

BETA-LACTÂMICOS

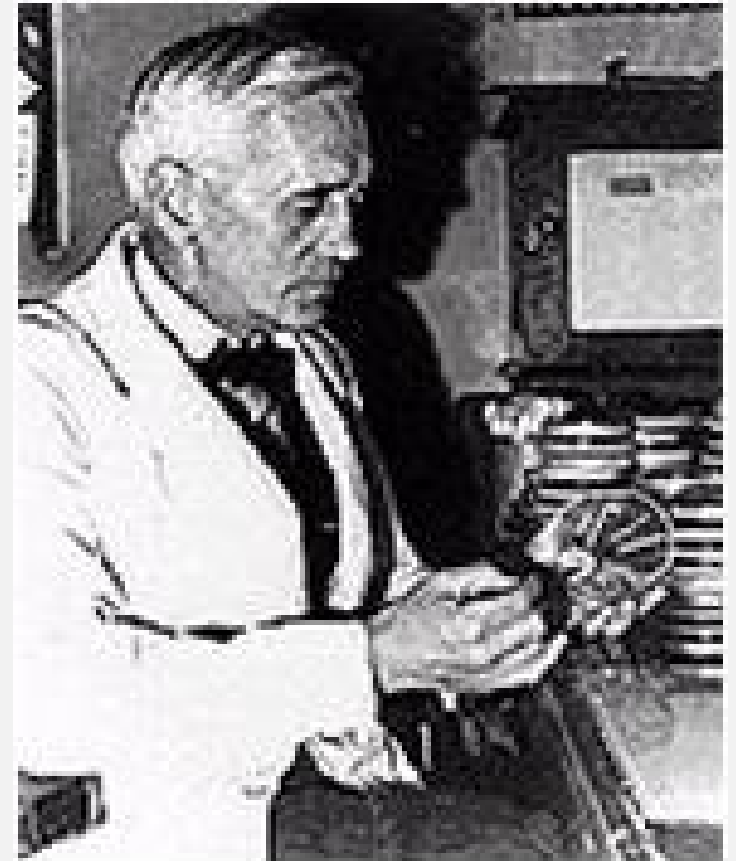
**Alexander
Fleming,
1928**



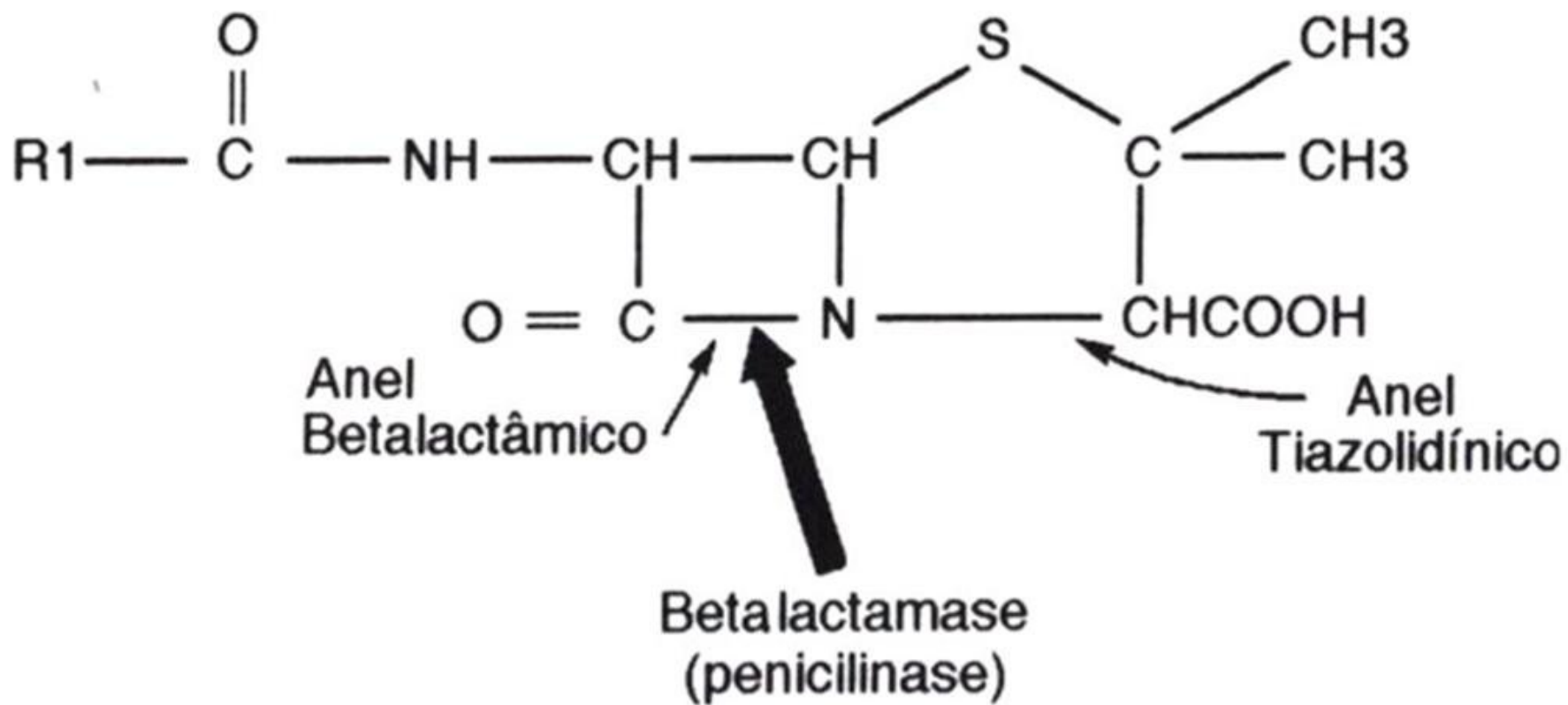
Penicillium notatum



**penicilina G,
1941**



Cadeia Lateral



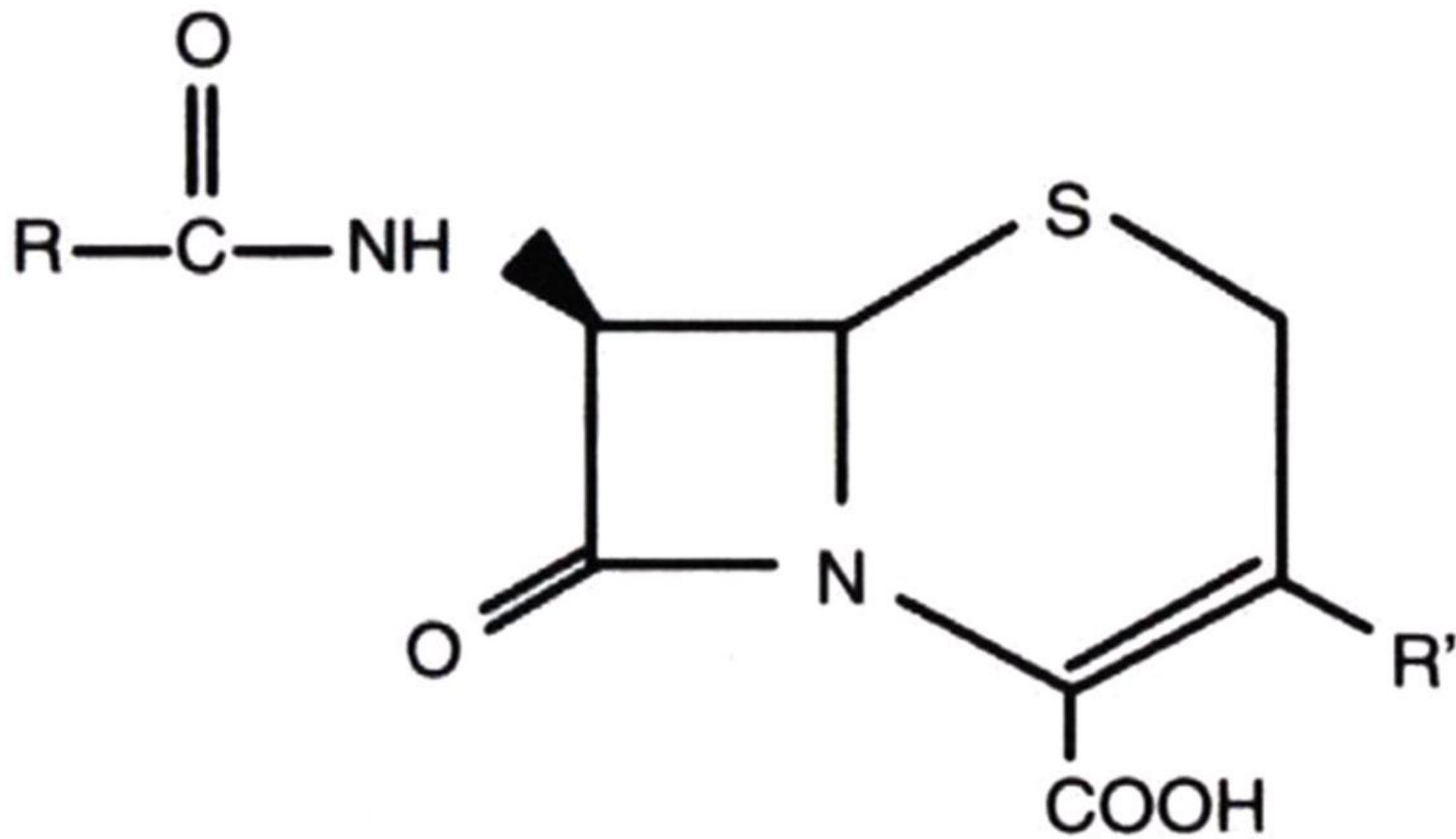
**Giuseppe
Brotzu**



Cephalosporium acremonium



cefalosporinas



- **Resistência bacteriana:**

- **beta-lactamases:** enzima produzida por bactérias que tem como finalidade hidrolisar o anel beta-lactâmico

- *S. aureus*

- *Proteus*

- *Bacillus*

- *P. aeruginosa*

- *Bacteróides*

- *M. tuberculosis*

- *E. coli*

PENICILINAS

1. penicilina G:

* cristalina sódica ou potássica

* procaína

* benzatina

2. penicilina V

3. ampicilina

4. amoxicilina

5. oxilina

6. dicloxicilina

7. metilina

- **Farmacocinética:**

- 1) Absorção:**

- administração oral:**

- * ácido gástrico inativa as penicilinas G mas não as penicilinas V

- * as penicilinas V devem ser administradas cerca de 60 min antes das refeições e no mínimo 2 h após

- * as concentrações plasmáticas são atingidas cerca de 30 – 60 min após a administração

- administração SC ou IM:

- * penicilinas G cristalinas apresentam concentrações plasmáticas máximas após 15 min

- * penicilinas G procaina ou benzatina, são formas de liberação prolongada

2) Distribuição:

- * as penicilinas G e V se distribuem por todo o organismo (60% ligam a albumina)

- * não possuem grande ação sobre o líquido ocular, liquor e pericárdio

3) Excreção:

* Cerca de 99% de uma dose é excretada pelos rins (90% secretado pelos túbulos e 10% filtrado)

EFEITOS COLATERAIS

- 1. Hipersensibilidade:** desde exantemas até choque anafilático.
- 2. Trato gastrointestinal:** náuseas, vômitos e diarreia.
- 3. Hematológico:** pancitopenia, alteração na agregação plaquetária levando a hemorragias.
- 4. Sistema Nervoso Central:** efeitos colaterais dose-dependentes
- 5. Rim:** nefrite intersticial dose-dependente (penicilinas G, ampicilina e amoxicilina)

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

1. **anticoncepcionais orais:** possível diminuição do efeito contraceptivo. Deve ser administrado com precaução.
2. **anticoagulantes orais:** redução do efeito do anticoagulante, pois ocorre um aumento da metabolização dos mesmos.
3. **beta-bloqueadores:** há risco de taquicardia, já que ocorre redução da absorção gastrintestinal destes medicamentos.
4. **antiinflamatórios não-esteroidais (AINE):** ocorre possível aumento dos efeitos tóxicos de ambos os fármacos, há competição por sítios de união em proteínas plasmáticas.
5. **antibióticos macrolídeos:** antagonismo do efeito bactericida das penicilinas pela ação bacteriostática dos macrolídeos. É recomendado administrar a penicilina algumas horas antes da administração do antibiótico macrolídeo.

CEFALOSPORINAS

CEFALOSPORINAS

1ª Geração:

Boa atividade sobre cocos Gram-positivos, os Enterococos apresentam resistência. Atividade sobre os bacilos Gram-negativos, limitada para *E. coli*, *P. mirabilis* e *K. pneumoniae*

2ª Geração: Apresenta dois subgrupos:

Subgrupo cefuroxima - Atividade sobre cocos Gram-positivos semelhante as de 1ª geração. Maior atividade sobre Gram-negativos em relação aos de 1ª geração. Ativo sobre *H. influenzae* beta-lactamase positivo, *M. catarrhalis* e *S. pneumoniae*

Subgrupo cefamicina - Apresentam menor atividade sobre Gram-positivos e maior para Gram-negativas, excelente atividade sobre anaeróbios, principalmente Bacteróides.

3ª Geração:

As cefalosporinas de 3ª geração são menos ativas sobre Gram-positivos do que as de 1ª geração. Apresentam excelente atividade sobre Gram-negativos, exceto *Serratia*, *Acinetobacter* e *Pseudomonas*.

4ª Geração:

Associa as vantagens das cefalosporinas de 1ª e 3ª gerações. Boa atividade sobre Gram-positivos e negativos. Maior resistência à β -lactamase.

• Farmacocinética:

* a maioria das cefalosporinas são administradas por via parenteral, porém, algumas são muito bem absorvidas pelo TGI

* distribuem-se amplamente por todos os tecidos e líquidos corporais. Não penetram a barreira hematoencefálica

* algumas das cefalosporinas são excretadas pela bile, mas a grande maioria é secretada pelo túbulo renal

- **cefalexina (Keflex® , Cefalexina® , Cefalexin®)**
 - **cefadroxil (Cefamox® , Cefadoxil® , Drocef®)**
 - **cefalotina: (Keflin neutro® , Cefalotina®)**
- 1 geração
- **cefuroxima axetil (Zinnat®)**
 - **cefaclor (Ceclor®)**
 - **cefoxitina (Mefoxin®)**
 - **cefamandol (Mandol®)**
- 2 geração
- **cefotaxima (Claforam®)**
 - **ceftriaxoma (Rocephin®)**
- 3 geração
- **cefepima (Cefepima®)**
- 4 geração

Cuidados a serem tomados:

- Toxicidade renal pode ocorrer em pacientes com mais de 50 anos, pacientes com disfunção renal e em pacientes que recebam outras drogas nefrotóxicas.
- Necessitam de correção na insuficiência renal.
- cefotaxima e ceftriaxona devem ser administradas com cautela em pacientes com disfunção hepática.

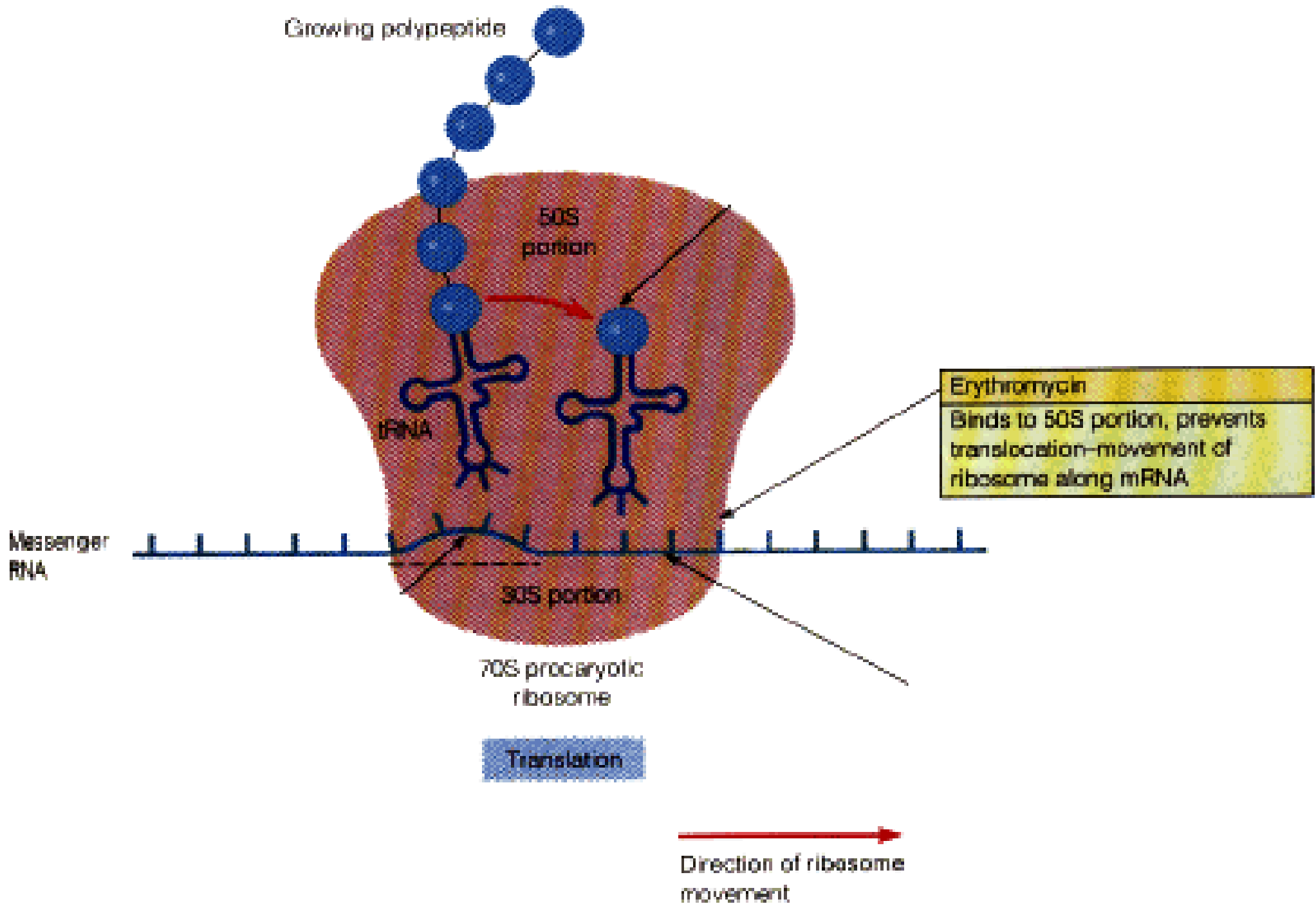
Reações adversas:

- Hipersensibilidade pode ocorrer em 5% dos pacientes, incluindo urticária, prurido, rash, febre e ocasionalmente anafilaxia
- Podem ocasionar neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia.
- Elevação da uréia e creatinina
- Elevação da fosfatase alcalina e transaminases.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

1. **alimentos:** retardam a absorção da cefalosporina, administrar preferencialmente longe das refeições.
2. **probenicida:** pode aumentar a meia-vida das cefalosporinas.
3. **aminoglicosídeos:** sinergismo da nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos.
4. **diuréticos:** sinergismo da nefrotoxicidade. Possivelmente em razão de um aumento da concentração de renina ou de cefalosporina no interior das células renais. Caso seja necessário a associação, dar preferência às cefalosporinas menos nefrotóxicas.
5. **anticoagulantes orais:** risco de hemorragia por sinergismo do efeito anticoagulante. O paciente deve ser monitorado e, se necessário, deve-se reajustar a dose do anticoagulante oral.

MACROLÍDEOS



* São drogas substitutas das penicilinas, são utilizadas no tratamento de infecções de pacientes alérgicos a penicilina

* eritromicina (*Streptomyces erythreus*)

* azitromicina, claritromicina, roxitromicina

- **Mecanismo de ação:**

- ligam-se as subunidades ribossômicas 50S dos microorganismos, impedindo a síntese de proteínas bacterianas. São bacteriostáticos, mas em alguns casos podem ser bactericidas.

- **Farmacocinética:**

- a) eritromicina:

- todas as formas de eritromicina são absorvidas pelo TGI e difundem-se na maioria dos tecidos. Concentra-se principalmente no fígado. É excretada na bile e nas fezes.

b) claritromicina

- é bem absorvida pelo TGI mesmo na presença de alimento
- penetra nos tecidos e na célula, incluindo macrófagos, leucócitos
- é metabolizada no fígado

c) azitromicina

- sua absorção é prejudicada por alimentos
- concentra-se em macrófagos e polimorfonucleares
- apenas 6% é excretada pelos rins

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

anticoagulantes orais: hemorragia por inibição da metabolização dos anticoagulantes. O paciente deve ser monitorado, e se necessário, reajustar a dose do anticoagulante oral.

penicilinas: o efeito bacteriostático do macrolídeo inibe a ação bacteriostática das penicilinas (antagonismo farmacodinâmico).

cefalosporinas: antagonismo do efeito antimicrobiano.

estradiol: risco de icterícia e prurido, inibe citocromo P450.

ácido retinóico: aumento dos níveis séricos do ácido retinóico e toxicidade por inibição das enzimas responsáveis pelo metabolismo hepático do mesmo.

terfenadina: redução do efeito terapêutico, inibe a metabolização hepática.

TETRACICLINAS

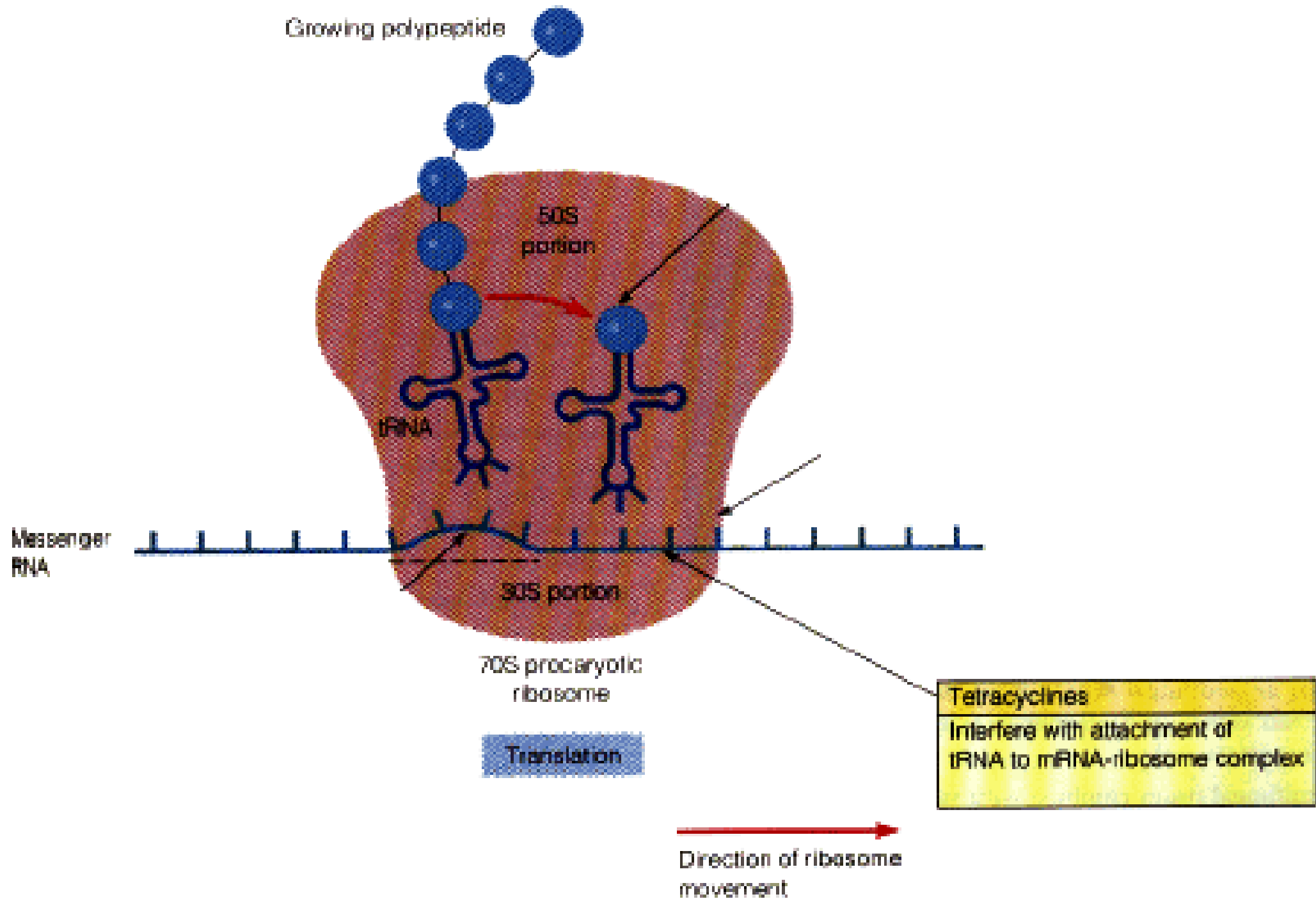
Representantes:

- **doxiciclina: Vibramicina[®]**
- **minociclina: Minomax[®]**
-
- **oxitetraciclina: Oxitetraciclina[®], Terramicina[®]**
- **tetraciclina: Tetraciclina[®], Tetrex[®] Ambra-sinto T[®], Infex[®], Statinclyne[®], Tetraciclina[®])**

* São antibióticos bacteriostáticos, inibem a síntese protéica por promover inibição da porção 30s do ribossomo.

• **Uso:**

São ativas contra gram-positivos, negativos e anaeróbios.



Reações adversas

- Coloração permanente dos dentes em lactantes ou crianças, câibras com gastrite, descoloração ou escurecimento da língua, diarreia, aumento da fotossensibilidade cutânea, inflamação da boca ou língua, náuseas ou vômitos.

OBS.: atravessa a barreira placentária, não recomendado em períodos de amamentação, pode exacerbar a candidíase oral.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- 1. O uso simultâneo com antiácidos resulta em redução da absorção das tetraciclinas orais.**
- 2. A associação com metoxiflurano pode aumentar o potencial de nefrotoxicidade.**
- 3. Não se recomenda o uso combinado com penicilina, pois os agentes bacteriostáticos podem interferir no efeito bactericida das penicilinas.**
- 4. O uso simultâneo com bicarbonato de sódio pode produzir redução da absorção das tetraciclinas orais.**
- 5. Exacerba a ação de anticoagulantes.**

FLUORQUINOLONAS

INDICAÇÃO DE DOENÇAS

norfloxacin	Infecções do trato urinário baixo Gonorréia não-complicada Prostatite bacteriana
ciprofloxacin, pefloxacin ofloxacin	e Infecções urinárias altas Gonorréia Pneumonias por Gram-negativos Associado a aminoglicosídeos na fibrose cística Diarréia do viajante Infecções de pele, tecidos moles e osteomielites
levofloxacin, trovafloxacin	Pneumonias sinusites

EFEITOS COLATERAIS E CONTRA-INDICAÇÕES

- Sintomas gastrintestinais (náuseas, vômitos, diarreia e anorexia)
- Cefaléia, tonturas e anormalidades laboratoriais (leucopenia e alteração de transaminase)
- Contra-indicados em crianças em crescimento e durante a gravidez.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- 1. cátions multivalentes (Al^{+3} , Fe^{+2}):** podem promover efeito quelante sobre as quinolonas.
- 2. ciprofloxacina:** redução da depuração de metil-xantinas (aminofilina, cafeína e outros).
- 3. fenitoina e varfarina:** redução do metabolismo das quinolonas.
- 4. alimentos:** retardam a absorção das quinolonas
- 5. cloranfenicol:** ocorre reação de antagonismo quando associados.
- 6. glimepirida:** com norfloxacina, eleva o risco de crise hipoglicêmica.
- 7. hidantoínas:** com levofloxacino ocorre possível redução da eficácia anticonvulsivante.

AMINOGLICOSÍDEOS

- **neomicina: Neomicina[®] (VO, tópico)**
- **gentamicina: Garamicina[®], Gentacil[®], Gentamicina[®], Amplocilina[®] (IM, EV)**
- **tobramicina: Tobramicina[®] (IM, EV, tópico)**
- **amicacina: Amicacina[®], Briclin[®], Novamin[®] (IM, EV)**

Reações adversas:

- Hipersensibilidade: rash, urticária, estomatite e eosinofilia.
- Renal: Nefrotoxicidade reversível.
- Auditiva: Lesão do oitavo par craniano
- Sistema nervoso: Bloqueio neuromuscular,
- Outros efeitos adversos: Náusea, Vômitos, leucopenia, trombocitopenia, taquicardia, hepatomegalia, esplenomegalia, miocardite e elevação temporária das enzima hepáticas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- 1. cefalosporinas:** o uso concomitante pode potencializar os efeitos nefrotóxicos através de efeito tóxico aditivo.
- 2. amicacina:** pode potencializar os efeitos ototóxicos e nefrotóxicos.
- 3. anticoagulantes orais:** risco de hemorragia por inibição da metabolização dos anticoagulantes.
- 4. antieméticos:** podem mascarar os efeitos ototóxicos dos aminoglicosídeos.
- 5. diclofenaco:** possibilidade de aumento do efeito nefrotóxico, deve ser administrado com precaução.