



Se a liberdade significa alguma coisa, será sobretudo o direito de dizer às outras pessoas o que elas não querem ouvir.

George Orwell

“ PENSADOR

José Maria Cavalcanti Constant

Antibióticos betalactâmicos

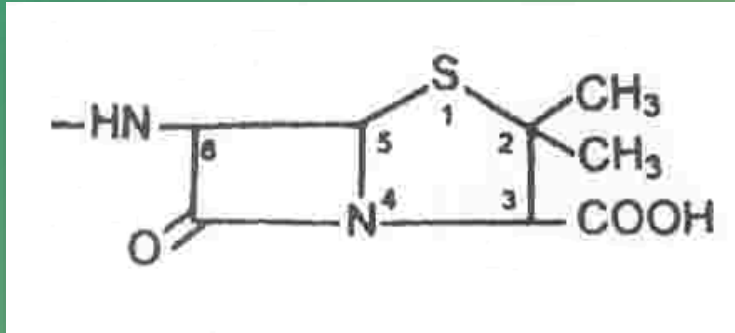


UFAL

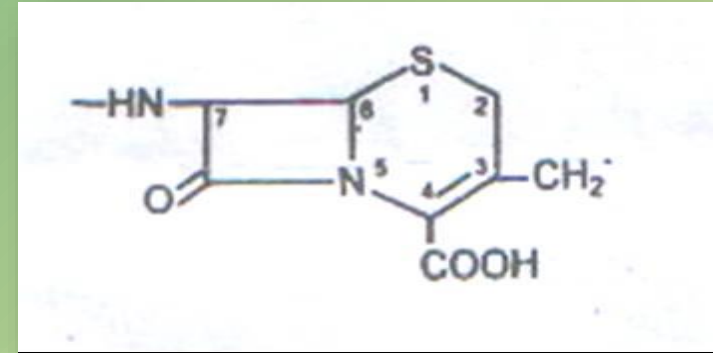


UNCISAL

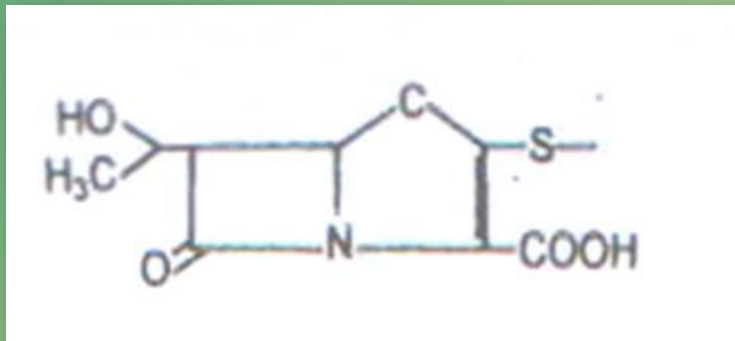
Betalactâmicos



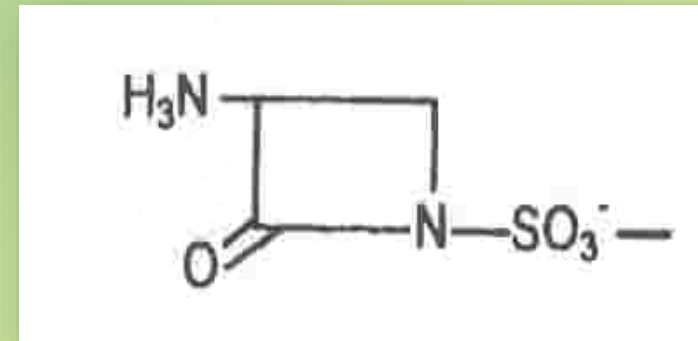
Penicilina



Cefalosporina



Carbapenema



Monobactâmico

Estrutura química x comportamento

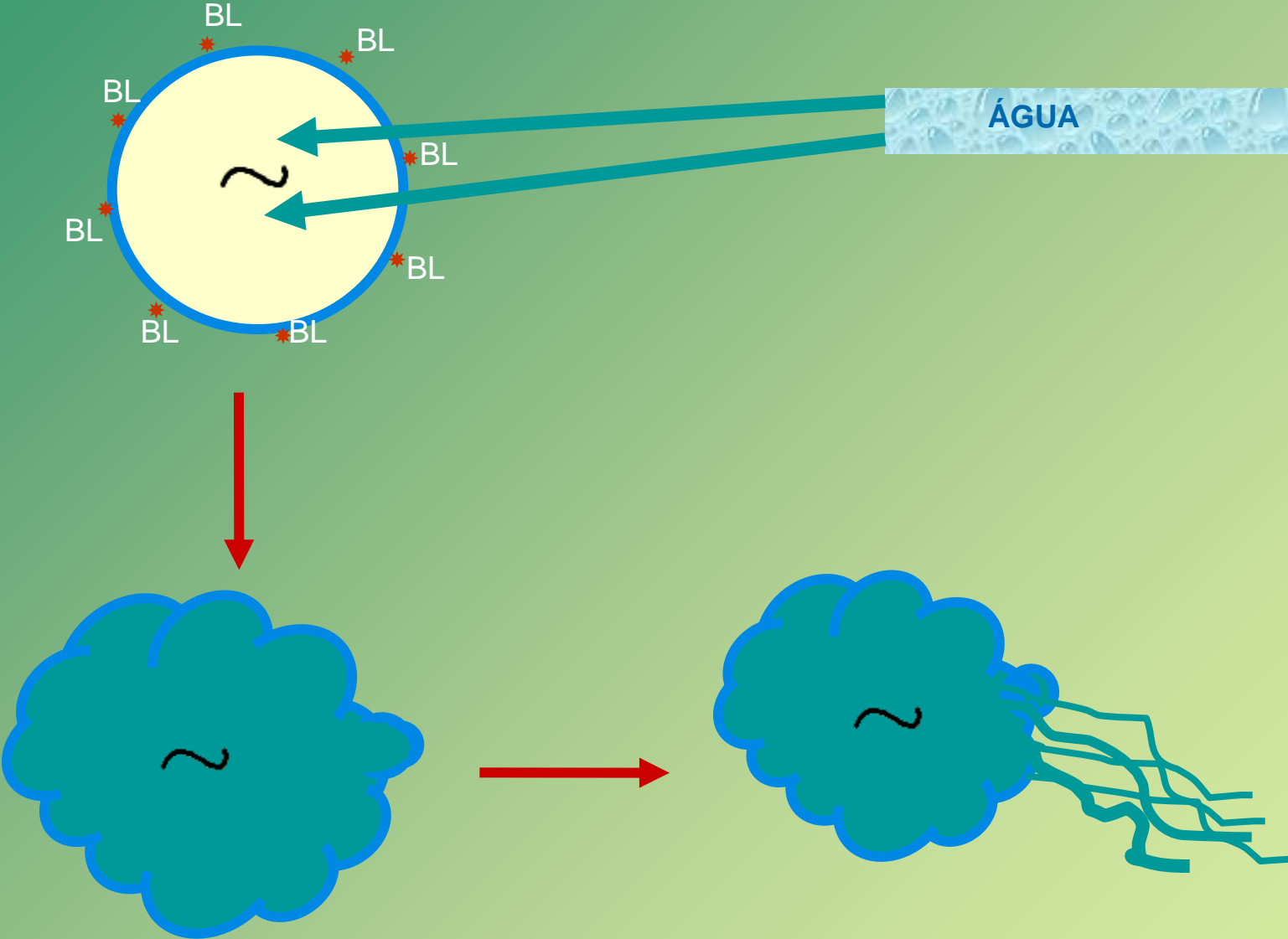
- São bactericidas
- Só atuam quando a bactéria está se multiplicando (são antagonizados pelos bacteriostáticos)
- Atuam sobre a síntese da **parede celular** da bactéria (estrutura inexistente na célula humana)
- Por isso são praticamente **atóxicos**
- Não atingem bactérias sem parede (Clamídia e Micoplasma)
- Não são metabolizados (uso em Hepatopatas)
- Eliminação renal em atividade (uso em I.T.U.?)
- São, no entanto, alergênicos

Mecanismo de ação

- São bactericidas
- Só atuam quando a bactéria está se multiplicando
- Atuam sobre a síntese da **parede celular** da bactéria
- Mais precisamente, na **camada do peptidoglicano**



BL BL BL BL BL BL BL BL



Betalactâmicos

Penicilinas

- Naturais
 - **Penicilina G**
 - **Penicilina V**
- Semissintéticas
 - **Amino-Penicilinas:** Ampicilina e Amoxicilina
 - **Isoxazolil-Penicilina:** Oxacilina
 - **Carboxi-Penicilinas:** ~~carbenicilina, Indanil-carbenicilina, carfecilina,~~ **ticarcilina**
 - **Ureído-penicilinas:** Piperacilina

Outros betalactâmicos

Cefalosporinas

- 1ª, 2ª, 3ª
- 4ª e 5ª gerações

Carbapenemas

- Imipenem-cilastatina (Tienam)
- Meropenem (Meronem)
- Ertapenem (Invanz)
- Doripenem

Carbacefemas

- Loracarbef (Lorabid – USA)

Outros betalactâmicos

Monobactâmicos

- Aztreonam
- Carumonam e Tigemonam (ainda não em uso)

Inibidores de Betalactamases

- Ácido clavulânico
- Sulbactam

Penicilinas naturais e semisintéticas

Penicilinas naturais



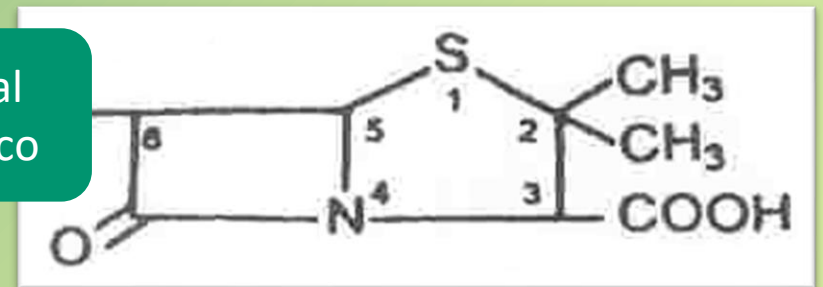
O que é penicilina ?

- Antibiótico obtido de culturas de fungo
- Frações: A, B, C, F, **G**, H...
- Fração G = Benzil-penicilina

- Benzil-penicilina

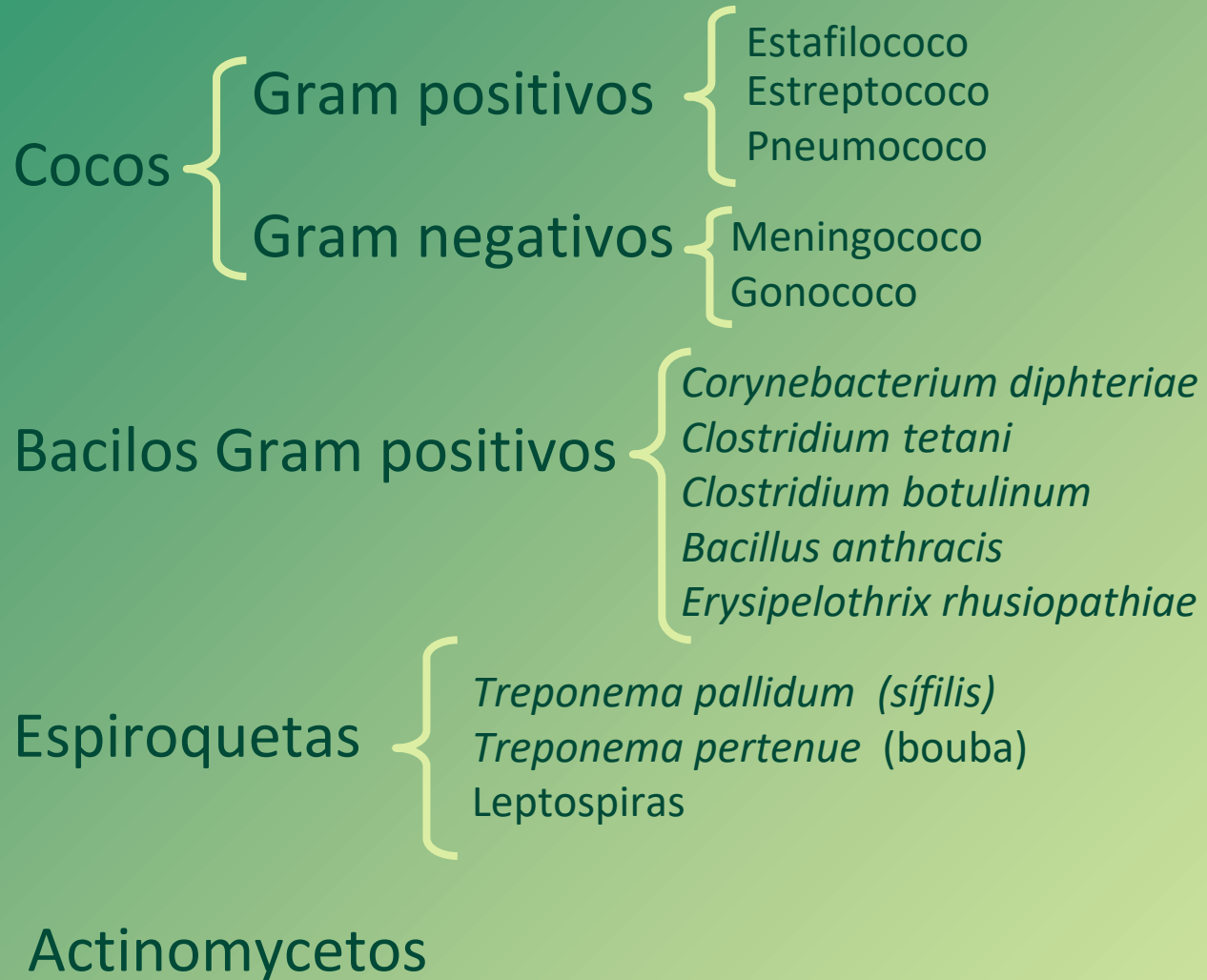
- Ácido orgânico
- Anel de Tiazolidina + Anel Beta-Lactâmico

Radical
Benzílico



Ácido 6-aminopenicilânico (6 APA)

Espectro



Difusão

- Plasma: conjugação com proteínas (Haptenos)
- Atravessa:
 - Meninges lesadas (dose alta até o fim do tratamento)
 - Placenta: níveis amnióticos e fetais (grupo B – FDA)
- Não determina níveis biliares terapêuticos

Eliminação

- Renal: Por secreção tubular
Em atividade (não metabolizada)

Efeitos adversos

Tóxicos

- Neurológicos ⇒ convulsões
(+ 80 milhões de U de Pen.G K)
- Cardíacos ⇒ hiperpotassemia
- Hipertensivos – teor de Sódio da Carbenicilina

Efeitos adversos

Alérgicos

Tipo I

- Urticária
- Angio-edema (Quincke)
- Asma, Rinite
- **Choque anafilático**

IgE

Tipo II

- Hemólise
- Plaquetopenia

Ac. Citotóxicos
Complemento



Efeitos adversos

Tipo III

“Doença do soro”
Eritema polimorfo
Vasculite

Imunocomple

Tipo IV

Dermatite de contato
Stevens-Johnson

Linfócitos T



Efeitos adversos

- Alergia mediada por IgE – patogênese
- **Determinante antigênico maior:**
 - 99% das reações (formas leves)
 - grupo benzil-peniciloil
- **Determinante antigênico menor :**
 - 1% das reações (grave- Choque)
 - benzil penicilina e cerca de 11 produtos de degradação “in vitro” do antibiótico.

Alergia a penicilina

- Conhecida – não futucar o cão, ou o Cão, com vara curta
- Desconhecida – ~~Teste~~
 - Alergia é qualitativa
 - Determinante antigênico menor
(Benzilpenicilina e 11 produtos de degradação)
 - Anamnese
 - Boa indicação

Outros efeitos adversos

- Isquemia, necrose, e gangrena de extremidades, quando se aplicava **Pen G Benzatina** no deltoide



- Elevação de **AST** e **ALT** (TGO e TGP), com Ampicilina I.M

Penicilinas – fração G

- G potássica (cristalina)
- G procaína
- G benzatina

Penicilina G potássica

- Hidrossolúvel \Rightarrow I.V.
- Meia vida \Rightarrow 3 horas
- Dose \Rightarrow 500.000 U.I./Kg/Dia

ALGORITMO II - CONDUTAS NO PRIMEIRO ATENDIMENTO DE PACIENTES DE LEPTOSPIROSE E COM SINAIS DE ALERTA		
<p>PRIMEIRO): TERIAL RESPIRATÓRIA BIENTE) LASGOW ÚLTIMAS 6-12h O</p>	<p>SOLICITAR NO PRIMEIRO ATENDIMENTO:</p> <ul style="list-style-type: none">•HEMOGRAMA,•Na⁺, K⁺, URÉIA, CREATININA•TGO, TGP, BT, BD, CPK•SOROLOGIA PARA LEPTOSPIROSE•HEMOCULTURA PARA <i>LEPTOSPIRA</i>•HEMOCULTURA PARA AERÓBIOS	<p>INICIAR NO PRIMEIRO ATENDIMENTO:</p> <ul style="list-style-type: none">•PENICILINA CRISTALINA 1,5milhões UI, IV, 6/6H OU•CEFTRIAXONA: 1g IV/dia (se dúvida no diagnóstico, fazer 2g IV/dia)• SE CONTRA-INDICAÇÃO: AZITROMICINA: 500mg IV/dia

Penicilina G potássica

- Indicações: Sepses, meningites, tétano, difteria, endocardite bacteriana, infecções por anaeróbios, sífilis congênita e gangrena gasosa



Penicilina G procaína

- Junção equimolecular de penicilina e procaína
- Procaína
 - ⇒ Diminui a solubilidade
 - I.M.
 - Absorção mais lenta.
 - Eliminação igualmente lenta
 - ⇒ Ligação proteica maior
 - ⇒ A Procaína é também um **hapteno**

Penicilina G benzatina

- Resultado da combinação de duas moléculas de **PENICILINA** e uma base de **AMÔNIA**
- Baixa solubilidade. Uso I.M.
- Absorção lenta \Rightarrow presença na circulação 8 horas após a aplicação
- Alta taxa de ligação proteica
- Níveis terapêuticos medianos e duradouros
- Eliminação lenta: Níveis terapêuticos em torno de 5 dias e profiláticos de 21 dias.
- Inadequada para urgências

Penicilina G Benzatina

Indicações

Faringo-tonsilites



Escarlatina



- Impetigo crostoso (estreptococo)



- No impetigo bolhoso (estafilococo),
nem pensar



- Erisipela

- 3.600.000 U.I. (3 amp.) – 01 amp. Cada 3 dias
- Erisipela bolhosa
- Participação de Estafilococo (esfoliatina-degradação da desmogleína)

- Acrescentar: Cefalexina, ou Amoxicilina + Ácido Clavulânico ou Ciprofloxacino.



Sífilis

- Primeira escolha
 - Não há resistência
 - Atóxica
- Doses:
 - Sífilis primária - 2.400.000 U. I.
 - Sífilis secundária – 2.400.000 U. I.
 - Sífilis latente – recente: 2.400.000 U. I.
tardia: 7.200.000 U.I.
 - Sífilis terciária –7.200.000 U.I.
(2.400.000 U.I. cada semana)



Sífilis nos alérgicos a penicilina

- Tetraciclina:

- Fosfato de Tetraciclina – 500 mg 6/6 h
- Minociclina – 200 mg iniciais e 100 mg 12/12h
- Doxiciclina – 200 mg iniciais e 100 mg/dia

20 dias

- Eritromicina – 500 mg 6/6 h. – 15 a 20 dias

Sífilis na gestante

- PENICILINA BENZATINA
 - Três séries de 2.400.000 U.I. Intervalo de uma semana
 - Perdendo uma das doses, tem de recomeçar

Sífilis em gestantes alérgicas a penicilina

- ~~Tetraciclina~~
- **Macrolídios** (Eritromicina, Claritromicina)
- Tratar a gestante e a criança após o nascimento?
- Nova proposta: **Ceftriaxona** (1000 mg/dia)

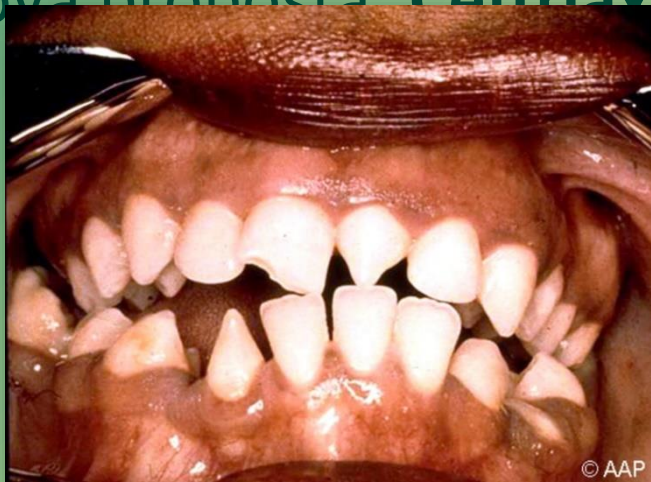


FIGURA 5: Fronte olímpica e nariz em sela de recém-nascido com sífilis congênita
Fonte: Arquivo pessoal da Profa. Dra. Vânia Silami

Outras indicações de penicilina G benzatina

Quimioprofilaxia

Amanhã, com o Prof. Celso Marcos

Penicilina G benzatina

- Apresentação
 - Ampolas com: 600.000 U.I. ou 1.200.000 U.I.
- Nomes comerciais
 - Benzetacil, Bepenem Penicilina G Benzatina

Outra penicilina natural: Fenox-metil-penicilina (fração V)

- **Penicilina V**
 - Ácido-estável – **V.O.**
 - Indicações – infecções sem gravidade
 - Dose – 500.000 U.I. de 6/6 horas
 - Nome comercial – Pen-ve-oral
 - **MEIA VIDA – 6 horas**

PEN-VE-ORAL[®]

fenoximetilpenicilina potássica

2x ao dia, por até 10 dias.¹

Solução:

PESO CORPORAL	POSOLOGIA ²
10 Kg	2,5 mL a cada 12h
20 Kg	5 mL a cada 12h
30 Kg	7,5 mL a cada 12h

Peso ÷ por 4, a cada 12 horas (mL).²

Posologia cômoda nas infecções estreptocócicas leves e moderadas do trato respiratório, incluindo otite média.¹

Comprimido

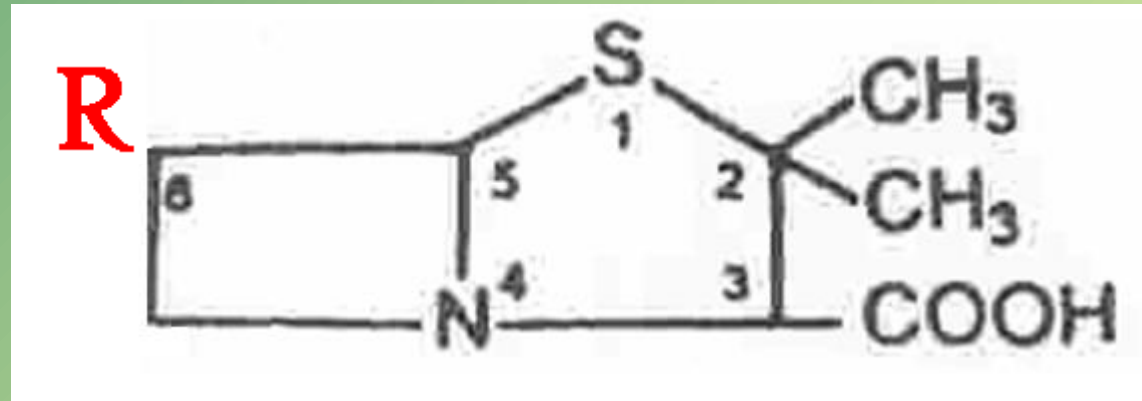
PESO CORPORAL	PO
25 Kg	1 c
50 Kg	2 c

Posologia cômoda na prevenção de febre reumática e/ou cor

Penicilinas semissintéticas

Penicilinas semissintéticas

- **Obtenção**
 - Ácido 6-amino penicilânico + radicais



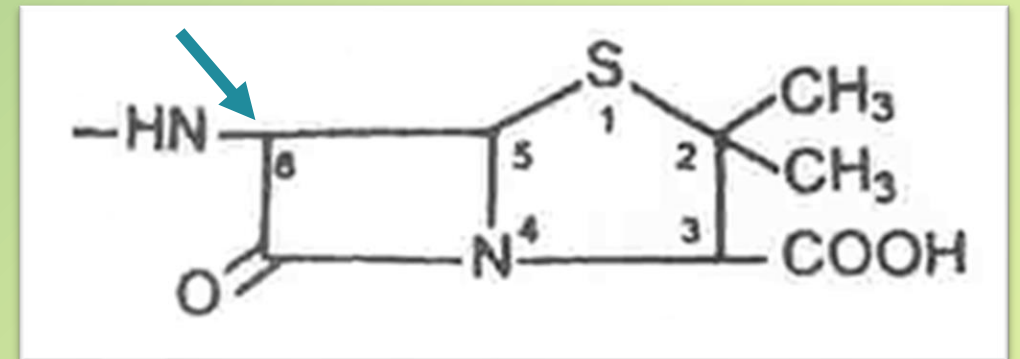
Grupos

- Isoxazolil-penicilinas: Oxacilina
- Amino-penicilinas: Ampicilina e amoxicilina
- Carboxi-penicilinas: Ticarcilina
- Ureído-penicilinas: Piperacilina

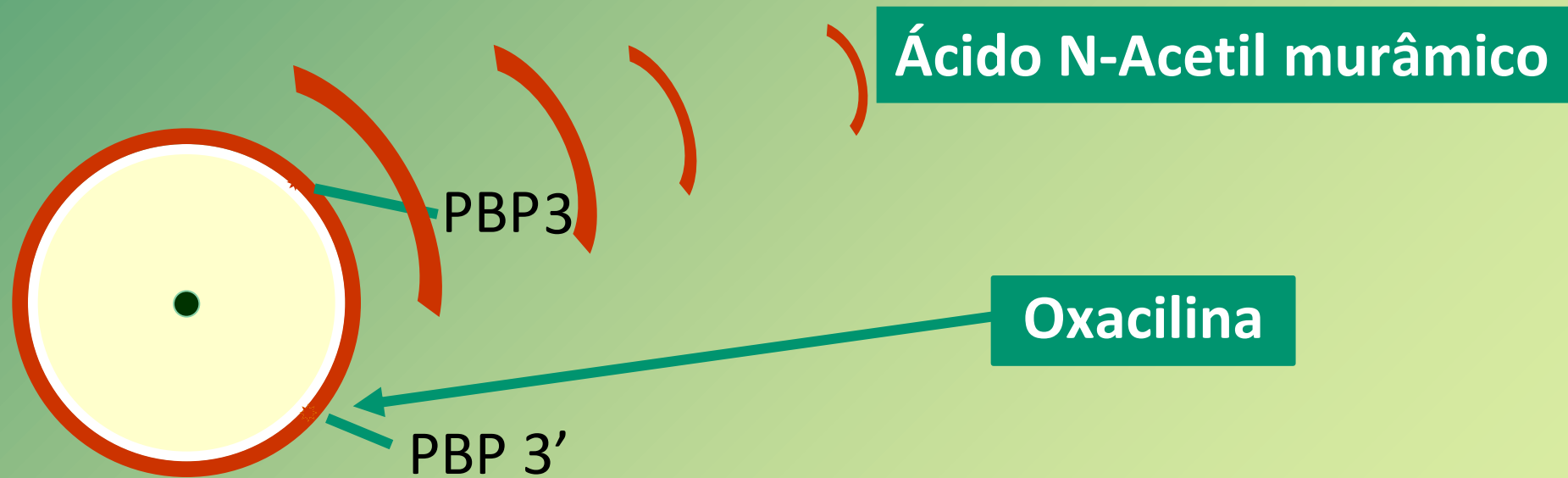
Isoxazolil-penicilina

Oxacilina

- Única Penicilina em uso que é resistente à ação de **Betalactamase**
- O radical isoxazolil bloqueia o ponto de ligação da **beta-lactamase** com o **anel beta-lactâmico** da Penicilina
- Espectro: semelhante ao da Penicilina G
- Indicação: infecções por **estafilococos**



Resistência (não enzimática) do estafilococo à oxacilina





Oxacilina

- **Farmacocinética**
 - Intensa ligação proteica (baixo nível no LCR e líquido amniótico)
 - Meia vida de 6 horas
 - Absorção oral precária
 - Eliminação renal
- **Dose**
 - 50 a 100 mg/kg/dia
 - Pode ser aumentada
- **Nomes comerciais**
 - Oxacilina, Oxanon – frasco-amp com 500 mg

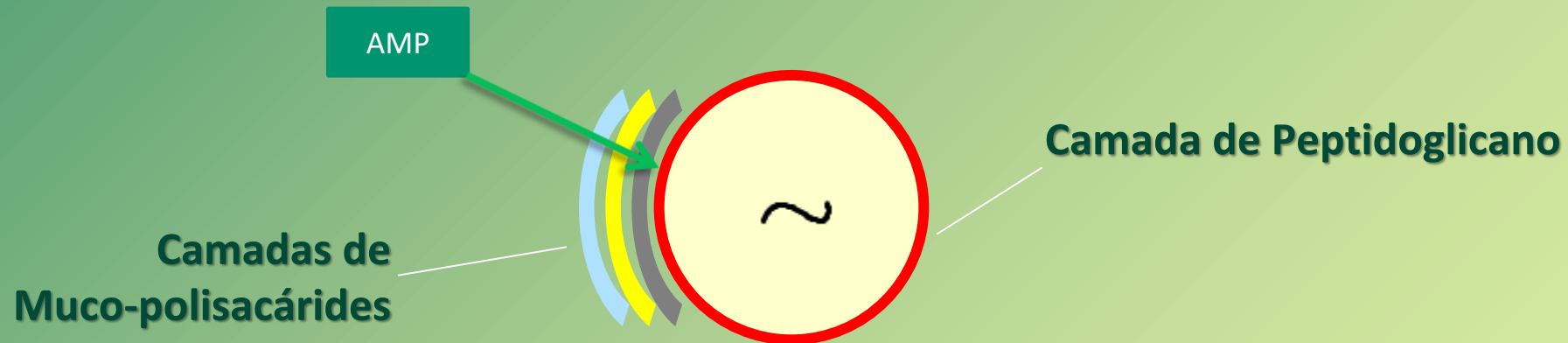
Aminopenicilinas

ampicilina e amoxicilina

- Amplo espectro – agem sobre bacilos Gram negativos
- Uso – oral e parenteral
- Farmacocinética
 - Níveis biliares
 - Atravessam meninges e placenta (grupo B do FDA)
 - Não são metabolizadas (uso em hepatopatas)
 - Eliminação renal em atividade
- Sensíveis às betalactamases

Ampicilina

- 1ª Penicilina de amplo espectro
- Ação sobre Gram negativos



- Porinas
- **Resistência** – perda de porinas
- subdoses – uso da dose padrão 500mg 8/8h

Ampicilina

- Uso
 - Oral – absorção prejudicada por alimentos
 - Uso parenteral – IV
- Meia vida – 6 horas
- Doses – 25 a 50 mg / kg / dia
 - em Gram negativos – 50 a 100 mg / kg / dia
 - em meningites – 200 a 400 mg / kg / dia

Defeito?

Amoxicilina

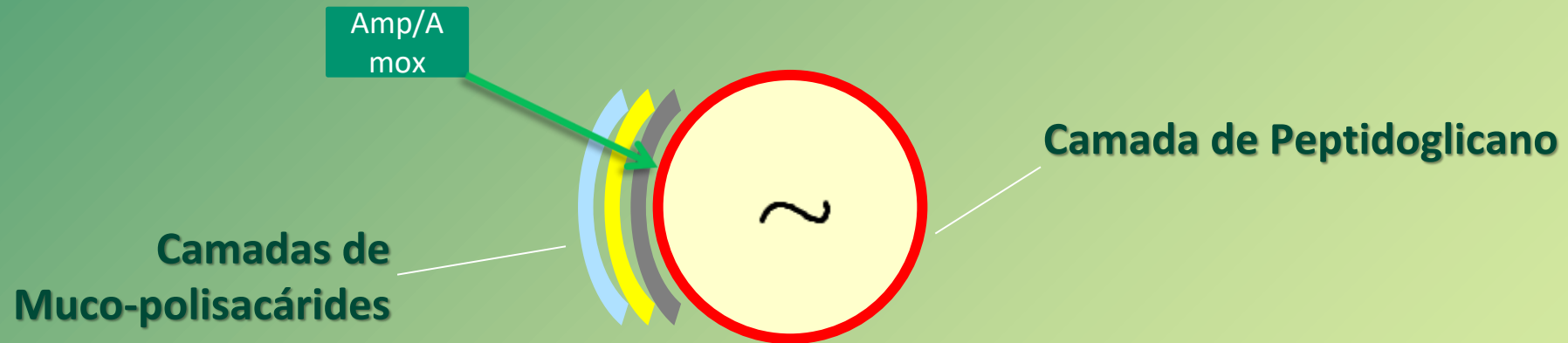
- Derivado da Ampicilina, da qual se diferencia por:
 - Melhor absorção em presença de alimentos
 - Meia vida de 8 horas.
- Indicações
 - As mesmas da Ampicilina
- Uso
 - Via oral
- Doses
 - 25 a 50 mg/Kg/Dia.
 - Em Gram-negativos, 50 a 100 mg/kg/dia

Amoxicilina

Indicações

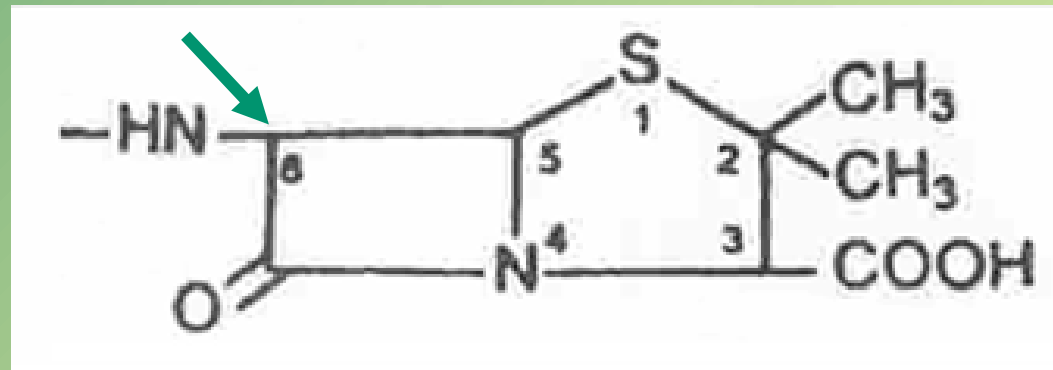
- Faringo-tonsilites, piodermites, erisipela, escarlatina, pneumonia pneumocócica
- Infecções de vias aéreas (traqueítes, traqueo-bronquites, laringites)
- Otites
- Colangites, colecistites, portadores sãos de *S. typhi*
- **Infecções urinárias e bacteriúria assintomática (gestação)**

Ampicilina / amoxicilina resistência porínica



Ampicilina / amoxicilina resistência enzimática

- A enzima **betalactamase** atua sobre a ligação do anel betalactâmico com o Radical Aminobenzil



Medidas para enfrentar a resistência

- **Porínica**

- Orar

- **Enzimática**

- Associar o antibiótico a **inibidores de betalactamases**

Inibidores de betalactamases

- Betalactâmicos, ou não
 - **fraca ação antibiótica**
 - Afinidade por betalactamases bacterianas
- Atraindo a enzima deixa o antibiótico livre
- Interfere com suas indicações (Hepatopatia, gestação)

Inibidores de betalactamases em uso

- Betalactâmicos
 - Ácido Clavulânico (clavulanato de potássio)
 - Sulbactam
 - Tazobactam
- Não Betalactâmicos
 - Avibactam, Relebactam, Vavorbactam, Zidebactam

Amoxicilina + inibidores de betalactamases

- Amoxicilina + Ácido clavulânico (ou Clavulanato de Potássio)
 - afinidade com betalactamases plasmidiais = estafilococo
- Amoxicilina + Sulbactam
 - afinidade com betalactamases cromossômicas = Gram negativos

Amoxicilina + ácido clavulânico

apresentação B.D. (Bis diem)

- Inibidores de Betalactamases não modificam a **farmacocinética do antibiótico** (absorção, difusão, meia vida, eliminação)
- O aumento da dosagem (produtos B.D. tem 875 mg de Amoxicilina por comprimido) não aumenta a meia vida do antibiótico, porém eleva sua concentração inibitória mínima para 12 horas

Ampicilina / sulbactam

- Indicações:
 - Infecções por Gram positivos e Gram negativos produtores de betalactamases
 - Infecções pelo *Acinetobacter baumannii*
- Limitações:
 - usar com cautela em {
 - Hepatopatas
 - Gestantes (grupo C – FDA)
 - Lactantes

Nomes comerciais

- **Ampicilina**
 - Ampicilab, amplacilina, cilinon, “ampicilinas”
- **Ampicilina / sulbactam – “unasyn”**
- **Amoxicilina**
 - Amoxil, amox-ems, amoximed, atak, duzimicin, hincomox, linamon, lofex, nemoxil, novocilin, ocylin, “amoxicilinas”
- **Amoxicilina + ácido clavulânico**
 - Aclaf, atak-clav, clavulin, claxan, doclaxin, lânico, novamox, sinot-clav
- **Amoxicilina + sulbactam**
 - Sulbamox, septam trifamox

Carboxipenicilina

Ticarcilina

- Ação sobre Gram-negativos, inclusive germes “problema”
 - (*Pseudomonas*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganni*)
- Carbenicilina, carro chefe do grupo, em desuso:
 - Afinidade pela adenosina-difosfato (ADP) das plaquetas, leva a diminuição da agregação plaquetária, resultando em hemorragia
 - Alto teor de sódio
 - Ureído-penicilinas

Ureidopenicilinas

Piperacilina

- Penicilina semi-sintética derivada da ampicilina
- Amplo espectro
- Ação sobre enterobactérias, inclusive *P. aeruginosa*
- Sensível a Beta-lactamases
(por isso usada em associação com **tazobactam**)

Piperacilina

- Mais potente que a Carbenicilina
 - 4 a 16 vezes sobre enterobactérias
 - 16 a 32 vezes sobre *P. aeruginosa*
- Menor teor de sódio que Carbenicilina e Ticarcilina
- Menor afinidade pelo Adenosina-Difosfato (ADP) das plaquetas do que a Carbenicilina

Piperacilina

Espectro

- Cocos G+ e G- (aeróbios e anaeróbios)
- Bacilos G- { *H. influenzae*, ***E. coli***, *Salmonella typhi*,
Shigella, ***Proteus vulgaris***, *Providencia rettgeri*
Morganella morganni, ***P. aeruginosa***

Resistência: Enzimática – betalactamases plasmidiais

Piperacilina

- **Farmacocinética**
 - Absorção parenteral
 - Boa concentração plasmática
 - **Níveis líquóricos precários**
 - Alta concentração biliar
- **Eliminação**
 - Renal, por filtração glomerular e secreção tubular
 - Biliar

Piperacilina

- **Indicações**

- Infecções por: *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *Morganella morgani*, *Providencia rettgeri*, *Klebsiella*

- **Doses**

- 200 a 300 mg/kg/dia – 4/4 ou 6/6 horas
- R.N. – 75 a 100 mg/kg/dia – 12/12 horas
- Infusão lenta durante cinco minutos
- Nomes comerciais
 - Piperazan, Tazocin, Tazomax

Para ter acesso às aulas

- Acesse o QR code ao lado:

