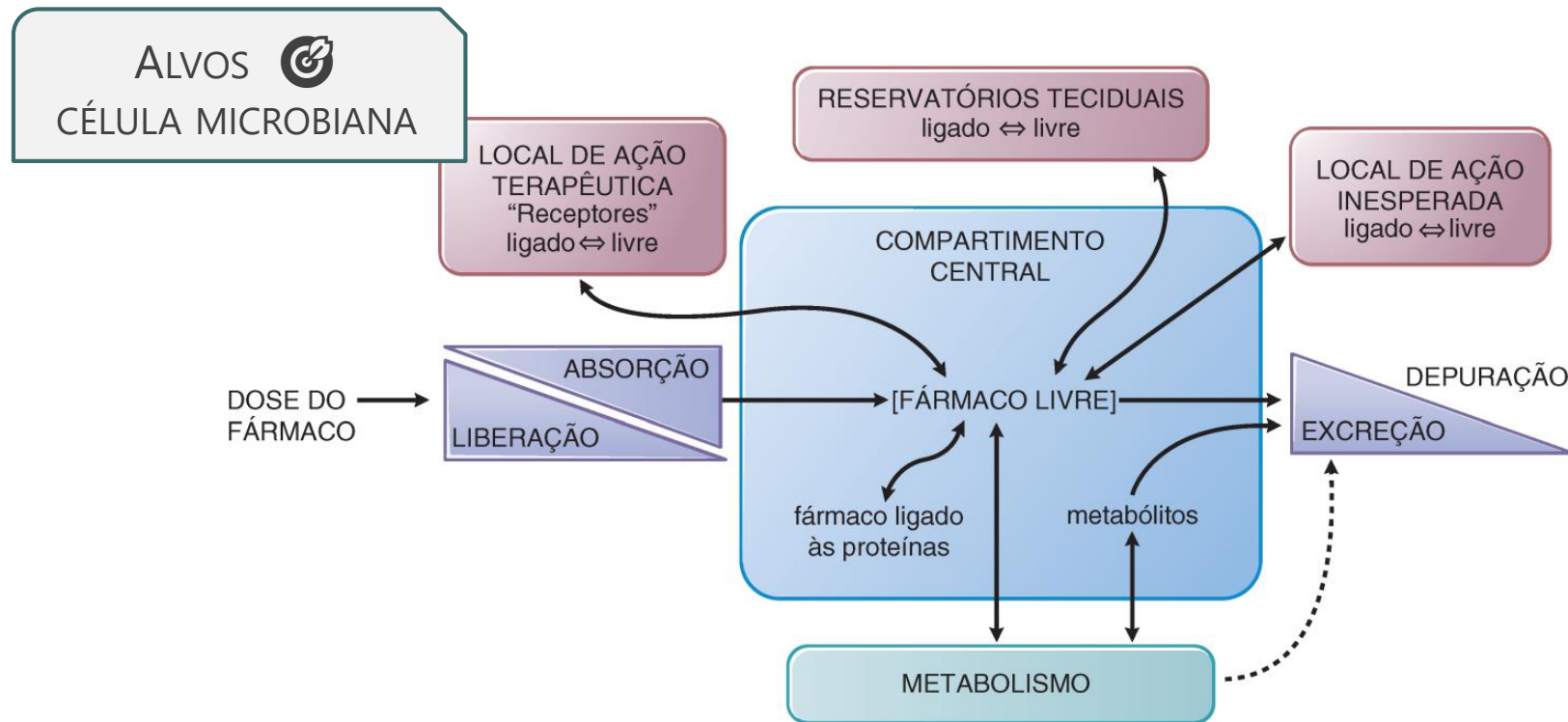


*Antimicrobianos* são compostos químicos que matam ou inibem o crescimento de microorganismos.

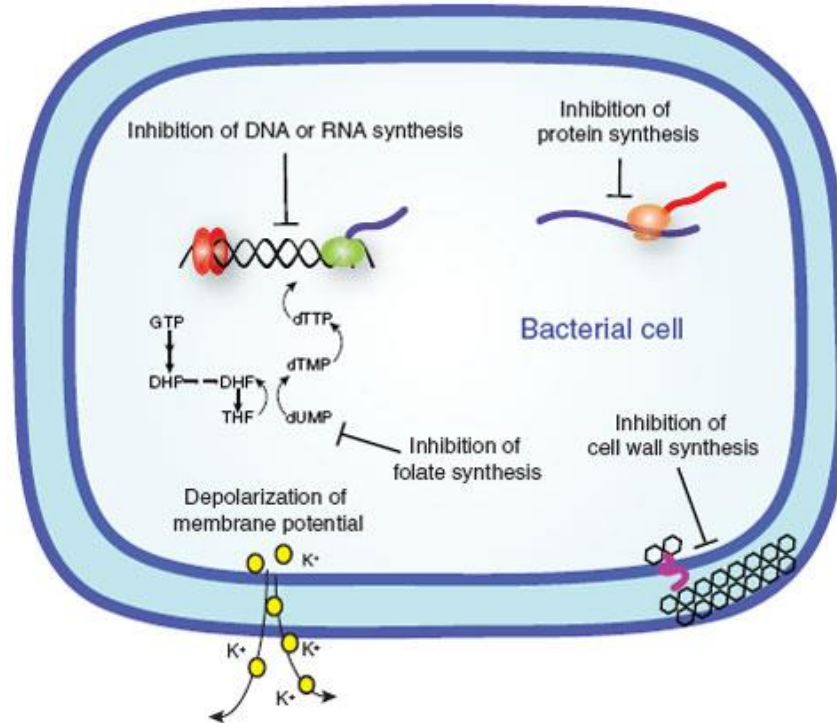
\* Antibiótico como sinônimo de antimicrobiano.

Guardabassi, Luca. Guia de Antimicrobianos em Veterinária. Guia de antimicrobianos em veterinária Luca Guardabassi, Lars B. Jensen, Hilde Kruse. Artmed 2010.

# FARMACOLOGIA GERAL - ANTIMICROBIANOS



# COMO ATUAM OS ANTIBIÓTICOS?



Antibióticos podem atuar de diferentes maneiras:

- Inibindo a síntese da parede celular (beta-lactâmicos);
- Inibindo a síntese de proteínas (ex. aminoglicosídeos);
- Inibindo a síntese de DNA ou RNA (ex. quinolonas);
- Inibindo a síntese do folato (sulfas);
- Despolarizando a membrana (daptomicina).

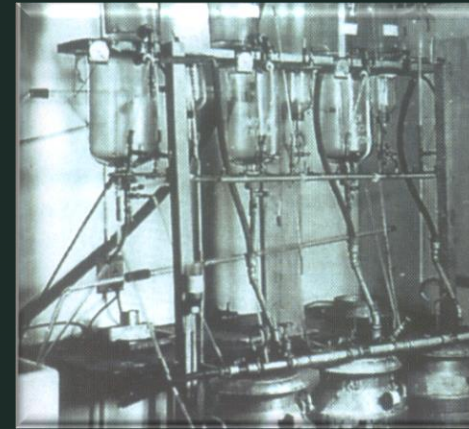
# COMO SÃO OBTIDOS OS ANTIBIÓTICOS?

➤ **MICROORGANISMOS** – fungos (ex. *Penicillium*, *Cephalosporium*); bactérias (ex. *Bacillus*, *Streptomyces*).

➤ **SINTÉTICOS** – obtidos após estudo da estrutura dos antibióticos naturais – ex. cloranfenicol.

quimioterápicos

➤ **SEMI-SINTÉTICOS** – obtidos por modificações na estrutura dos antibióticos naturais – ex. derivados da penicilina, cefalosporina.



# CLASSIFICAÇÕES DOS ANTIBIÓTICOS

## 1. Segundo o GRUPO FARMACOLÓGICO

- Beta-lactâmicos
- Aminoglicosídeos
- Tetraciclinas
- ...

## 2. Segundo as APLICAÇÕES

- Penicilinas antiestafilocócicas
- Antianaeróbicos
- Antibiótico que atue na parede celular
- ...



▶  $\beta$  -LACTÂMICOS

“A porta de entrada para os antimicrobianos”

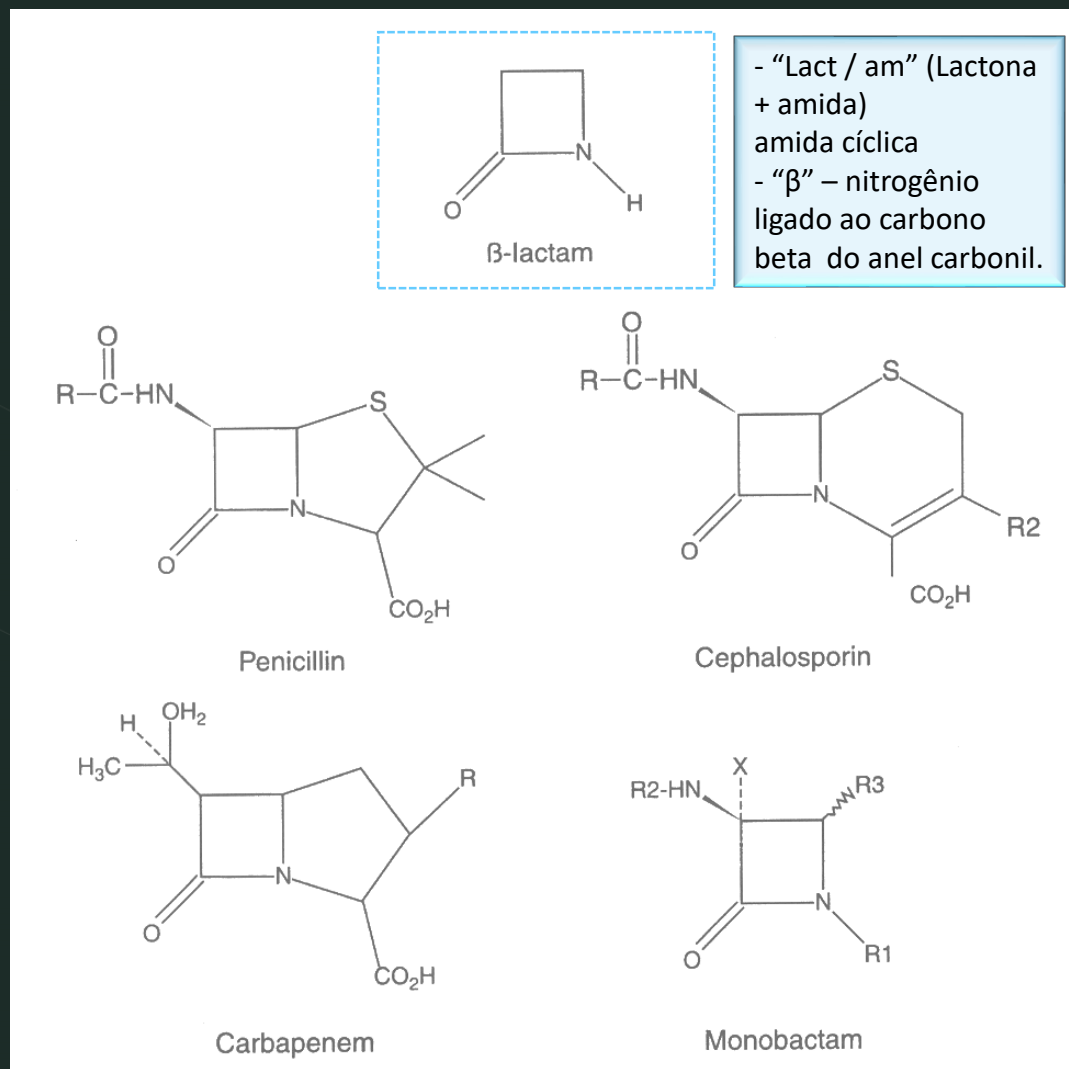


# POR QUE A DENOMINAÇÃO “ $\beta$ -LACTÂMICOS”?

São antibióticos que apresentam o anel  $\beta$ -lactâmico em sua estrutura química.

## GRUPOS FARMACOLÓGICOS

- Penicilinas;
- Cefalosporinas;
- Carbapenêmicos;
- Monobactâmicos.



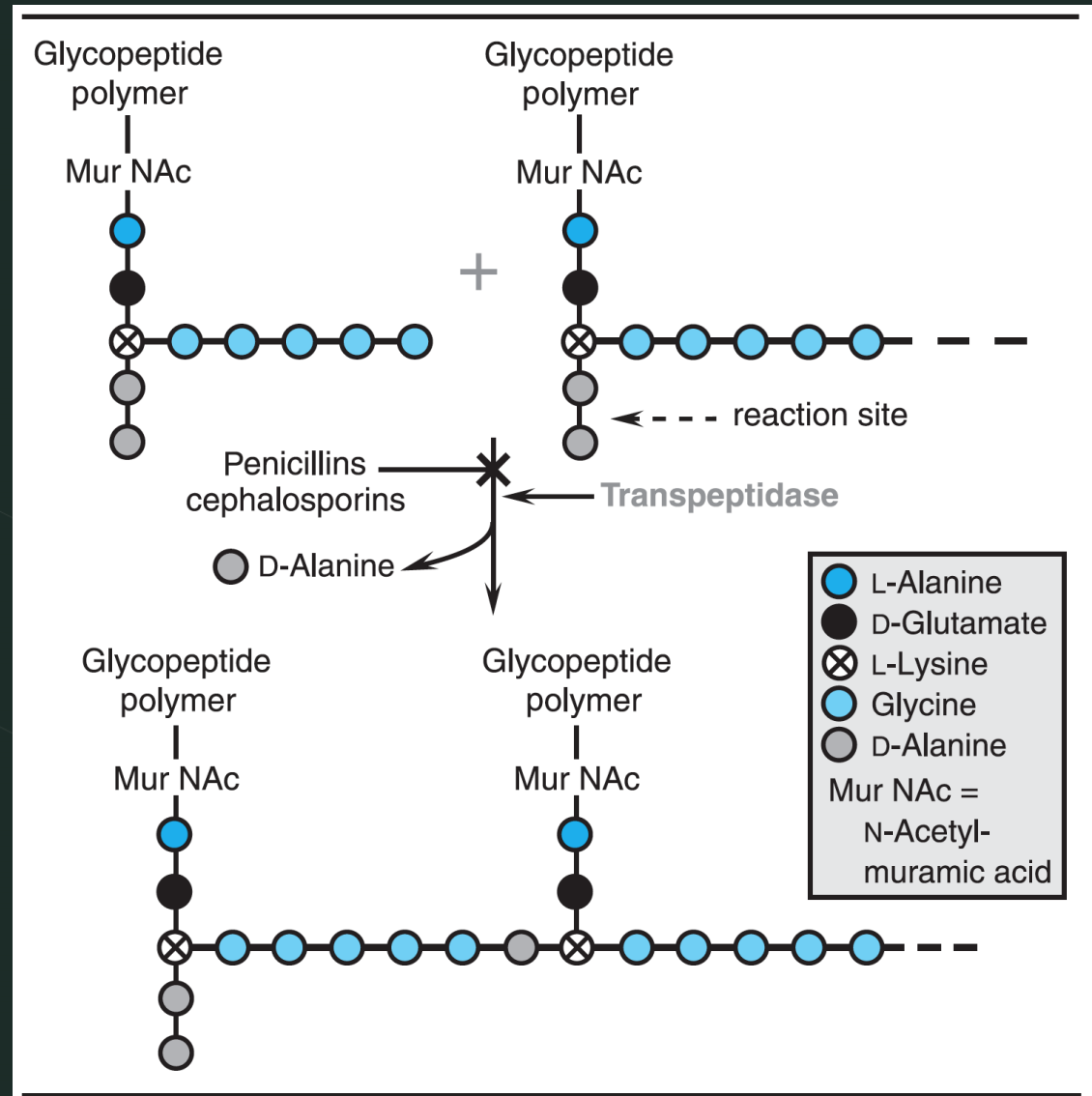


# MECANISMO DE AÇÃO

- Ligação à Proteína de Ligação da Penicilina – PBP (transpeptidase)

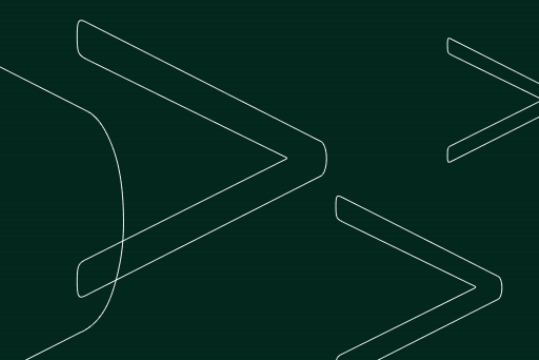


(-) síntese do peptidoglicano da parede celular → lise osmótica.

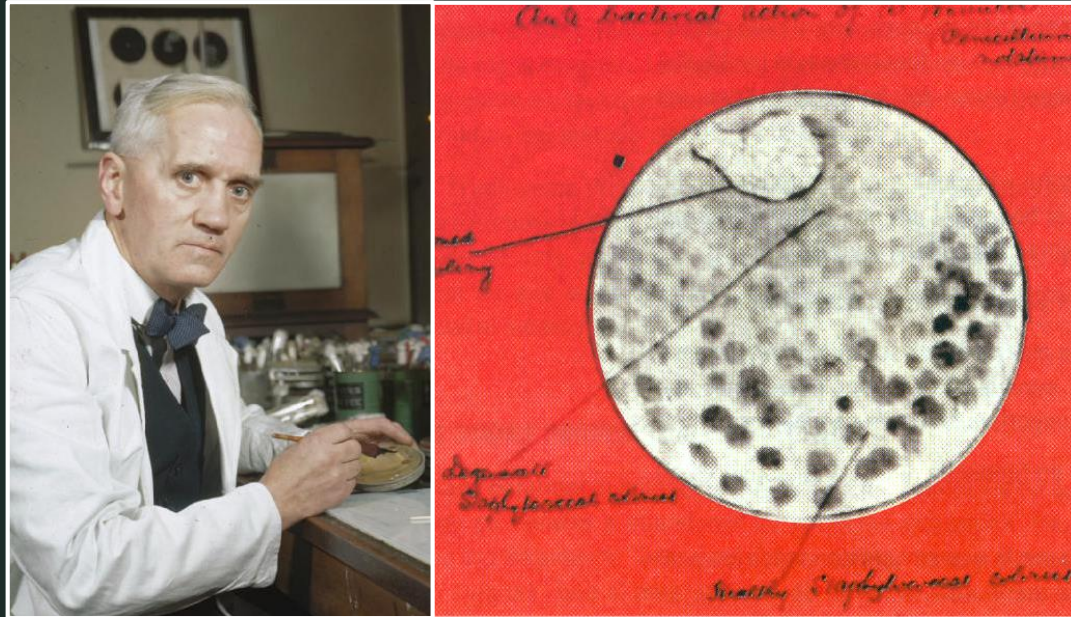




▶ PENICILINAS



# A DESCOBERTA DA PENICILINA – “THAT’S FUNNY”



In **August 1928**, Alexander **Fleming**, St Mary’s Hospital, Londres, returned from a vacation to his usually messy, disordered laboratory. On clearing the pile of used Petri dishes towering above the Lysol tray, he noticed in one of the dishes that had not been touched by the Lysol an unusual phenomenon and, as his assistant never forgot, commented, **“That’s funny.”** What seemed “funny” to Fleming was that within the Petri dish were separate colonies of staphylococci and, near the dish’s edge, a colony of mold approximately 20 mm in diameter. Around the mold no visible staphylococci were to be found, or, in some places, only a few small semitransparent groups, described by his assistant as “ghosts”, were detected. Ligon B. L. Penicillin: Its Discovery and Early Development. Seminars in Pediatric Infectious Diseases 15(1):52-57, 2004.

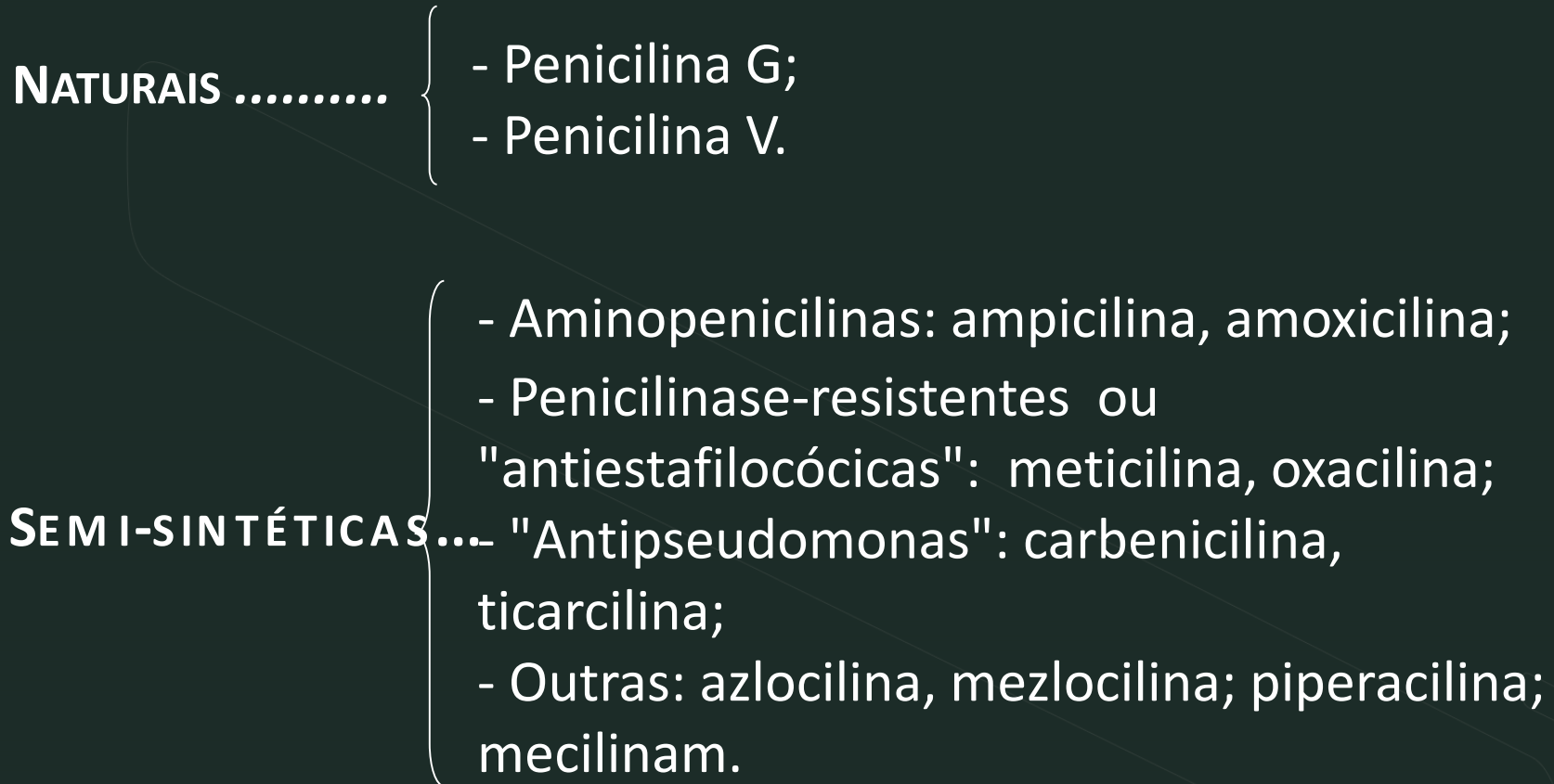


Nobel de Fisiologia e Medicina de 1945, junto com Ernest Chain & Howard Florey.

“To casual colleagues he appeared an ordinary kind of man with perhaps no great personality, even in his fame. But he had great intellectual ability and capacity for work, observation, technical ingenuity and skill. Some kind of intuitive instinct showed him the kind of thing likely to lead to great results. In this respect I believe he had greatness, and a capacity for getting things done without fuss or bother”.

International Journal of Antimicrobial Agents 32 (2008) 373. Comemorando os 80 anos da Penicilina (1928-2008).

# CLASSIFICAÇÃO DAS PENICILINAS



# I. PENICILINAS NATURAIS

## PENICILINA G

- 1º antibiótico descoberto. Fermentação fungo *Penicillium notatum*, Fleming (1928)
- ↓ rendimento inicial – busca de outras espécies (ex. *P. chrysogenum*)
- Formulação como ésteres: penicilina G - procaína, benzatina (↓ dor; ↑  $t_{1/2}$ )
- Dose: em unidades internacionais (UI)



# PENICILINA G

## FARMACOCINÉTICA

- **ABSORÇÃO**

- ✓ ↓ Abs. via oral – inativação por hidrólise ácida gástrica e por bactérias intestinais;
- ✓ IM; IV – pen. G potássica e sódica.

- **DISTRIBUIÇÃO**

- Ampla, exceto no L.C.R (se meninges não-inflamadas), articulações, glândula mamária; lig. prot. plasm.: 60%

- **EXCREÇÃO**

- Predomínio da excreção renal na forma inalterada;
- Período de retirada (carência). Ex. Pen. G procaína (leite, 2d)

# PENICILINA G

## ESPÉCIES

- Cães, gatos, ruminantes, eqüinos, suínos e pássaros.

## INDICAÇÕES CLÍNICAS

- Bactérias Gram-positivas (estreptococos)
- Anaeróbios (clostrídios)
- Cocos Gram-negativos (*Neisseria* spp.)
- Espiroquetas (treponema, leptospira)



## Sem efetividade

- Bacilos Gram-negativos (salmonela, *E. coli*)
- Riquétsias (*Ehrlichia* spp.)
- Micobactérias (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*)
- Micoplasmas

# PENICILINA V

- Espectro e mecanismo de ação semelhante à penicilina G;
- Relativamente menos ativa que penicilina G;
- Vantagem: **uso via oral** em monogástricos (cães, gatos, eqüinos): resiste à hidrólise ácida - biodisponibilidade oral de 60% em humanos;
- Administrar com estômago vazio (1 h. antes ou 2 hs. após as refeições)
- Distribuição: semelhante à penicilina G; 80% ligação prot. plasm.
- Excreção predominantemente renal.



## II. PENICILINAS SEMI-SINTÉTICAS

### OBTENÇÃO

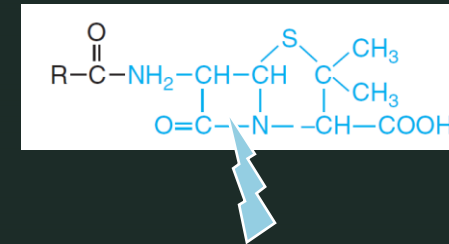
- Métodos fermentativos;
- Introdução de radicais.

# AMPICILINA

- Aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina, congêneres)
- Penicilinas com **espectro ampliado**: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Haemophilus spp.*

\* *P. mirabilis* indol (-) é sensível à ampicilina

- Inativada pela  **$\beta$ -lactamase**
  - Ampicilina pode ser conjugada com inibidor de  $\beta$ -lactamase - sulbactan



$\beta$ -lactamases\*

\* Sem atividade: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* indol (+) - *P. vulgaris*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*; riquetsias, micobactérias, micoplasmas.

# AMPICILINA

## FARMACOCINÉTICA

- ABSORÇÃO: **baixa biodisponibilidade oral** (30-35%), alimento reduz a absorção
  - DISTRIBUIÇÃO: ampla (10 a 60% do nível sérico é atingido no LCR se meninges inflamadas)
  - METABOLIZAÇÃO: hepática
  - EXCREÇÃO: renal.  $t_{1/2}$  = 45 a 80 min. - cão e gato; 60 min. – suíno
- Principais vias de administração: subcutânea, intramuscular, endovenosa

# AMOXICILINA

- Espectro de ação: semelhante à ampicilina.

## FARMACOCINÉTICA

- **ABSORÇÃO**

- **Biodisponibilidade oral alta** (74-92%); fármaco não degradado no suco gástrico;
- Alimento retarda a velocidade de absorção

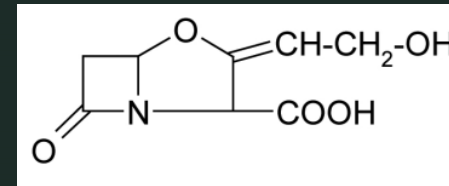
- **DISTRIBUIÇÃO**

- Ampla (músculo; fluidos sinovial, ascítico e pleural; fígado);

- **METABOLIZAÇÃO HEPÁTICA & EXCREÇÃO RENAL**

- Vias de adm.: PO, SC, IM, IV;
- Espécies: cão, gato, bovinos, eqüinos, aves e répteis.

# ÁCIDO CLAVULÂMICO



- Se uso isolado, fraco inibidor de crescimento bacteriano
  - Conjugado com amoxicilina
    - **Inibição das beta-lactamases:** competitiva e irreversível
- Via da administração: oral
- Espécies: cães e gatos
- Distúrbios do trato urinário, pele, tecidos moles e doenças periodontais
- Farmacocinética: ácido clavulâmico - estável no suco gástrico, distribuição ampla, excreção renal (34-53%)

# PENICILINAS PENICILINASE-RESISTENTES<sup>1</sup>

## "ANTIESTAFILOCÓCICAS": METICILINA, OXACILINA

- Oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina (espectro de ação e uso terapêutico equivalente);
- Menor atividade antimicrobiana contra microorganismos sensíveis à penicilina G, mas efetiva contra *S. aureus* produtor de penicilinase;
- Uso terapêutico: infecções dos ossos, pele e tecidos moles por *S. aureus* produtor de penicilinase; tratamento de mastite.

# PENICILINAS PENICILINASE-RESISTENTES<sup>2</sup>

"ANTIESTAFILOCÓCICAS": METICILINA, OXACILINA

- Vias: oral, IV, IM;
- Espécies: cães, gatos, bovinos (**infecções mamárias**);
- Farmacocinética: cloxacilina – biodisp. oral (37-60%).
- Distribuição ampla, exceto líquido cefalorraquidiano;
- Resistência (MRS): relato de casos em veterinária.

# PENICILINAS "ANTIPSEUDOMONAS"

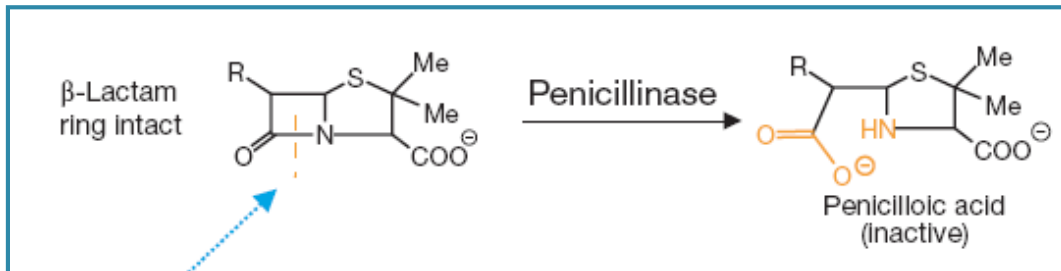
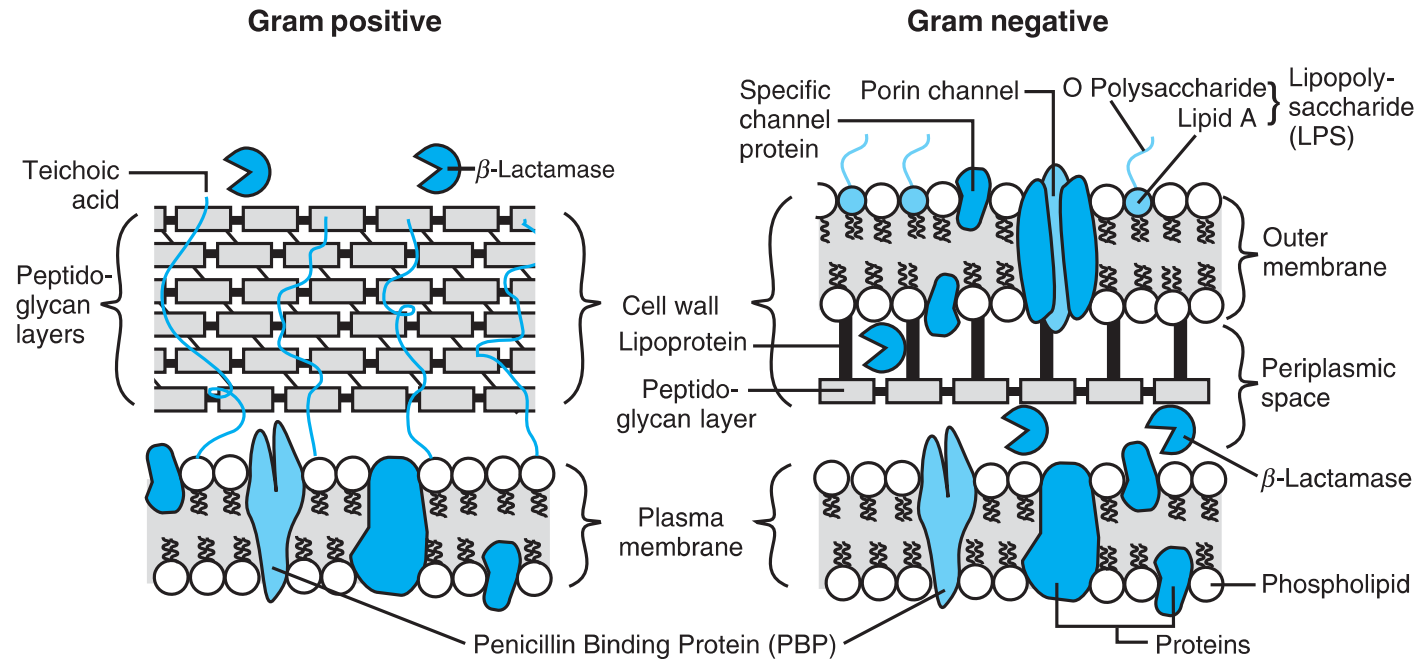
## CARBENICILINA, TICARCILINA

- Espectro: *E. coli*, *Klebsiella*, *Haemophilus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*;
- Tratamento de infecções por *Pseudomonas*
  - \* associar aminoglicosídeo
- Uso: cães, gatos e pássaros;
- Inativados pelas beta-lactamases (conjugar com inibidor de beta-lactamase; tazobactam).





# RESISTÊNCIA A $\beta$ -LACTÂMICOS



MRSA - aquisição de gene para proteína de ligação da penicilina "PBP" alterada – PBP2a: penicilina tem  $\downarrow$  afinidade



# CEFALOSPORINAS

# HISTÓRICO

- Busca por antibiótico {
  - amplo espectro
  - ativo contra bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases
  - absorção via oral e parenteral
  - baixa toxicidade
  
- Descoberta da cefalosporina: águas marítimas da Sardenha – *Cephalosporium acremonium* (Prof. Brotzu, G., Instituto de Higiene - Universidade Cagliari, Itália, 1945).



<https://maps.google.com/maps?hl=pt-PT&q=sardenha&ie=UTF-8&hq=&hnear=0x12ddc51cd2bee21d:0x108be15cb0e7d60,Sardinia,+Rep%C3%BAblica+Itali%C3%A2&el=xw9GUKIGIMLa0QHMSICYDA&sq=2&ved=0CE8Q8gEwBw>

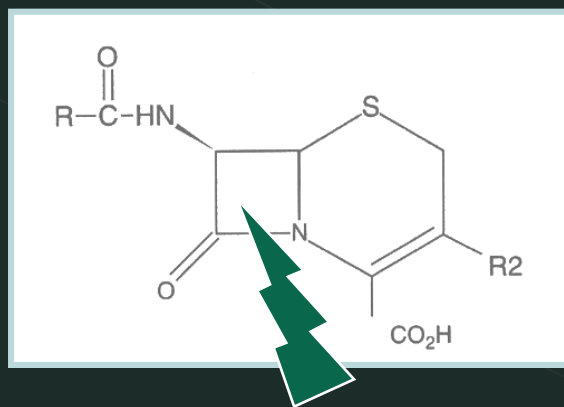
# CLASSIFICAÇÃO DAS CEFALOSPORINAS

- 1ª geração* {
  - Cefalotina
  - Cefalexina
  - Outras: cefapirina, cefacetrila, cefazolina, cefradine, cefadroxil
- 2ª geração* {
  - Cefuroxina, cefaclor, cefamandole, cefonicida, ceforanida, cefoxitina
- 3ª geração* {
  - Cefoperazona, ceftiofur, ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima, moxalactam, ceftizoxima, cefixima
- 4ª geração* {
  - Cefepime
- 5ª geração* {
  - Ceftarolina

# I. CEFALOSPORINAS DE 1ª GERAÇÃO<sup>1</sup>

## Características

- Bactericidas para Gram (+) e Gram (-)
- $\beta$ -lactamases



$\beta$ -lactamases\*

- \* Estafilocócicas: não degradam estas cefalosporinas
- \* Gram (-): degradam o antibiótico

# I. CEFALOSPORINAS DE 1ª GERAÇÃO<sup>2</sup>

## Espectro de ação

- Estafilococos
- Estreptococos
- *Proteus mirabilis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*<sup>\*?</sup>, *Shigella*, *Pasteurella*, *Actinobacillus*, *Haemophilus*
- Anaeróbios (exceto *Bacterioides fragilis*)
- Corinebactérias (exceto *C. equi* – rodococos)

\* NCCLS

## Sem efetividade

- Enterococos;
- MRSA;
- *Proteus* indol-positivos (ex. *P. vulgaris*);
- *Bacterioides fragilis*;
- *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*.

# I. CEFALOSPORINAS DE 1ª GERAÇÃO<sup>3</sup>

## Classificação

- Absorvidas por via parenteral {
  - Cefalotina
  - Cefapirina
  - Cefacetil
- Absorvidas por via oral ..... {
  - Cefalexina
  - Cefadroxil

# I. CEFALOSPORINAS DE 1ª GERAÇÃO - antibióticos

## **CEFALOTINA<sup>1</sup>**

- 1ª cefalosporina semi-sintética (1962);
- Apresentação: forma de sal sódico;
- Vias de administração: IM (dor), EV.
- Resistência
  - Natural: parede celular impermeável ao antibiótico e ação de enzimas;
  - Adquirida: (i) vertical - mutação cromossômica ou; (ii) horizontal - transdução ou conjugação plasmidial com transferência de transposons – “cefalosporinases”.



# CEFALOTINA<sup>2</sup>

## FARMACOCINÉTICA

### ABSORÇÃO

- Baixa absorção via oral - uso parenteral;

### DISTRIBUIÇÃO

- Vd: cães (435 ml/Kg); eqüino (145 ml/Kg).

### ELIMINAÇÃO

- Renal (maior parte não metabolizada);
- $t_{1/2}$ : cães (42-51 min.); eqüinos (49 min);

## ESPÉCIES

- Cães, gatos, bovinos, eqüinos, pássaros, répteis.

# CEFAPIRINA

## ESPECTRO DE AÇÃO

- Semelhante à cefalotina

## ESPÉCIES

- Cães
- Gatos
- Eqüinos (uso IM, IV)
- Bovinos
  - ❖ Uso intramamário → tratamento da mastite
    - (i) durante a lactação – cefapirina sódica e;
    - (ii) no início do período seco – cefapirina benzatina.
  - ❖ Uso intra-uterino → tratamento da metrite.

## CEFALEXINA (VIA ORAL)

### ESPECTRO DE AÇÃO

-Semelhante à cefalotina

### ESPÉCIES

- Cães;
- Gatos;
- Eqüinos;
- Pássaros - uso oral;
- Bovinos - uso intramamário → mastite.

# CEFALEXINA - DOSAGEM

## CÃES



- Infecções por estafilococos: cefalexina 30 mg/Kg PO q12h
- Pioderma: cefalexina 22 – 35 mg/Kg PO q12h; 22 mg/Kg PO q8h
- Infecção respiratória: cefalexina 20 – 40 mg/Kg PO q8h
- Infecção de tecidos moles: cefalexina 30 – 50 mg/Kg PO q12h
- Infecção sistêmica: cefalexina 25 – 60 mg/Kg PO q8h
- Infecção ortopédica: cefalexina 22 – 30 mg/Kg PO q6-8h por 28 dias

\* Prolongar o tratamento por pelo menos 5 – 7 dias após a resolução da doença ou, preferivelmente, até resultados negativos de culturas.

## II. CEFALOSPORINAS DE 2ª GERAÇÃO<sup>1</sup>

### Características

- Uso limitado em veterinária.

### Espectro de ação

- Gram-positivos: semelhante às cefalosporinas de 1ª geração; geração;
- Gram-negativos: maior espectro – *Bacterioides fragilis*.

### Fármacos

- Cefuroxina; cefaclor; cefamandole; cefonicida; ceforanida; cefoxitina.

# III. CEFALOSPORINAS DE 3ª GERAÇÃO<sup>1</sup>

## ESPECTRO DE AÇÃO

- Gram-positivos: “semelhante” às cefalosp. 1ª e 2ª geração;
- Gram-negativos (espectro ampliado)
  - FAMÍLIA ENTEROBACTERIACEAE
  - Cefotaxima e cefoperazona: ação sobre *P. aeruginosa*.

## FÁRMACOS

- Cefoperazona, ceftiofur, ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima, moxalactam, ceftizoxima, cefixima.

### III. CEFALOSPORINAS DE 3ª GERAÇÃO<sup>2</sup> - ANTIBIÓTICOS

#### **CEFOTAXIMA<sup>1</sup>**

##### Espectro de ação

- **GRAM-NEGATIVOS (ESPECTRO AMPLIADO)**

- Família *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella*, *E. coli*, *Salmonella*, *Serratia marcescens*, *Proteus*, *Enterobacter*.



- **GRAM-POSITIVOS: ↓ ATIVA QUE CEFALOSP. 1ª GER. SOBRE S. AUREUS**

- Anaeróbios: *Bacterioides fragilis*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptoestreptococcus*.

- Geralmente sem efetividade sobre *P. aeruginosa*.

# III. CEFALOSPORINAS DE 3ª GERAÇÃO<sup>3</sup>

## CEFOTAXIMA<sup>2</sup>



### FARMACOCINÉTICA

- Absorção: baixa por via oral (\* uso parenteral);
- Distribuição:
  - Ampla (ossos, humor aquoso, bile, fluidos pleural e peritoneal);
  - Cruza barreira hematoencefálica se meninges inflamadas;
  - Vd: cão (480 ml/Kg).
- Eliminação: metab. hepática e excreção renal.

### ESPÉCIES

- Cães, gatos, eqüinos, pássaros e répteis.



## III. CEFALOSPORINAS DE 3ª GERAÇÃO<sup>4</sup>

### CEFTIOFUR

#### ESPECTRO DE AÇÃO

- Semelhante à cefotaxima;
- Atividade contra: pasteurela, salmonela, estreptococos, estafilococos, *E. coli*.
- Microrganismos: *PASTEURELLA HAEMOLYTICA* E *P. MULTOCIDA* (doenças respiratórias bovinas), *Haemophilus*, *Streptococcus zooepidemicus* (doença respiratória eqüinos).

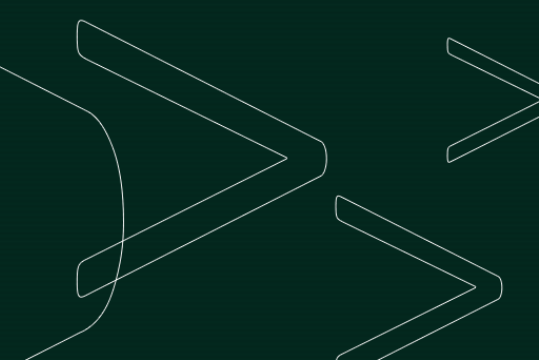
#### ESPÉCIES

- Bovinos, eqüinos, cães, répteis.

## PRECAUÇÕES, EFEITOS COLATERAIS

- Efeitos adversos: baixa frequência, baixa gravidade;
- Reações de hipersensibilidade (pacientes alérgicos - reações cruzadas com outros beta-lactâmicos);
- Uso oral: efeitos sobre o **trato gastrointestinal** - anorexia, vômito, diarreia associada ao antibiótico (alteração da microbiota);
- Uso com cautela em pacientes medicados com anticoagulantes orais (cefalosporinas podem causar sangramento);
- Altas doses, uso prolongado: neurotoxicidade, distúrbios hematológicos, hepáticos e renais.

# ANTIMICROBIANOS PARTE 2



# ANTIMICROBIANOS "NÃO- $\beta$ -LACTÂMICOS"

- ❑ AMINOGLICOSÍDEOS
- ❑ FLUOROQUINOLONAS
- ❑ METRONIDAZOL
- ❑ VANCOMICINA
- ❑ TETRACICLINAS

# 1- AMINOGLICOSÍDEOS

## INTRODUÇÃO

- Walksman e cols. (1939), New Jersey - EUA
  - ✓ Estudo sobre antimicrobianos obtidos de microrganismos do solo: substâncias com ação antimicrobiana porém muito tóxicas.
  - ✓ Análise de cepas de *Streptomyces griseus*: antibiótico ativo contra várias espécies de bactérias e de baixa toxicidade para o homem → estreptomicina.
  - ✓ Reconhecimento científico (1944) e uso no tratamento da tuberculose.

## ESPECTRO DE AÇÃO

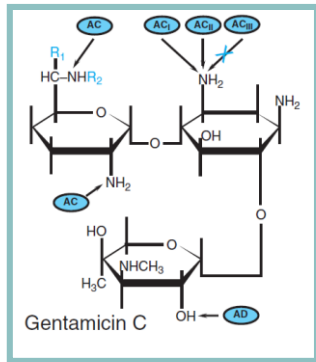
\* Varia em função do aminoglicosídeo.

- Gram-negativos aeróbios - *Enterobacteriaceae*: *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* (aminoglicosídeo associado a penicilina anti-pseudomonas), *Salmonella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Shigella*;

- Micoplasma;

- **Estafilococos** - gentamicina e netilmicina atuam, se combinadas com  $\beta$ -lactâmicos.

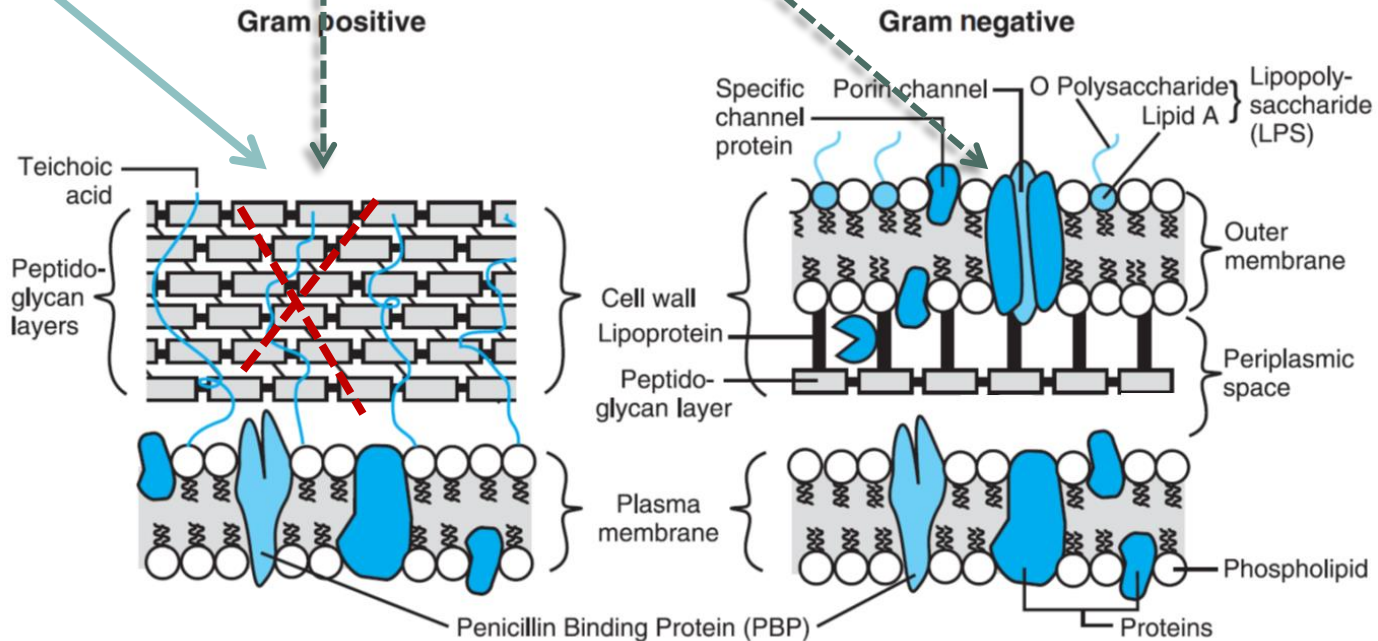
Sem ação: fungos, vírus, anaeróbios.



**AMINOGLICOSÍDEOS** → direcionados pelo potencial elétrico da membrana (interior é negativo) → canais aquosos: **porinas** dos Gram(-) → periplasma → ribosomas → síntese de proteínas aberrantes que alteram permeabilidade da membrana e estimulam transporte do aminoglicosídeo.

ASSOCIAÇÃO

PENICILIN A

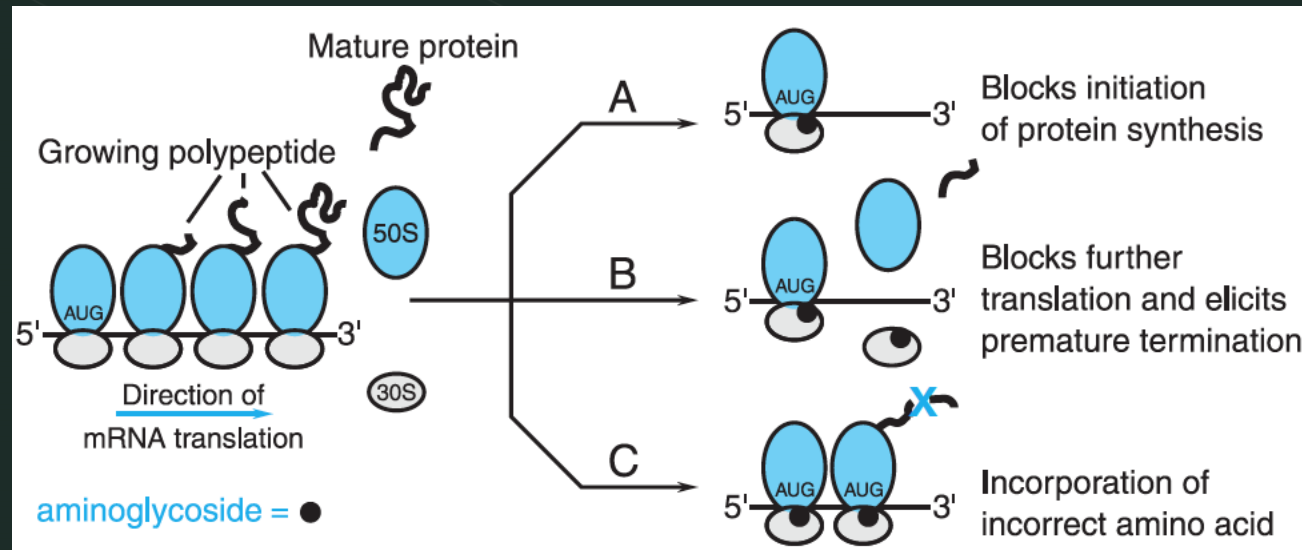
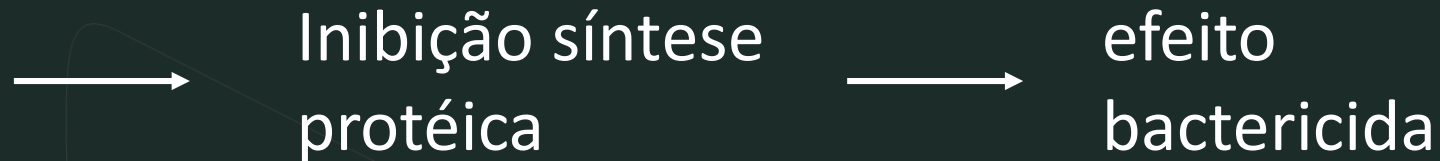


Brunton & Parker. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics (2008).



# MECANISMO DE AÇÃO E EFEITOS

Ligação irreversível à subunidade 30S ribossomal



Brunton & Parker. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics (2008).

# GENTAMICINA<sup>1</sup>

- Obtenção: *Micromonospora purpúrea* - bact. Gram(+);
- Apresentação: forma de sal (sulfato de gentamicina);
- Vias de administração: IM, IV, oral (?);
- Resistência.

## Espécies

- Cães (IV, IM, SC), gatos (IV, IM, SC), roedores (IM, SC), bovinos (IM, intra-mamário), eqüinos (IM, IV), suínos (IM, PO), pássaros (IM, PO), répteis (IM).

# FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

## ABSORÇÃO



- Baixa absorção via oral (exceto nas enterites) ou intra-uterina;
- Absorção tópica (colírios, agentes para uso otológico; exceto pele);
- Uso parenteral;
- $T_{máx}$  = 30 a 60 min. após injeção IM em cães e gatos.

# FARMACOCINÉTICA<sup>2</sup>

## DISTRIBUIÇÃO

- Vd: cães e gatos (0,15 a 0,30 L/Kg); eqüinos (0,26-0,58 L/Kg);
- Ampla: fluidos peritoneal, pleural, pericardial, sinovial, abscessos, brônquios, bile;
- Níveis terapêuticos: ossos, coração, bexiga urinária, pulmões;
- Barreiras: pouca penetração BHE; cruzam barreira placentária;
- Acúmulo: ouvido interno, rins (toxicidade).

## FARMACOCINÉTICA<sup>3</sup>

### ELIMINAÇÃO

- Renal (maior parte não metabolizada);
- $t_{1/2}$ : cães e gatos (0,15 a 1,5 hs); eqüinos (1,8 a 3,2 hs); bovinos (1,8 hs); suínos (1,9 hs); coelhos (1,0 h).

## EFEITOS COLATERAIS, PRECAUÇÕES

- Dois EFEITOS COLATERAIS "clássicos":

NEFROTOXICIDADE

OTOTOXICIDADE

- Sinais auditivos;

- Sinais vestibulares (geral/ em gatos).

(\* cães de serviço)



Monitorar: função renal - exame de urina (creatinina), micção, audição e função vestibular.

\* Experimentais: efeitos pró-apoptóticos da neomicina.

- Reações de hipersensibilidade.

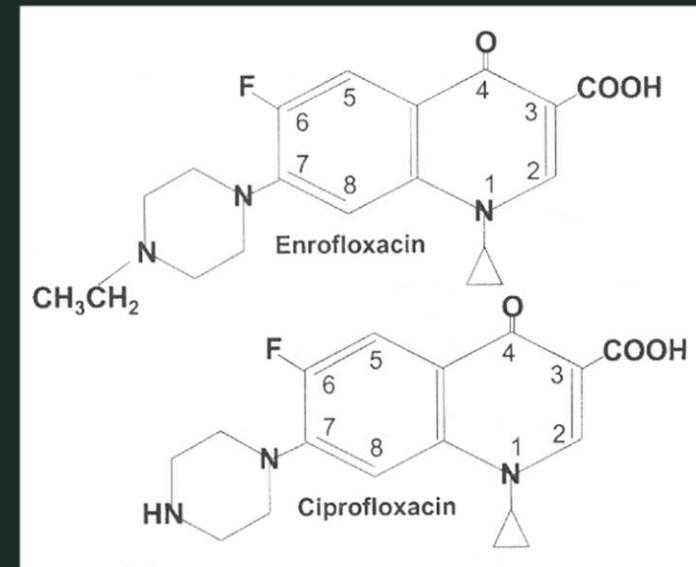


# 2- FLUOROQUINOLONAS

- **FLUOROQUINOLONAS**  
são antimicrobianos  
bactericidas sintéticos

*logo: são a rigor  
quimioterápicos e não  
antibióticos!*

- Principais representantes:  
ciprofloxacina e enrofloxacina





## CARACTERÍSTICAS VANTAJOSAS

- ✓ Amplo espectro de ação
- ✓ ↑ potência
- ✓ Farmacocinética excelente
  - ↑ biodisponibilidade oral
  - ↑ distribuição
  - Administração q24h
  - Uso de diferentes vias adm.
- ✓ ↓ toxicidade

## ESPECTRO DE AÇÃO

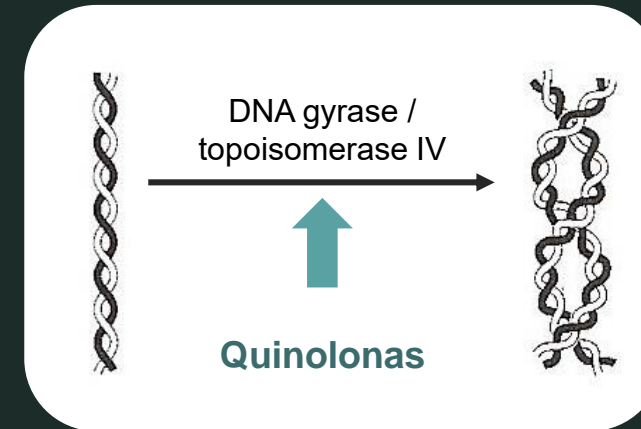
- GRAM-NEGATIVAS: ATUA SOBRE MAIORIA DAS BACTÉRIAS AERÓBIAS
  - Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp. e *Enterobacter* spp.)
  - *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus somnus*, *Pasteurella haemolytica* e *P. multocida*, *Bordetella bronchiseptica*
  - *Brucella* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma*.
  - A sensibilidade de *Pseudomonas aeruginosa* é variável (ciprofloxacina é mais ativa).
- GRAM-POSITIVOS - ATIVIDADE É VARIÁVEL
  - *S. aureus* e *S. intermedius* são sensíveis (há relatos de resistência)
  - \* Alternativa para bactérias resistentes à oxacilina (MRSA)
  - Estreptococos e anaeróbios são resistentes!!

# MECANISMO DE AÇÃO

As fluoroquinolonas INIBEM  
A ENZIMA DNA GIRASE E  
TOPOISOMERASE IV



Prejuízo da replicação e  
transcrição do DNA  
bacteriano → **lise celular**





## RESISTÊNCIA

- MUTAÇÃO NO GENE DA ENZIMA DNA GIRASE

### BACTERIANA

- ↓ permeabilidade da parede celular (poros)
- Bombas de efluxo

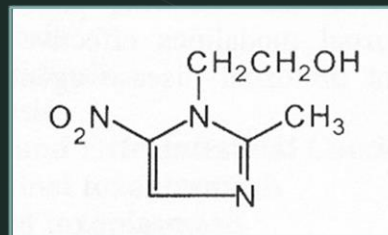
## EFEITOS COLATERAIS

- Problemas na cartilagem em filhotes
- Risco de degeneração retiniana em gatos



# 3- METRONIDAZOL

- METRONIDAZOL: grupo dos nitroimidazóis, utilizados para controle de protozoários (ex. *Giardia*)
- São agentes bactericidas – interferem nas funções do DNA bacteriano



Metronidazol

## ESPECTRO DE AÇÃO

- Maioria dos ANAERÓBIOS
  - Gram-negativos (*Bacterioides* spp., incluindo *B. fragilis*)
  - Gram-positivos (*Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *C. septicum*)
- *Helicobacter*
- Ação antiprotozoária (*Giardia*, *Entamoeba histolytica*)

# TOXICIDADE

- Intoxicação → problemas SNC



- Letargia, depressão, ataxia, vômitos, convulsão
- Inibição da ação do GABA
- Tratamento: benzodiazepínicos
  - Diazepam 0,4mg/Kg q8h por 3 dias.







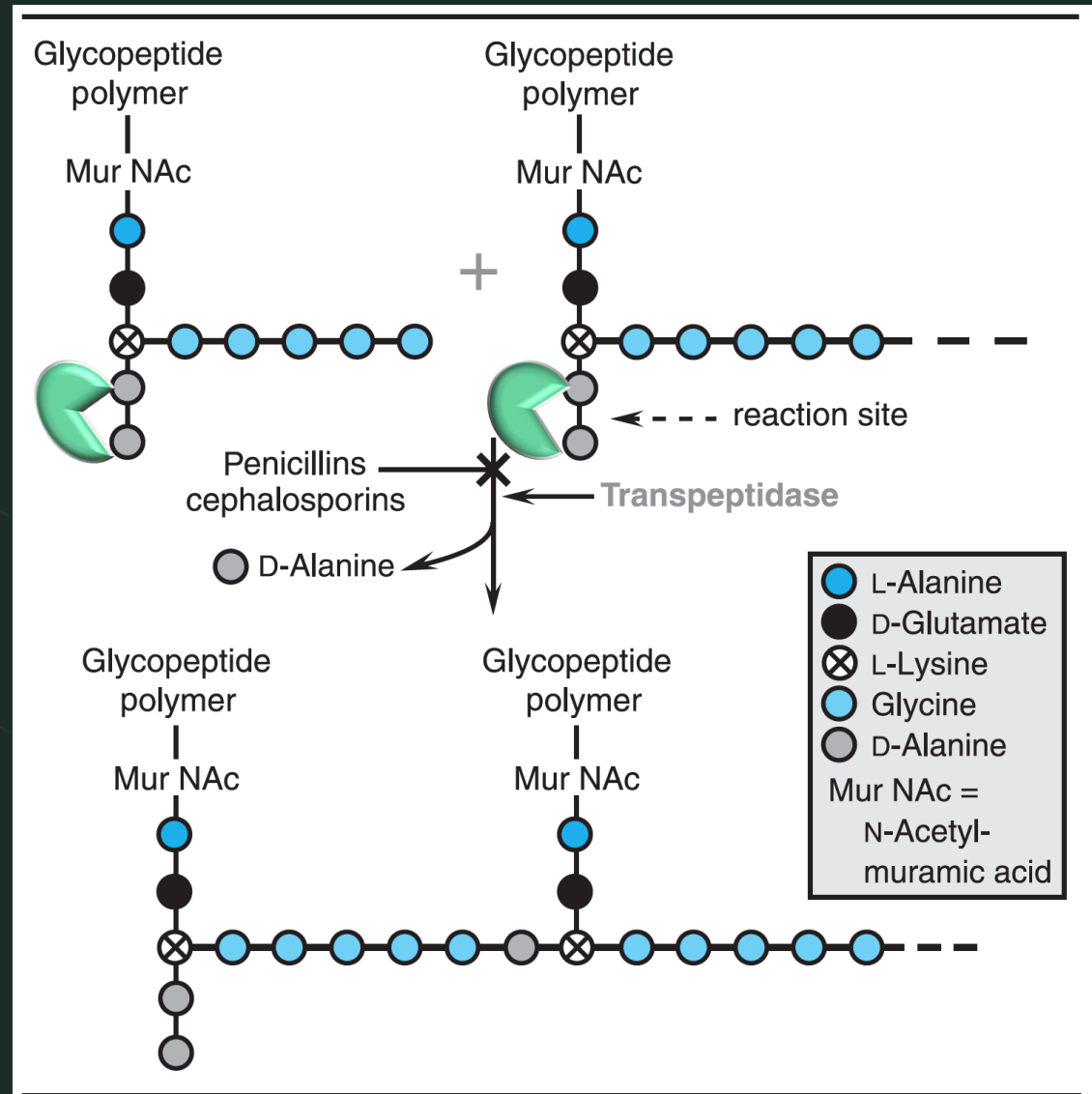
# 4- VANCOMICINA

## MECANISMO DE AÇÃO

VANCOMICINA liga-se à terminação D-ala-D-ala



(-) síntese do peptidoglicano da parede celular → lise osmótica.



# VANCOMICINA<sup>1</sup>

- Grupo dos antibióticos glicopeptídios – vancomicina, teicoplanina, avoparcina
- Isolada do *Streptomyces orientalis* (**1956**)
- Antibiótico bactericida
- Via de administração
  - Endovenosa lenta, diluída em soro glicosado ou fisiológico
  - Evitar as vias IM ou SC → dor intensa

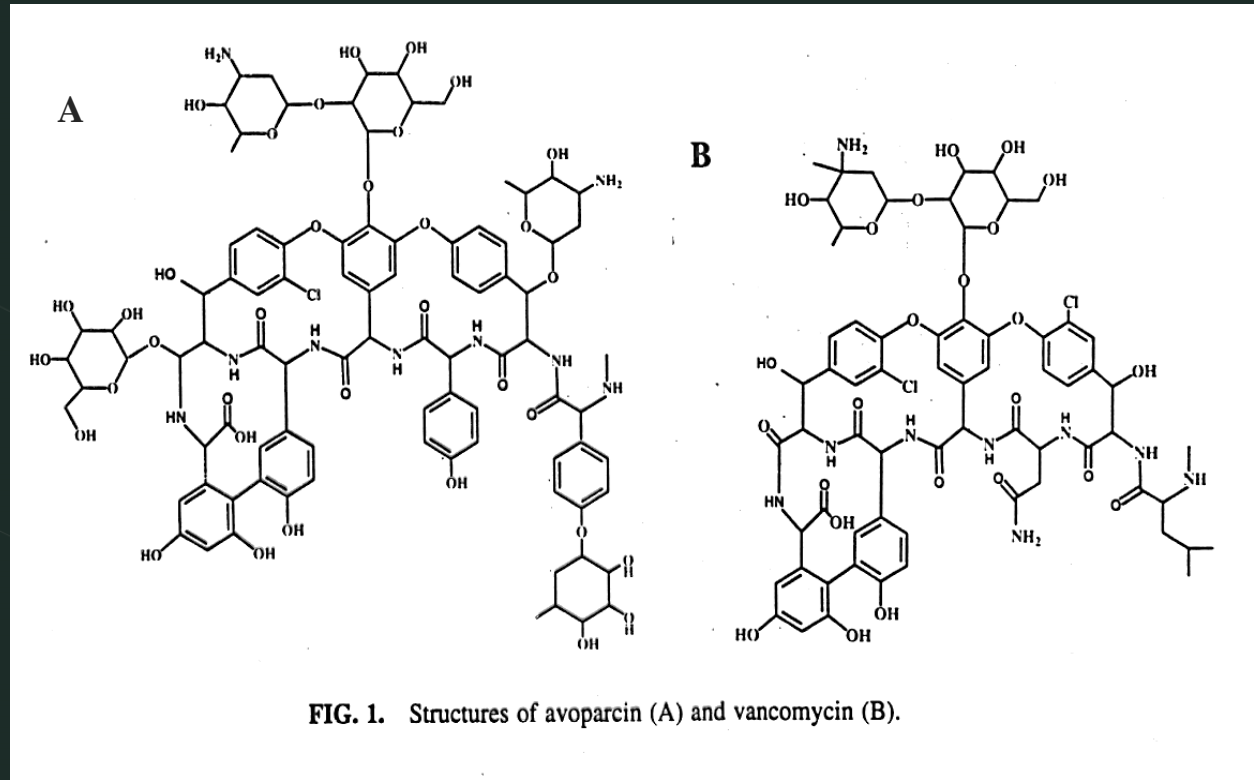
# VANCOMICINA<sup>2</sup>

- ESPECTRO DE AÇÃO → **GRAM-POSITIVOS**
- INDICAÇÕES DE USO
  - Infec. *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA)
  - Infec. enterococos resistentes à ampicilina
- DOSES
  - Cão: 15 mg/Kg, q6-8hs, **IV** lenta (ex. 30 min.)
  - Gato: 12 – 15 mg/Kg q8h, **IV** lenta
  - Equino: 4,3 a 7,5 mg/Kg q8h, **IV** lenta (ex. 1h)



# VANCOMICINA E AVOPARCINA

- FARMACOCINÉTICA
  - Não é absorvida por via oral
  - Avoparcina atua sobre Gram-positivos do TGI



Wegener Antimicrob Agents Chemother 42:3049.



# 5- TETRACICLINAS

# OBTENÇÃO E ESTRUTURA QUÍMICA

- Tetraciclina são **BACTERIOSTÁTICOS**
- Obtenção: espécies de *Streptomyces* (tetraciclina, oxitetraciclina e clortetraciclina)
  - Derivados semi-sintéticos: doxiciclina e minociclina (diferenças FK e espectro)
- Estrutura química: quatro anéis

**Structural Formulas of the Tetracyclines**

Tetracycline

Congener	Substituent(s)	Position(s)
Chlortetracycline	-Cl	7
Oxytetracycline	-OH, -H	5
Demeclocycline	-OH, -H; -Cl	6; 7
Methacycline	-OH, -H; CH <sub>2</sub>	5; 6
Doxycycline	-OH, -H; -CH <sub>3</sub> , -H	5; 6
Minocycline	-H, -H; -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6; 7

Brunton & Parker. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics (2008).

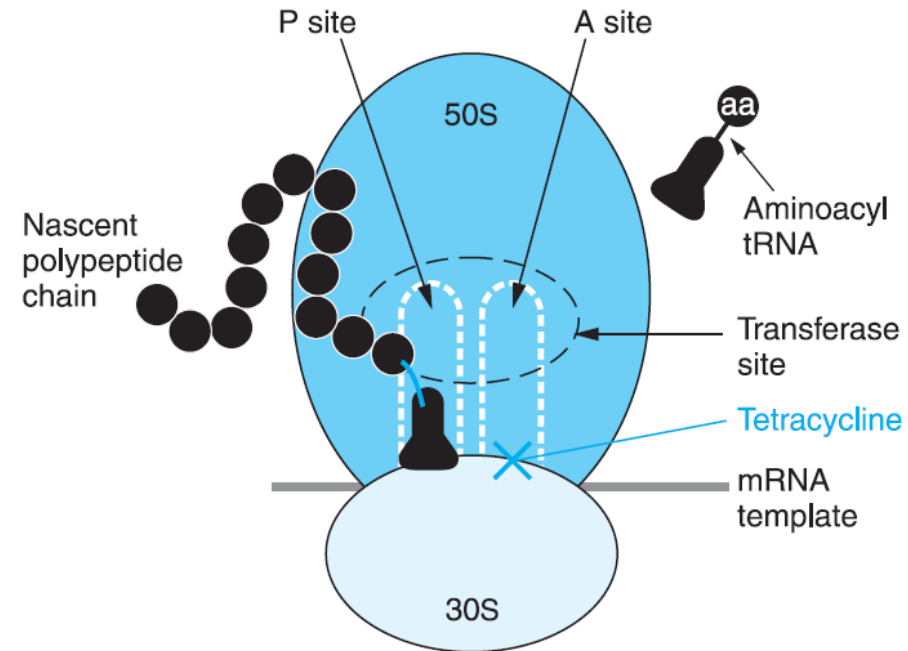
## ESPECTRO DE AÇÃO

Apresentam AMPLO ESPECTRO de ação

- Bactérias Gram-positivas e Gram-negativas
- Aeróbios e anaeróbios
- Protozoários
- **MICROORGANISMOS INTRACELULARES**
  - ✓ micoplasma
  - ✓ clamídia
  - ✓ riquetsia



# MECANISMO DE AÇÃO



**FIGURE 46-1** *Inhibition of bacterial protein synthesis by tetracyclines.* Messenger RNA (mRNA) attaches to the 30S subunit of bacterial ribosomal RNA. The P (peptidyl) site of the 50S ribosomal RNA subunit contains the nascent polypeptide chain; normally, the aminoacyl tRNA charged with the next amino acid (aa) to be added to the chain moves into the A (acceptor) site, with complementary base pairing between the anticodon sequence of tRNA and the codon sequence of mRNA. *Tetracyclines* inhibit bacterial protein synthesis by binding to the 30S subunit and blocking tRNA binding to the A site.

Brunton & Parker. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics (2008).

# FARMACOCINÉTICA

## DOXICICLINA

- Diferenças farmacocinéticas em relação à tetraciclina:
  - ↑ **LIPOSSOLUBILIDADE**
    - Maior penetração (tecidos, células) → ação sobre patógenos intracelulares ( $V_d = 1,5$ )
  - **EXCREÇÃO FECAL** - na forma de conjugado ou quelato
    - Pouca interferência na microbiota intestinal
    - Não necessita ajustes em nefropatas
  - ↑  **$t_{1/2}$**  (7 – 10 hs)
  - **BIODISPONIBILIDADE ORAL** (alimento não interfere)

# EFEITOS COLATERAIS

## DOXICICLINA

- Tetraciclinas: classe segura
- Podem ocorrer problemas: TGI, fígado e rins
- O uso em fêmeas gestantes e filhotes é contra-indicado
  - possível alteração de **coloração dentária e formação óssea.**





**ANTIMICROBIANOS**  
**PARTE 3**





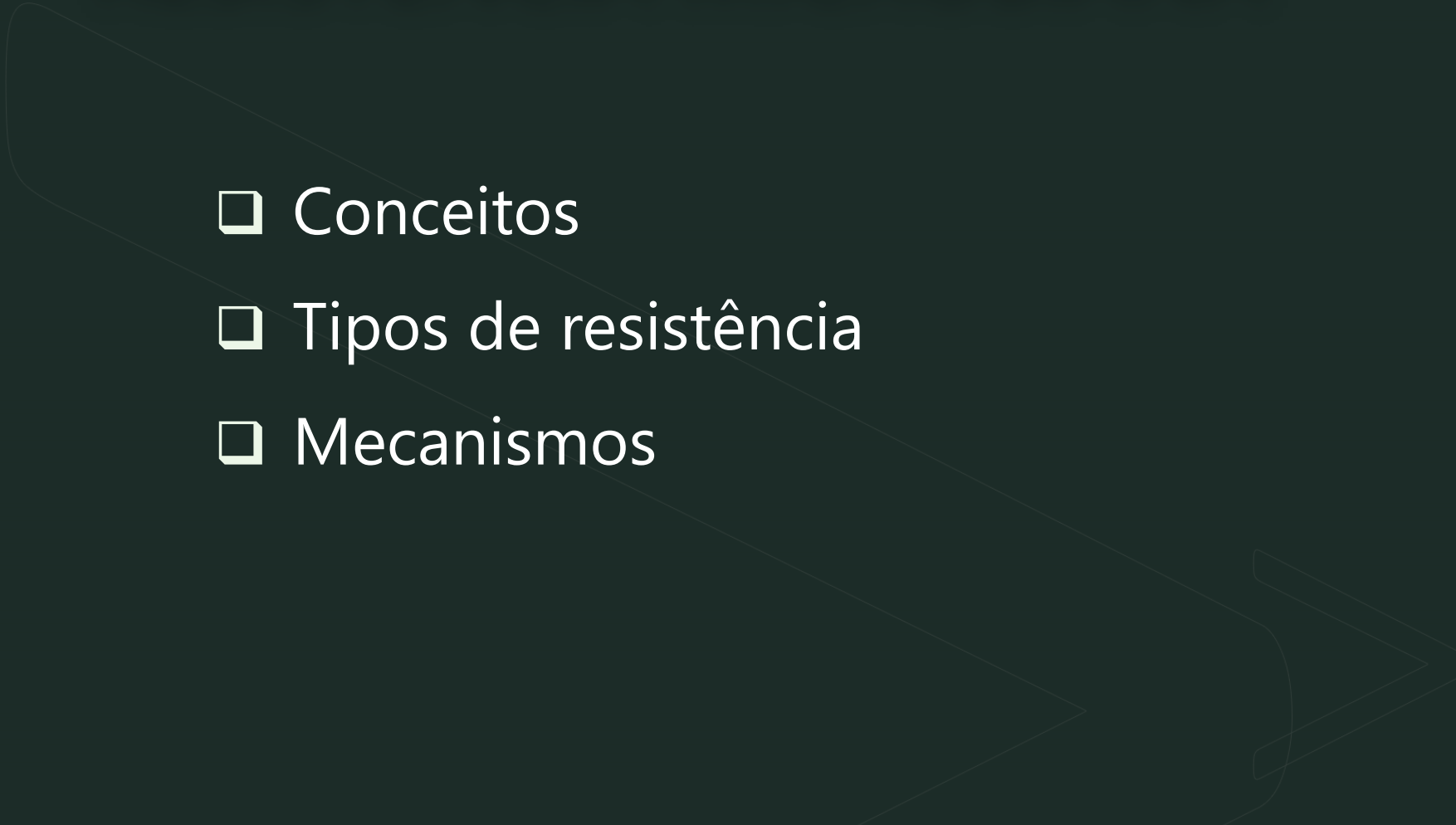


# USO DE ANTIBIÓTICOS

- TERAPÊUTICA: FOCO NO PACIENTE E NO ANTIBIÓTICO

1. O uso do antimicrobiano foi embasado em achados clínicos?
2. As amostras clínicas foram analisadas?
3. Quais microrganismos estão associados à doença infecciosa?
4. Qual o melhor antimicrobiano para tratamento da infecção?
5. É necessário usar associações?
6. Há limitantes para o uso do antibiótico?
7. Qual a via de administração?
8. Qual dose deve ser administrada?
9. É necessário mudar a antibioticoterapia após a cultura e antibiograma?
10. Qual a duração do tratamento?



# RESISTÊNCIA MICROBIANA

- ❑ Conceitos
  - ❑ Tipos de resistência
  - ❑ Mecanismos
- 
- 
- 

## CONCEITO

*“A resistência bacteriana é o fenômeno biológico que possibilita aos microorganismos a capacidade de multiplicação ou persistência na presença de níveis terapêuticos do antimicrobiano em questão.”*

Palermo-Neto J., Titze-de-Almeida R. Antimicrobianos como aditivos em animais de produção. In: Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária, 6. ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2017.

# TIPOS DE RESISTÊNCIA

## RESISTÊNCIA

### RESISTÊNCIA NATURAL

- Estável, codificada no cromossomo;
- Compartilhada por todos indivíduos da espécie microbiana.

Ex. bacilos Gram-negativos (*E. coli*, *Proteus*) resistentes à penicilina G.

### RESISTÊNCIA ADQUIRIDA

- Mudança no genoma bacteriano (mec. genéticos) → fenótipo de resistência;
- Fenótipo incomum na população microbiana daquela espécie.

Ex. *S. aureus* resistentes à penicilina G.



## MECANISMOS

1. Inativação enzimática do antibiótico
2. Alteração do alvo do antibiótico
3. ↓ acesso do antibiótico à célula bacteriana
4. Efluxo do antibiótico

# Uso de antibióticos e resistência

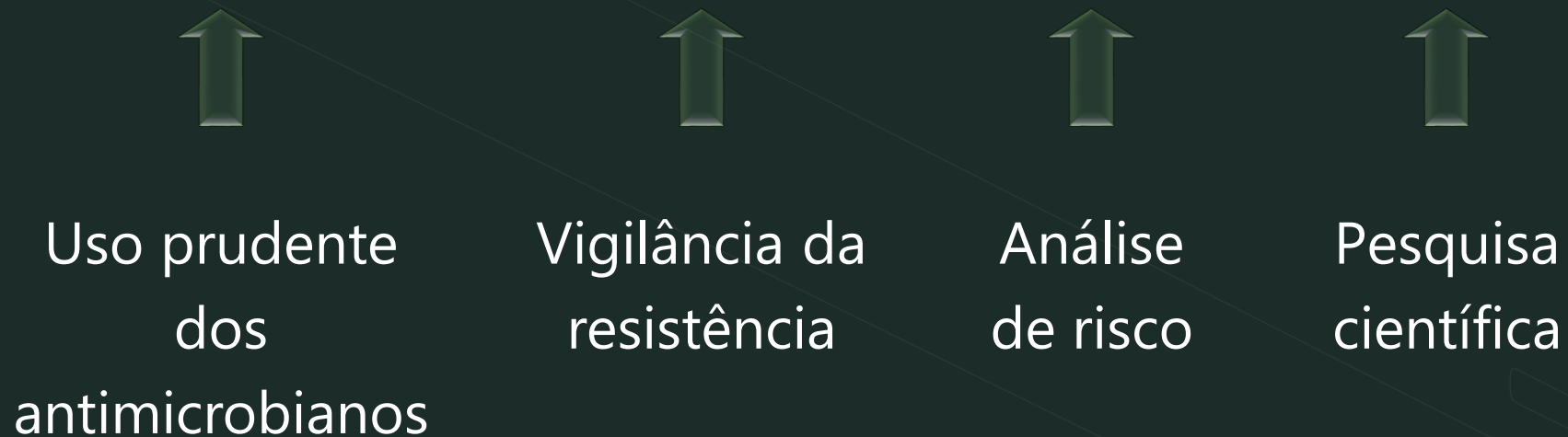
❖ Uso terapêutico / profilático → {  
- Paciente  
- Antibiótico  
- Perfil de sensibilidade

❖ Uso como "promotor de crescimento"

Aditivo zootécnico melhorador de desempenho → - Rebanho

## RESISTÊNCIA – ESFORÇO MULTICÊNTRICO

### CONTROLE DA RESISTÊNCIA MICROBIANA



## Equipe

1. Simoneide Souza Titze-de-Almeida
2. Franciele Schlemmer
3. Camila H. Horst
4. Gabriel Ginani
5. Leidiane Lima de Souza
6. Stefanny F. G. Cunha
7. Cinthia Yara da Silva Ribeiro
8. Paula Bellozi
9. Nonato Delgado
10. Pedro Brandão
11. Andrezza P. Brito Silva

Obrigado!

**Ricardo Titze-de-Almeida**, [ricardo.titze@pq.cnpq.br](mailto:ricardo.titze@pq.cnpq.br)  
Technology for Gene Therapy – ASS 128, ICC Sul, UnB

## Colaboradores

1. Lab. Neurofisiologia e Biologia Molecular, FORP-USP – Profa. Elaine Del Bel
2. Lab. Microscopia Eletrônica, IB – UnB. Profa. Sônia N. Bão, Profa. Marcella L. Brettas Carneiro (FUP/UnB)
3. Instituto de Bioingeniería, Universidad Miguel Hernández, Spain – Prof. Eduardo Fernandez Jover, Profa. Cristina Soto-Sánchez
4. Krembil Research Institute – TWH / Atuka Inc., Canada, Profs. John Brotchie, James Koprach
5. Department of Neurology of Philipps University, Marburg/Germany, Prof. Wolfgang Oertel

