1. Antimicrobianos e Antibióticos

Anna Erika Vieira de Araújo
Daiana Cristina Silva Rodrigues
Fernanda Stephens Hermes da Silva
Mayara de Mattos Lacerda de Carvalho
Thiago Pavoni Gomes Chagas
Orlando Carlos da Conceição Neto
Talyta Soares do Nascimento

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

ARAÚJO, A. E. V., RODRIGUES, D. C. S., SILVA, F. S. H., CARVALHO, M. M. L., CHAGAS, T. P. G., CONCEIÇÃO NETO, O. C., and NASCIMENTO, T. S. Antimicrobianos e Antibióticos. In: ASSEF, A. D. C., SANTOS, L. M., and ZAHNER, V., eds. *Superbactérias resistentes a antimicrobianos* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2025, pp. 19-36. BIO collection. ISBN: 978-65-5708-202-7. https://doi.org/10.7476/9786557082331.0003.

All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International license.
Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribição 4.0.
Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimento 4.0.

1

Antimicrobianos e Antibióticos

Anna Erika Vieira de Araújo • Daiana Cristina Silva Rodrigues • Fernanda Stephens Hermes da Silva • Mayara de Mattos Lacerda de Carvalho • Thiago Pavoni Gomes Chagas • Orlando Carlos da Conceição Neto • Talyta Soares do Nascimento

Antimicrobianos são fármacos de origem natural, semissintética ou puramente sintética capazes de matar ou inibir a proliferação de microrganismos. Segundo o conceito estabelecido em 1947 por Waksman, dá-se o nome de antibiótico às substâncias produzidas por microrganismos dotadas de atividade antimicrobiana. De acordo com essa definição, produtos de síntese orgânica ou extraídos de algas e plantas com atividade antimicrobiana podem ser chamados de *antibiotic-like substances* ou quimioterápicos. O termo antimicrobiano abrange esses dois tipos de substância. No caso de o organismo-alvo ser uma bactéria, esse agente é também chamado de antibacteriano.

Histórico da Descoberta de Agentes Antibacterianos

Historicamente, as doenças infecciosas estão associadas a elevada taxa de mortalidade e morbidade. No século XX, contudo, a descoberta dos antibióticos, possibilitada pelos avanços científicos na área da saúde, reduziu mundialmente o índice de óbitos por infecções bacterianas social e epidemiologicamente relevantes, tais como pneumonia, tuberculose, sífilis e gonorreia.

O desenvolvimento dos antimicrobianos e de sua eficácia revolucionou o tratamento de doenças e infecções ocasionadas por bactérias. Considerado um marco na medicina, levou muitos a acreditarem na erradicação das doenças infecciosas. Atualmente, a antibioticoterapia representa de 30% a 40% das prescrições médicas, apesar dos problemas que ela envolve.

A invenção do microscópio permitiu que por volta dos anos 1670 Van Leeuwenhoek identificasse as bactérias pela primeira vez. No entanto, foi apenas no século XIX, com os experimentos de Louis Pasteur, que ficou demonstrada a ampla disseminação de bactérias pelo meio ambiente, assim como sua importância para processos de fermentação. Com a descoberta, no mesmo século, do bacilo da tuberculose e sua etiologia por Robert Koch, aventou-se a possibilidade de que bactérias específicas fossem responsáveis por causar processos infecciosos particulares. Os trabalhos de Louis Pasteur e Robert Koch foram fundamentais para a formulação da teoria microbiana das doenças.

Nessa mesma época, eram conduzidas também pesquisas com o intuito de buscar compostos químicos capazes de combater bactérias. Histologistas mostraram inicialmente que tecidos e/ou patógenos podem ser marcados seletivamente com corantes. A partir dessa constatação, Paul Ehrlich, considerado o pai da quimioterapia, criou a expressão balas mágicas ao propor a ideia de que determinadas substâncias são capazes não apenas de marcar um patógeno como também de matá-lo de forma seletiva sem afetar o hospedeiro, originando o conceito de receptores específicos. Em 1910, Ehrlich desenvolveu o primeiro antimicrobiano de origem sintética, comercializado como Salvarsan®, utilizado para combater a bactéria *Treponema pallidum*, causadora da sífilis, que havia sido identificada em 1905 por Fritz Schaudinn e Erich Hoffmann.

Nos vinte anos seguintes, houve poucos progressos no desenvolvimento de novos antimicrobianos. Em 1934, introduziu-se a proflavina utilizada contra infecções ocasionadas por feridas profundas, no entanto muito tóxica quando utilizada contra infecções sistêmicas. Até que, em 1935, Gerhard Domagk descobriu a atividade *in vivo* do corante vermelho prontosil contra infecções ocasionadas por *Streptococcus*. O pró-fármaco

prontosil originou uma nova classe de antimicrobianos, as sulfonamidas, a primeira classe de antimicrobianos contra infecções sistêmicas.

Apesar desses avanços, o grande marco na terapia antibacteriana aconteceu com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928 e o desenvolvimento subsequente de sua purificação por Howard Florey e Ernest Chain. Fleming descobriu o antibiótico acidentalmente, quando, durante sua investigação sobre estafilococos, observou que uma de suas placas de Petri, que estava semeada com *Staphylococcus aureus* e fora descartada, tinha sido contaminada. A placa apresentava crescimento de um fungo e ele notou que as bactérias presentes na área circundante desse fungo estavam, aparentemente, morrendo. Ao cultivar o fungo do gênero *Penicillium* em caldo, Fleming demonstrou que este produzia substâncias que inibiam o crescimento de patógenos Gram-positivos e cocos Gram-negativos. A descrição da penicilina e sua industrialização em 1945 como agente terapêutico foi o prenúncio da era dourada do desenvolvimento de antimicrobianos. Por essa descoberta pioneira, Alexander Fleming recebeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1945.

O período entre as décadas de 1940 e 1960 foi marcado pelo rápido crescimento na descoberta e produção de novos antimicrobianos, por meio de triagens de produtos naturais microbianos. Em 1944, Waksman e Schatz isolaram, a partir de uma cepa de *Streptomyces*, a estreptomicina, primeira droga contra *Mycobacterium tuberculosis*, bactéria causadora da tuberculose. Em 1948, Waksman também isolou a neomicina e outros 16 antibióticos. Entre as décadas de 1960 e 1980 houve o desenvolvimento de antimicrobianos semissintéticos, semelhantes aos antibióticos naturais então já conhecidos. A triagem de produtos naturais para a busca de novos antibióticos foi substituída por ferramentas de genômica e triagens de coleções de compostos entre os anos 1980 e os anos 2000. Nesse período, no entanto, reduziu-se drasticamente a identificação de novos antimicrobianos e houve aumento da resistência bacteriana. Desde então, poucos antimicrobianos têm sido desenvolvidos.

Na era de ouro dos antimicrobianos, da década de 1940 à de 1960, a emergência da resistência aos medicamentos foi contornada pelo surgimento

de novas classes de antimicrobianos, nas quais cada composto tinha diferentes mecanismos de ação com eficácia contra as bactérias resistentes. Em contrapartida, nos anos posteriores os esforços se voltaram para a modificação química e estrutural dos compostos já conhecidos, não havendo assim o desenvolvimento de novas classes de antimicrobianos com novos mecanismos de ação para combater o aumento da resistência bacteriana. A revolução genômica permitiu a exploração de grande variedade de alvos terapêuticos essenciais, contudo as triagens de bibliotecas de compostos farmacêuticos foram negligenciadas. Portanto, essa escassez de novos agentes antibacterianos evidenciou a importância conjunta da microbiologia e da química para a compreensão das tendências de resistência bacteriana às classes disponíveis. Só assim será possível aperfeiçoar o desenvolvimento de novos medicamentos e escolher as melhores terapias de acordo com cada situação.

Paradigma de Desenvolvimento de Fármacos

O fator fundamental para o combate às bactérias resistentes é a formulação de novos agentes antibacterianos. O processo de pesquisa e desenvolvimento de um novo fármaco até a sua comercialização é complexo, longo e custoso, além de variar de acordo com o composto químico. Contudo, há um modelo de produção amplamente utilizado, baseado em um paradigma de desenvolvimento, no qual as etapas desse processo são divididas em cinco grupos.

- Fase de pré-descoberta: nesta etapa os cientistas buscam os conhecimentos básicos sobre a doença para conseguirem um tratamento para o problema. Neste momento, eles realizam experimentos laboratoriais a fim de estudar a doença integralmente, compreender sua principal causa e como ela se desenvolve, as alterações genéticas relacionadas e seus efeitos sobre a expressão de proteínas, além da interação dessas proteínas entre si e com células do hospedeiro.
- Fase de descoberta: muitas das descobertas basearam-se em estudos de observação e rastreio de compostos com atividade antibacteriana, seguidos de descoberta do mecanismo molecular envolvido.

Alternativamente, nesta etapa são utilizados fundamentalmente os conhecimentos obtidos com a ciência básica para a pesquisa de milhares de compostos. Inicialmente faz-se um estudo exploratório para identificar um potencial alvo terapêutico, que normalmente é um gene ou proteína essencial para o estabelecimento e progresso da doença. Posteriormente realizam-se experimentos em células vivas e modelos animais para validação do alvo a fim de comprovar seu envolvimento na doença e sua suscetibilidade a um fármaco. Por fim, os cientistas procuram identificar uma molécula capaz de atuar sobre o alvo e reverter o quadro da doença. Esses compostos podem ser encontrados por meio de prospecção de compostos naturais, biotecnologia, abordagem *de novo* (abordagem para desenvolver e testar novos compostos químicos usando como único direcionamento a atividade desejada) e triagem de alto rendimento (testagem de centenas e milhares de compostos em paralelo).

- Fase de testes pré-clínicos: nesta etapa, com o novo composto identificado, são realizados testes *in vitro*. Caso o composto demonstre potencial terapêutico, sua atividade farmacológica é, em seguida, avaliada *in vivo*, por meio de estudos em animais.
- Fase de testes clínicos: findada a etapa pré-clínica, geralmente após longos anos de pesquisa, o composto com atividade farmacológica e nível de toxicidade toleráveis passa a ser testado em seres humanos, a fim de verificar seus efeitos e reações adversas para assegurar sua eficácia. Na fase I do teste clínico, o novo composto é administrado em pequenos grupos de pessoas sadias para aferição de suas dosagens seguras e de seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico. Na fase II, é realizado um estudo terapêutico piloto com grupos de pessoas que têm alguma enfermidade ou condição específica para compreensão da segurança e eficácia do fármaco. Na fase III acontecem os estudos em larga escala, com pessoas de diferentes países e populações, para o estabelecimento do perfil terapêutico.
- Fase de registro: por último, é entregue às autoridades reguladoras um documento com os resultados satisfatórios dos testes clíni-

cos para a aprovação de sua comercialização. Quando o fármaco é introduzido no mercado inicia-se a fase IV, na qual é possível acompanhar os efeitos da droga aprovada a longo prazo, incluindo novas reações adversas.

As etapas de descoberta inicial e estudos pré-clínicos são definidas como fase de pesquisa básica. As etapas finais correspondentes aos estudos feitos em humanos podem ser enquadradas em um grupo maior categorizado como fase de desenvolvimento clínico.

Classificação dos Antimicrobianos

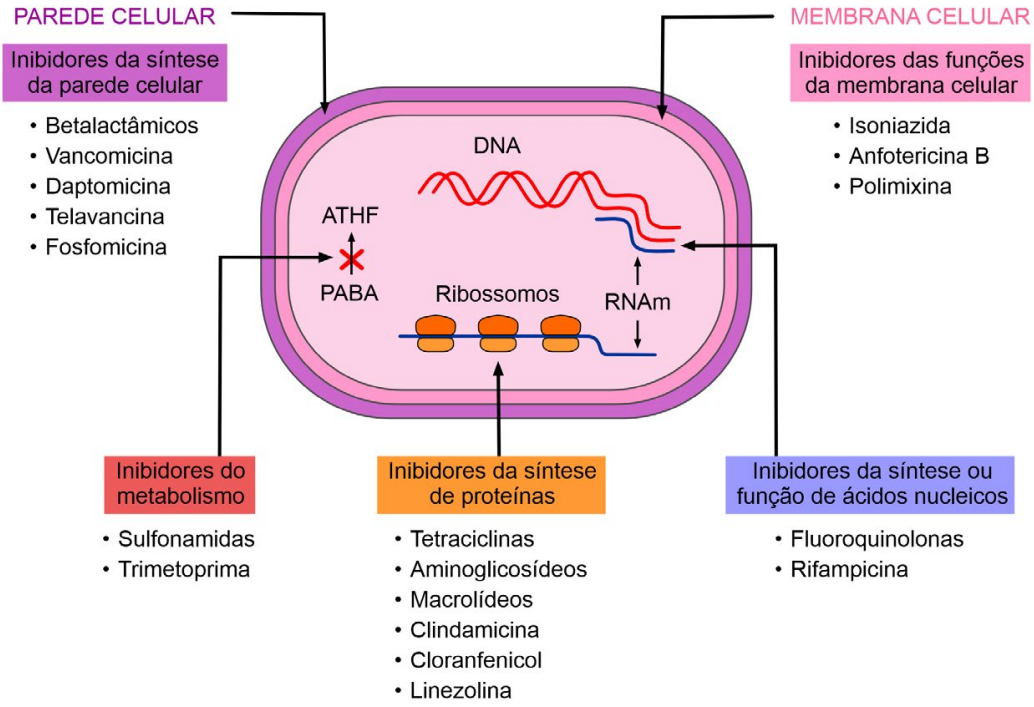
A ação de um antimicrobiano é de natureza seletiva, sendo alguns organismos por ele afetados e outros nem um pouco ou apenas em um grau limitado; cada um é, portanto, caracterizado por um espectro específico. A seletividade do antimicrobiano está no fato de que este age em células microbianas, e não em células do hospedeiro. Os antimicrobianos variam muito em suas propriedades físicas e químicas e em sua toxicidade para os animais. Por causa dessas características, alguns têm potencialidades quimioterápicas notáveis e podem ser usados para o controle de várias infecções microbianas no homem e em animais.

Quanto ao espectro de ação, os antimicrobianos podem ser ativos contra fungos, bactérias Gram-positivas, bactérias Gram-negativas, micobactérias ou todas. Com o termo micobactérias referimo-nos a actinobactérias do gênero *Mycobacterium*. Essas não contêm membrana externa, mas têm uma parede celular diferenciada. Neste livro fazemos distinção entre bactérias e micobactérias.

No tocante à atividade bacteriana, os antimicrobianos são classificados como bactericidas (levam à morte bacteriana) ou bacteriostáticas (inibem seu crescimento). Os antimicrobianos também podem ser distribuídos em grupos de acordo com seus mecanismos de ação contra a célula bacteriana: inibidores da síntese de parede celular, inibidores da síntese de proteínas, inibidores da síntese de metabólitos bacterianos essenciais, inibidores

da síntese de ácidos nucleicos e inibidores da função da membrana celular. Esses mecanismos são ilustrados na Figura 1 e descritos brevemente logo em seguida.

Figura 1 – Mecanismos de ação das principais classes de antimicrobianos



Autor: Thiago Pavoni Gomes Chagas.

Inibidores da síntese da parede celular

A maioria dos antimicrobianos que inibem a síntese das paredes celulares é classificada como β-lactâmico. Outros antimicrobianos também podem interferir com a construção da parede celular bacteriana, como os glicopeptídeos, a fosfomicina e a bacitracina.

Quadro 1 – Diferentes fármacos inibidores da síntese da parede celular e seus mecanismos de ação

Alvo farmacológico	Classe	Exemplos
Ligação à PBP	β-lactâmicos	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactâmicos
Inibição da MurA	Fosfomicinas	Fosfomicina
Ligação à D-alanil-D-alanina	Glicopeptídeos	Vancomicina, teicoplanina
Interferência em lipídeos carreadores	Polipeptídeos	Bacitracina

PBP - proteína ligadora à penicilina, do inglês ***Penicillin binding protein***; MurA - sintetase do fosfoenolpiruvato, produto gene *mur*A

Neste capítulo, serão apresentados os dois grupos mais usados para tratar infecções bacterianas, os β-lactâmicos e os glicopeptídeos.

β-lactâmicos

O surgimento desta classe propiciou uma revolução na medicina e na forma como tratamos as infecções. Trata-se da classe de antimicrobianos mais comumente prescrita na clínica; tem ação bactericida e baixa toxicidade, pois atua em uma estrutura inexistente em células eucariotas, a camada de peptideoglicanos que constitui a parede celular bacteriana.

A parede celular bacteriana fornece estabilidade ao envoltório bacteriano por intermédio de um constituinte conhecido como peptideoglicano, que está presente, ligado à membrana, tanto em bactérias Gram-positivas quanto em Gram-negativas. Os antimicrobianos β-lactâmicos têm peso molecular baixo e podem facilmente penetrar a membrana externa das bactérias Gram-negativas.

As transpeptidases são conhecidas também como proteínas ligadoras de penicilinas (PBP, do inglês *Penicillin binding protein*). Essa inibição da última etapa de síntese do peptideoglicano ocorre por meio da acilação da transpeptidase envolvida na reticulação dos peptídeos para formar o peptideoglicano. A ligação às transpeptidases interrompe o processo de transpeptidação terminal e induz perda de viabilidade e lise, também por meio de processos autolíticos dentro da célula bacteriana.

Do ponto de vista bioquímico, os β-lactâmicos têm uma característica comum, o anel composto de três átomos de carbono e um átomo de nitrogênio (anel β-lactâmico), que é altamente reativo. Esse anel é responsável pela atividade antimicrobiana, ligando-se ao sítio ativo na célula bacteriana (PBPs). Porém, para que tenha atividade, o anel β-lactâmico deve estar ligado a outro radical, geralmente outro anel. Os β-lactâmicos são classificados em penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactâmicos e inibidores de β-lactamases, de acordo com os radicais e a estrutura formada dos dois anéis básicos. Dentro de cada grupo, pequenas alterações nas estruturas químicas modificam as características dos antimicrobianos, como espectro de ação, afinidade com receptores e resistência às β-lactamases. Na Figura 2 e no texto que se segue, poderemos compreender melhor cada uma dessas subclasses.

Penicilinas – Incluem penicilinas naturais e penicilinas semissintéticas resistentes a β-lactamases do tipo penicilinases, como aminopenicilinas, carboxipenicilinas e ureidopenicilinas.

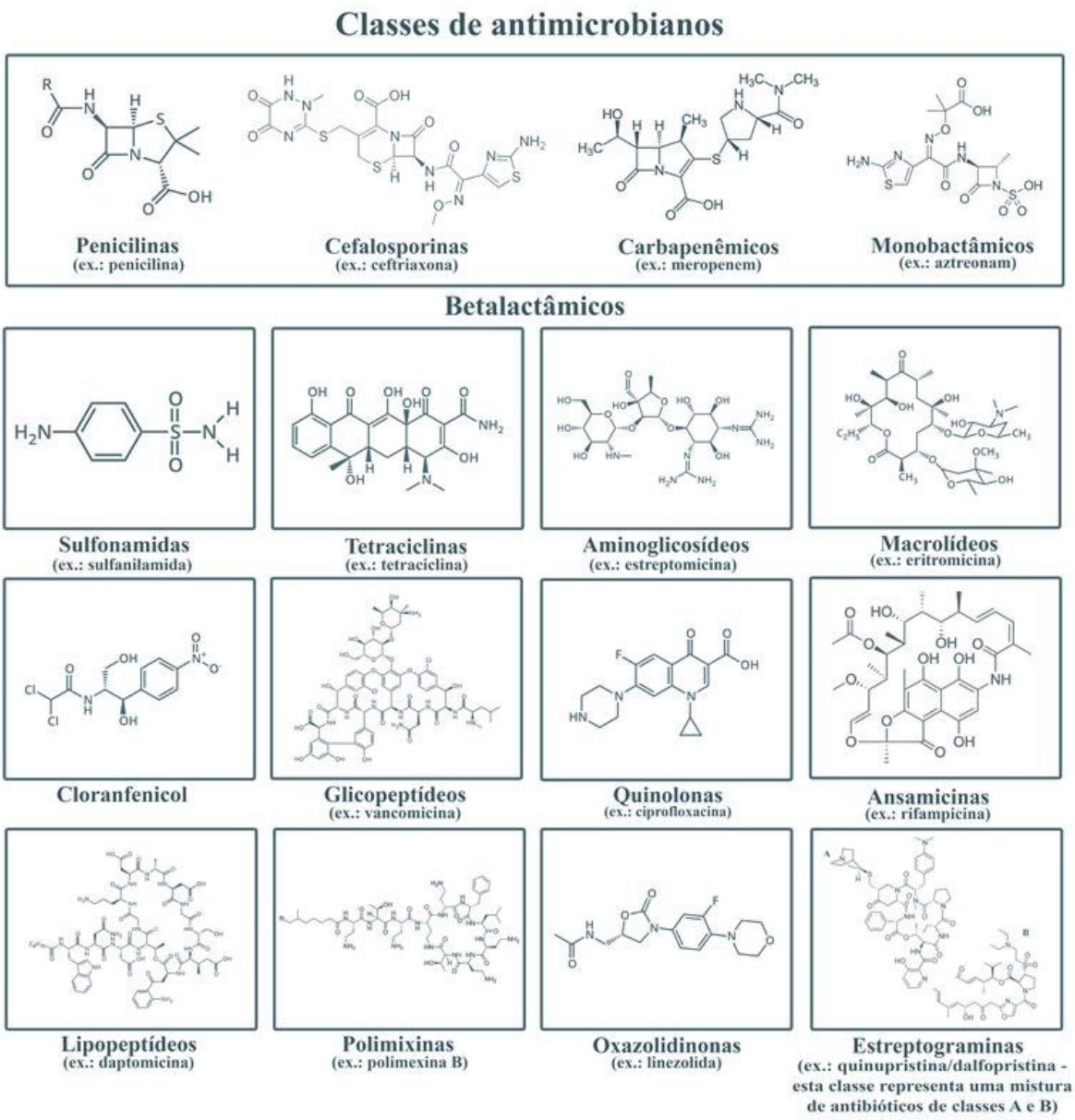
Cefalosporinas – Contêm um núcleo de ácido 7-aminocefalosporânico e uma cadeia lateral com anéis de 3,6-di-hidro-2H-1,3-tiazano. As cefalosporinas são tradicionalmente divididas em cinco classes ou gerações.

Carbapenemas – Sua estrutura definidora é um carbapenema acoplado a um anel β-lactâmico que confere proteção contra a maioria das betalactamases.

Monobactâmicos – O anel betalactâmico fica sozinho e não é fundido a outro anel.

Inibidores de β-lactamases – Atuam principalmente por inativação de enzimas conhecidas como serina β-lactamases, que hidrolisam e inativam o anel β-lactâmico (especialmente em bactérias Gram-negativas). Esses agentes incluem os inibidores de β-lactamase de primeira geração (ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam) e os mais novos (tais como o avibactam e vaborbactam), que são ativos contra carbapenemases, como *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC).

Figura 2 – Estrutura de compostos das principais classes de antibióticos utilizadas na prática clínica



Autores: Anna Erika Vieira de Araújo, Orlando Carlos da Conceição Neto e Talyta Soares do Nascimento.

Glicopeptídeos

Inibem a síntese da parede impedindo a reação de transpeptidação, reação que se dá por meio da complexação com o resíduo dipeptídico terminal D-Ala-D-Ala das cadeias peptídicas que constituem a parede celular. Essa complexação impede que o substrato esteja disponível para a ação da transpeptidase. Os glicopeptídeos também podem inibir a transglicosilação. Esses antimicrobianos são, em geral, restritos para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas, por serem incapazes de penetrar nas membranas de bactérias Gram-negativas. Exemplos de glicopeptídeos são a vancomicina e a teicoplanina.

Inibidores da síntese proteica

A síntese proteica acontece a partir da iniciação da leitura do RNA mensageiro (RNAm) e envolve o ribossomo e outros fatores citoplasmáticos. Os ribossomos bacterianos são compostos por duas subunidades: a 50S e a 30S, que formam um complexo junto aos RNAs transportador e mensageiro para realização da síntese de proteínas. As drogas que inibem a síntese de proteínas são dotadas de toxicidade seletiva, uma vez que não inibem a síntese de proteínas da célula humana (eucariótica), e podem ser divididas em dois grupos, conforme o Quadro 2.

Quadro 2 – Agentes inibidores da síntese de proteínas bacterianas

Alvo farmacológico	Classe	Exemplos
Subunidade ribossômica 30S	Tetraciclinas	Tetraciclina, doxiciclina, minociclina
	Aminoglicosídeos	Gentamicina, amicacina, garamicina, canamicina, tobramicina
Subunidade ribossômica 50S	Macrolídeos	Azitromicina, claritromicina, ertitromicina
	Anfenicóis	Cloranfenicol
	Oxazolidinonas	Linezolida
	Lincosamidas	Clindamicina
	Estreptograminas	Quinupristina, dalfopristina

S - Svedberg, unidade de medida para a taxa de sedimentação

Tetraciclinas

Bloqueiam a adição de novos aminoácidos à cadeia proteica por se ligarem ao RNAr (RNA ribossômico) 16S presente na subunidade 30S do ribossomo, impedindo a ligação do aminoacil-tRNA.

Aminoglicosídeos

São os únicos inibidores de síntese proteica que apresentam um efeito bactericida, ligando-se irreversivelmente à subunidade 30S dos ribossomos e bloqueando a sua movimentação ao longo do RNAm. Essa ligação aos ribossomos produz dois efeitos: a produção de proteínas anômalas como resultado dos erros de leitura do RNAm e a interrupção da síntese proteica pelo ribossomo que libera prematuramente o RNAm.

Macrolídeos e lincosamidas

Interferem na elongação da cadeia peptídica durante a tradução, bloqueando a biossíntese de proteínas por meio da ligação com o RNAr 23S da subunidade 50S.

Anfenicóis

Um dos exemplos, o clorafenicol, liga-se à subunidade 50S do ribossomo e parece inibir sua movimentação ao longo do RNAm, provavelmente pela inibição da peptidil transferase, responsável pela extensão da cadeia peptídica. Como o cloranfenicol se liga à mesma região que os macrolídeos e as lincosamidas, eles não são administrados em associação.

Oxazolidinonas

Um dos exemplos é a linezolida, um antibiótico bacteriostático de amplo espectro que atua muito bem quando se trata de fazer frente a bactérias resistentes a outros antimicrobianos inibidores de síntese proteica. A linezolida impede a ligação entre as subunidades ribossômicas 30S e 50S para a formação do ribossomo 70S, essencial para a síntese proteica.

Estreptograminas

A quinupristina e a dalfopristina, dois derivados semissintéticos desta classe, têm sido utilizados por via intravenosa em combinação.

A quinupristina é derivada da pristinamicina I, uma peptideolactona cíclica não ribossômica, ao passo que a dalfopristina deriva da pristinamicina IIA, um híbrido policetídico/peptídico que contém um anel macrolactônico. De maneira sinérgica, ambas atuam para bloquear a tradução, por meio da ligação à subunidade 50S do ribossomo bacteriano. A quinupristina inibe a elongação da cadeia peptídica, ao passo que a dalfopristina interfere na transferência da cadeia peptídica de um RNA transportador (RNAt) para outro.

Inibidores da síntese de ácidos nucleicos

Vários antimicrobianos interferem nos processos de replicação e transcrição do DNA das bactérias. As topoisomerases pertencem a um grupo de enzimas necessárias na síntese do DNA bacteriano, sendo categorizadas em topoisomerases tipo I (topoisomerases I e III) e tipo II (topoisomerases II e IV). Essas enzimas são essenciais no processo de enrolamento e desenrolamento do DNA; logo, o bloqueio de sua ação resulta na formação anormal do DNA. As classes de antimicrobianos denominadas quinolonas/fluoroquinolonas e a rifampicina atuam nesse nível.

Quinolonas e fluoroquinolonas

São compostos antibacterianos sintéticos que inibem a DNA topoisomerase II (DNA girase) ou topoisomerase IV. São ativas contra uma variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

Nos anos 1960, uma das primeiras quinolonas utilizadas na prática clínica foi o ácido nalidíxico. Essas quinolonas não alcançavam níveis bactericidas sistêmicos, sendo úteis apenas no tratamento de infecções bacterianas do trato urinário inferior.

No início dos anos 1980 surgiram as fluoroquinolonas, em razão da adição de um átomo de flúor na posição 6 do anel quinolônico. Os derivados fluorados, como a ciprofloxacina, a levofloxacina e a moxifloxacina, entre outros, apresentam melhor atividade e melhores níveis sistêmicos antibacterianos do que as primeiras quinolonas. Além disso, as fluoroqui-

nolonas exibem atividade contra uma variedade de infecções bacterianas, como as do trato respiratório inferior, do trato intestinal, do trato urinário e de tecidos esqueléticos e moles.

Rifamicinas

O derivado da família das rifamicinas mais conhecido é a rifampicina. Este antimicrobiano se liga de maneira irreversível às RNA-polimerases, ocasionando o bloqueio da transcrição do DNA e a consequente inibição da síntese de RNA mensageiro. A rifampicina tem ação bactericida em *M. tuberculosis* e é utilizada em combinação com outros fármacos para o tratamento da tuberculose. É ativa contra cocos Gram-positivos, incluindo estafilococos e estreptococos. Esse antimicrobiano também é utilizado em casos de profilaxia, como de contatos próximos a pacientes com meningite por *Haemophilus influenzae* ou *Neisseria meningitidis*, que são bactérias Gram-negativas. A taxa de mutantes resistentes à rifampicina é elevada em casos de monoterapia, por isso este antimicrobiano é administrado em combinação com outros fármacos.

Interferência nas atividades metabólicas

O bloqueio da capacidade de sintetizar metabólitos essenciais de uma célula bacteriana é um mecanismo de ação de alguns antimicrobianos. Um exemplo desses metabólitos é o ácido fólico, uma coenzima essencial para a síntese de bases purínicas e pirimidínicas de ácidos nucleicos e de vários aminoácidos. Diferentemente dos mamíferos que utilizam o ácido fólico fornecido por meio da dieta, em geral as bactérias não podem utilizar o ácido fólico exógeno, devendo sintetizá-lo a partir de seu precursor, o ácido paraminobenzoico (PABA, do inglês *Para-aminobenzoic acid*). Dessa forma, a interferência na biossíntese bacteriana de ácido fólico tem ampla aplicação para a ação de alguns antimicrobianos.

Sulfonamidas

As sulfonamidas são análogas estruturais do PABA e têm efeito bacteriostático. Seu mecanismo de ação consiste na competição pela enzima (di-hidropteroato-sintetase) destinada ao PABA, bloqueando, assim, a

síntese do ácido di-hidropteroico, um precursor imediato do ácido fólico. As sulfonamidas são úteis em várias doenças bacterianas Gram-positivas e Gram-negativas.

Trimetoprim

É outro antimetabólico que interfere no metabolismo do ácido fólico. Seu mecanismo consiste na inibição da enzima di-hidrofolato redutase, que atua na conversão da di-hidrofolato em tetra-hidrofolato. A inibição dessa enzima bloqueia a formação de timidina, algumas purinas, glicina e metionina. Apesar de o trimetoprim apresentar atividade antibacteriana própria, ele é mais utilizado em associação com sulfonamidas, mais comumente com o sulfametoxazol.

Sulfametoxazol-trimetoprim

A associação do trimetoprim com o sulfametoxazol resulta em um amplo espectro de ação e produz uma combinação sinérgica em dois passos na síntese de ácido fólico. Os dois antimicrobianos atuam na mesma via, porém em sítios diferentes. A combinação apresenta algumas vantagens; por exemplo, bactérias que sejam resistentes a apenas um dos antimicrobianos ainda poderão ser inibidas pelo outro, de forma que a associação dos dois fármacos promoverá uma inibição significativamente maior, quando comparada com a inibição dos antimicrobianos separadamente.

Interferência na permeabilidade da membrana

Alguns antimicrobianos provocam alterações na permeabilidade da membrana plasmática, o que resulta na perda de metabólitos importantes para a célula bacteriana. Esses antimicrobianos se assemelham aos detergentes catiônicos. Quando alcançam a membrana bacteriana, ocorre a intercalação das moléculas do antimicrobiano com a membrana, ocasionando sua desorganização, com consequente saída dos componentes celulares e morte bacteriana. Há poucos agentes antimicrobianos que atuam sobre a membrana celular, porque a estrutura das membranas celulares humanas e a das membranas bacterianas apresentam semelhanças, o que dificulta a

existência de toxicidade seletiva suficiente, limitando assim sua utilização. Os antimicrobianos pertencentes às classes dos lipopeptídeos e polipeptídeos atuam no nível da membrana citoplasmática bacteriana.

Lipopeptídeos

A daptomicina, principal representante da classe dos lipopeptídeos, é um antibiótico natural e eficaz contra bactérias Gram-positivas, que incluem aquelas resistentes aos antimicrobianos oxacilina (β-lactâmico) e vancomicina (glicopeptídeo). Este antibiótico age por meio da ligação irreversível à membrana, alterando sua permeabilidade, o que resulta na sua despolarização e perda de gradientes iônicos, o que, por sua vez, causa a morte celular. As bactérias Gram-negativas são resistentes à daptomicina. Seu uso é aprovado em casos de infecções graves de pele e de tecidos moles ocasionadas por Gram-positivos, incluindo estafilococos, estreptococos e enterococos multirresistentes.

Polipeptídeos

Os membros desta classe se caracterizam pela cadeia de aminoácidos. Sua principal representante é a polimixina. As polimixinas são ativas contra bactérias Gram-negativas, e as utilizadas na prática clínica incluem a polimixina B e a polimixina E (colistina). Atuam como detergente catiônico, inserindo-se nas membranas bacterianas, onde interagem com os lipopolissacarídeos e fosfolipídeos e removem moléculas de cálcio e magnésio que estabilizam a parede celular, o que promove o aumento da permeabilidade das membranas e a liberação dos componentes celulares, levando a bactéria à morte. Embora esse seja o mecanismo principal, o efeito destes fármacos sobre a célula bacteriana ainda não está completamente elucidado. A administração sistêmica das polimixinas é restrita em decorrência da toxicidade significativa, como a nefrotoxicidade grave. Infelizmente, o aparecimento crescente de cepas de *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias resistentes aos antimicrobianos disponíveis tem levado ao aumento do uso das polimixinas na terapia de infecções ocasionadas por essas bactérias.

Bibliografia Consultada/Sugerida

Histórico e descoberta de antimicrobianos

BUTLER, M. S. The role of natural product chemistry in drug discovery. *Journal of Natural Products*, 67(12): 2.141-2.153, 2004.

DICKSON, M. & GAGNON, J. P. Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(5): 417-429, 2004.

DIMASI, J. A.; HANSEN, R. W. & GRABOWSKI, H. G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*, 22(2): 151-185, 2003.

FERNANDES, P. Antibacterial discovery and development: the failure of success? *Nature Biotechnology*, 24(12): 1.497-1.503, 2006.

MCDEVITT, D. & ROSENBERG, M. Exploiting genomics to discover new antibiotics. *Trends in Microbiology*, 9(12): 611-617, 2001.

MOORE, F. D. The advent of antibiotics: episodes from the early days of the "miracle drugs". *Surgery*, 126(1): 83-84, 1999.

WAKSMAN, S. A. What is an antibiotic or an antibiotic substance? *Mycologia*, 39(5): 565-569, 1947.

ZAFFIRI, L.; GARDNER, J. & TOLEDO-PEREYRA, L. H. History of antibiotics: from salvarsan to cephalosporins. *Journal of Investigative Surgery*, 25(2): 67-77, 2012.

Resistência a antimicrobianos

ALANIS, A. J. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Archives of Medical Research*, 36(6): 697-705, 2005.

CHAMBERS, H. F. & DELEO, F. R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Reviews Microbiology*, 7(9): 629-641, 2009.

LIVERMORE, D. M. Introduction: the challenge of multiresistance. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 29, suppl. 3: S1-7, 2007.

Antimicrobianos: estrutura e função

KOHANSKI, M. A.; DWYER, D. J. & COLLINS, J. J. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nature Reviews Microbiology*, 8(6): 423-435, 2010.

LIMA, L. M. *et al.* β-lactam antibiotics: an overview from a medicinal chemistry perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 208: 112829, 2020.