

ANTIBIOTICOTERAPIA: FUNDAMENTOS TEÓRICOS PARA O ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

Andreza Silva Sales¹;

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HU-UFMA/EBSERH), São Luís, Maranhão.

<http://lattes.cnpq.br/5313039903640002>

Danielle Maciel Diniz²;

Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Maranhão.

<http://lattes.cnpq.br/4342307846944989>

Elayne Costa da Silva¹;

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HU-UFMA/EBSERH), São Luís, Maranhão.

<http://lattes.cnpq.br/2212924159691872>

Leandra Marla Aires Travassos Viana²;

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HU-UFMA/EBSERH), São Luís, Maranhão.

<http://lattes.cnpq.br/7138354149817328>

Neudimar Chagas Carvalho³;

Hospital Universitário Federal do Maranhão/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HU-UFMA/EBSERH), São Luís, Maranhão.

<http://lattes.cnpq.br/7745411699779323>

Mírian Brasil Magalhães de Oliveira⁴;

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HU-UFMA/EBSERH), São Luís, Maranhão.

<http://lattes.cnpq.br/5246690677885465>

Ana Beatriz Azevedo Pereira⁵;

Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Maranhão.

<http://lattes.cnpq.br/2408128304376415>

Ludimyla Bezerra Souza⁶;

Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Maranhão.

<http://lattes.cnpq.br/7394877415085312>

Adrianne Moraes de Almeida Matos⁷;

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HU-UFMA/EBSERH), São Luís, Maranhão.

<http://lattes.cnpq.br/4619642320425875>

Luciene Silva Sousa⁸;

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HU-UFMA/EBSERH), São Luís, Maranhão.

<http://lattes.cnpq.br/8639192456593907>

Luna Mayra da Silva e Silva⁹;

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HU-UFMA/EBSERH), São Luís, Maranhão.

<http://lattes.cnpq.br/2681502025315457>

RESUMO: Os antibióticos, desde a descoberta da penicilina, são ferramentas vitais no combate a infecções bacterianas. Sua ação é variada, inibindo o crescimento ou matando os microrganismos ao atacar alvos específicos, como a parede celular, a síntese de proteínas ou a replicação do DNA. Contudo, o uso indiscriminado desses medicamentos impulsionou a evolução da resistência bacteriana, hoje uma das maiores ameaças à saúde global. A batalha contra essa resistência é complexa, e um dos principais mecanismos de defesa das bactérias é a produção de enzimas, como as β -lactamases, que destroem os antibióticos antes que eles possam agir. Essas enzimas são classificadas em grupos distintos, sendo a classe B, por exemplo, composta por metalo-enzimas que usam íons de zinco, enquanto outras classes, como A, C e D, são serina- β -lactamases, que utilizam um mecanismo diferente. Nesse contexto, o farmacêutico clínico assume um papel crucial. Ele atua diretamente na otimização do uso desses medicamentos, garantindo a escolha do tratamento mais eficaz, a dosagem correta e a segurança do paciente. Seu conhecimento aprofundado sobre a ação dos antibióticos e a resistência bacteriana não é apenas teórico; é uma ferramenta essencial para tomar decisões que podem salvar vidas e, mais importante, para combater a crescente crise de resistência antimicrobiana em nível global.

PALAVRAS-CHAVE: Antibióticos. Resistência bacteriana. Farmacêutico clínico.

ANTIBIOTIC THERAPY: THEORETICAL FOUNDATIONS FOR PHARMACOTHERAPEUTIC MONITORING

ABSTRACT: Since the discovery of penicillin, antibiotics have been vital tools in the fight against bacterial infections. Their action is varied, inhibiting growth or killing microorganisms by attacking specific targets, such as the cell wall, protein synthesis, or DNA replication. However, the indiscriminate use of these drugs has fueled the development of bacterial resistance, now one of the greatest threats to global health. The battle against this resistance is complex, and one of bacteria's main defense mechanisms is the production of enzymes, such as β -lactamases, which destroy antibiotics before they can act. These enzymes are classified into distinct groups, with class B, for example, consisting of metalloenzymes that use zinc ions, while other classes, such as A, C, and D, are serine β -lactamases, which use a different mechanism. In this context, the clinical pharmacist plays a crucial role. They directly contribute to optimizing the use of these medications, ensuring the selection of the most effective treatment, the correct dosage, and patient safety. Their in-depth knowledge of antibiotic action and bacterial resistance is not just theoretical; it is an essential tool for making life-saving decisions and, more importantly, for combating the growing antimicrobial resistance crisis globally.

KEY-WORDS: Antibiotics. Bacterial resistance. Clinical pharmacist.

INTRODUÇÃO

Antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento (bacteriostáticos) ou causar a morte (bactericidas) de fungos ou bactérias (WALSH, 2003). A descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928 foi um grande marco no tratamento de infecções bacterianas, entretanto, seu uso de maneira indiscriminada ocasionou o surgimento das primeiras cepas resistentes.

Os antibióticos de origem natural e seus derivados semissintéticos podem ser classificados em β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos) tetraciclínas, aminoglicosídeos, macrolídeos, peptídicos cíclicos (glicopeptídeos, lipodepsipeptídeos), estreptograminas, entre outros. Os antibióticos de origem sintética são classificados em sulfonamidas, fluoroquinolonas e oxazolidinonas (GOLAN et al., 2009).

Considerada uma das dez principais ameaças à saúde global, a resistência bacteriana é a capacidade de bactérias resistirem aos antimicrobianos. Suas consequências são graves, incluindo o aumento da mortalidade e a invalidez, internações hospitalares mais longas e cuidados mais intensivos, além do uso de antibióticos de alto custo. Diante desse cenário preocupante, a estimativa é que a resistência a antibióticos possa causar mais de 39 milhões de mortes até 2050 (NAGHAVI et al., 2024).

Um dos fatores que contribui para o aumento dos índices de resistência, sem dúvidas, é o uso irracional dos antibióticos. Nesse sentido, o farmacêutico clínico possui um papel crucial na promoção do seu uso seguro, através do acompanhamento farmacoterapêutico, uma vez que esse profissional tem cada vez mais deixado de atuar apenas na parte logística do medicamento e tem atuado mais na área clínica (MESQUITA JÚNIOR et al., 2023).

Diante desse panorama, fica evidente a urgência em adotar estratégias eficazes para combater a resistência bacteriana. Embora a descoberta de novos antibióticos seja fundamental, a promoção do seu uso racional é a medida mais imediata e decisiva. Nesse contexto, o farmacêutico clínico emerge como um profissional-chave, cuja atuação no acompanhamento farmacoterapêutico é essencial. Nesse sentido, o presente trabalho se propõe a fornecer a base teórica essencial sobre os antibióticos, abordando sua classificação, mecanismos de ação, resistências bacterianas e diretrizes de uso racional.

Logo, ao integrar esses conhecimentos, o objetivo é capacitar o farmacêutico a tomar decisões clínicas embasadas, otimizando a terapia antimicrobiana e contribuindo para a segurança e eficácia do tratamento dos pacientes na prática clínica diária.

METODOLOGIA

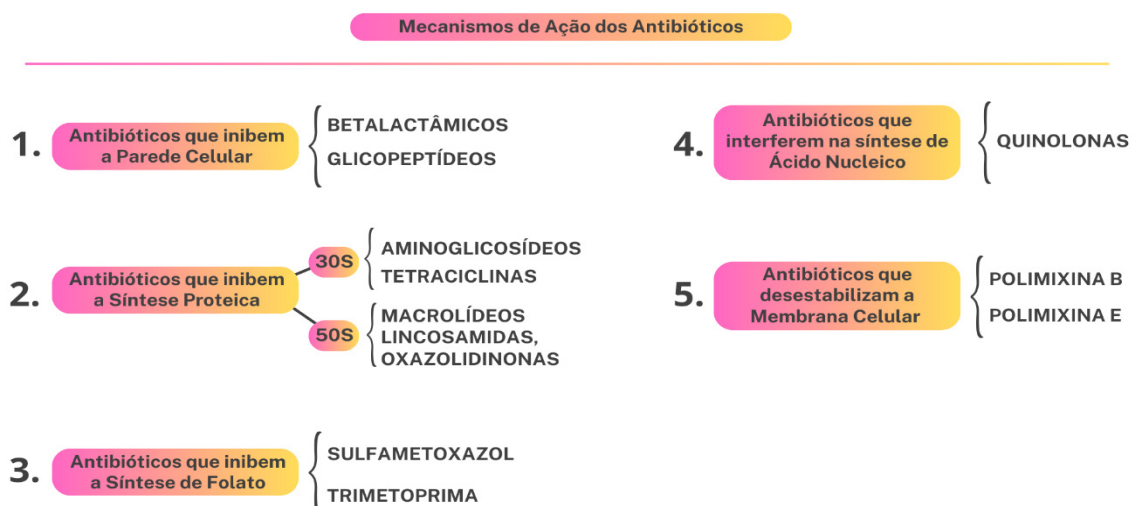
Trata-se de um estudo teórico-descritivo, de abordagem qualitativa, que descreve os antibióticos com base na literatura científica disponível. O objetivo é detalhar os seus mecanismos de ação, a classificação por famílias, as indicações terapêuticas e os principais efeitos adversos, fornecendo um panorama completo e fundamental sobre o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

- **Antibióticos**

Existem cinco principais modos de atuação dos antibióticos (Figura 1): 1) inibição da síntese da parede celular; 2) inibição da síntese de proteínas; 3) inibição da síntese de folato; 4) interferência na síntese de ácido nucleico e 5) desestabilização da membrana da célula bacteriana;

Figura 1. Mecanismos de ação dos antibióticos.



Fonte: Elaborado pelos autores.

• Inibição da síntese da parede celular

Os betalactâmicos inibem a síntese da parede bacteriana ao ligarem-se às PBP (penicillin-binding-proteins) e impedir a ligação cruzada das cadeias peptídicas durante a formação de uma nova cadeia de peptidoglicano, que é um componente importante da parede celular bacteriana.

As penicilinas tem atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram negativas e subdividem-se em: penicilinas naturais (penicilinas G cristalina, benzatina e procaína e Penicilina V), aminopenicilinas (amoxicilina e ampicilina), antiestafilocócicas (oxacilina), carboxipenicilinas e ureidopenicilinas (representadas por ticarcilina e piperacilina, respectivamente) e as penicilinas associadas com inibidores de betalactamases (amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato e piperacilina-tazobactam).

As cefalosporinas são divididas em 5 gerações com espectro de ação diferentes entre elas. A 1ª geração representada por cefalotina, cefazolina, cefadroxila e cefalexina são ativas contra gram-positivos (exceto *enterococos* e *estafilococo coagulase negativo*) e poucos gram-negativos (como *E. coli*, *Proteus spp* e *Klebsiela pneumoniae*). Entre os gram-positivos essa geração é ativa e utilizada principalmente em infecções por MSSA - *Staphylococcus aureus metilina sensível*.

As cefalosporinas de 2ª geração possuem uma maior cobertura contra cocos gram-negativos e cocos gram-positivos, cefotixina, cefuroxime e cefaclor. Além disso, cobrem *H. influenzae* e *M. catarrhalis* e a cefotixina tem boa cobertura contra *Bacteroides fragilis*. As de 3ª geração são uma das mais utilizadas na prática clínica e são representadas por ceftriaxone, ceftazidima e cefotaxima, possuem um espectro ampliado contra gram-

negativos sendo a ceftazidima a única com cobertura contra *pseudomonas*.

O cefepime é uma cefalosporina de 4ª geração de amplo espectro com ótima cobertura contra gram-negativo e positivo, MSSA e *pseudomonas*. É o medicamento de escolha em neutropenia febril. As de 5ª geração representada por ceftarolina e ceftobiprol são utilizadas em infecções devido a bactérias suscetíveis, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA e *Enterococcus faecalis*).

Os carbapenêmicos, por sua vez, possuem o maior espectro conhecido entre os antibióticos incluindo cocos gram-positivos, bacilos gram-negativos fermentadores e não fermentadores, bactérias anaeróbias gram-positivas e gram-negativas, incluindo *Bacteroides fragilis*, entretanto, o surgimento da resistência aos carbapenêmicos é representa atualmente um grave problema de saúde pública. Os principais representantes desta classe de drogas são: imipenem-cilastatina, meropenem e ertapenem.

Aztreonam é atualmente o único monobactâmico disponível e possui atividade espectro essencialmente contra bactérias gram-negativas. É ativo contra a maioria das enterobactérias como *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Morganella*, *Salmonella* e *Providencia* e contra *P. aeruginosa*. Seu uso clínico é limitado, sendo utilizado em sinergismo com ceftazidima/avibactam associado à polimixina para tratamento de dupla infecção por bactérias pan-resistentes (VIEIRA et al., 2024).

Os glicopeptídeos, representado pela vancomicina e teicoplanina, também atuam na inibindo a síntese da parede bacteriana, no entanto, em local diferente dos betalactâmicos, ligando-se a porção terminal D-alanil-D-alanina nas cadeias peptídicas do peptideoglicano (SCHERER & BOTONI, 2016). A vancomicina é utilizada, principalmente, em infecções graves causadas a exemplo por cepas de MRSA.

É um medicamento que pode ser utilizado em pacientes alérgicos a penicilinas, não havendo resistência cruzada entre ele e outras classes de antibióticos. É nefrotóxico - com risco aumentado se em associação com Piperacilina/Tazobactam - e necessita de ajuste com base na função renal do paciente e deve ser infundido no mínimo em 1 hora para que se evite a Síndrome do Homem Vermelho, ainda que eventos relacionados com a infusão possam, entretanto, ocorrer a qualquer velocidade ou concentração.

Apesar do seu endovenoso, a vancomicina pode ser utilizada por via oral no tratamento da enterocolite por *Staphylococcus aureus* (inclusive *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina) ou diarreia e colite associada com *Clostridioides difficile*. A teicoplanina apresenta eficácia semelhante à vancomicina, no entanto, o risco de nefrotoxicidade e outros eventos adversos parece ser menor, sendo razoável considerar o uso de teicoplanina para pacientes em risco de desenvolver injúria renal aguda (BUGANO et al., 2011).

- **Inibição da síntese de proteínas**

O ribossomo bacteriano é o alvo desse grupo de antibióticos, considerando que essas organelas são as responsáveis pela síntese de proteínas. Ele consiste em duas subunidades: 50S onde atuam macrolídeos, lincosamidas, oxazolidinonas e a 30S onde agem os aminoglicosídeos e as tetraciclinas.

Os macrolídeos, representados por eritromicina, azitromicina e claritromicina, são utilizados em infecções comuns do trato respiratório causadas por *Streptococcus pneumoniae* suscetível à eritromicina, *Haemophilus* spp, *Moraxella catarrhalis* e por bactérias atípicas como *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*.

As lincosamidas, cujo representante principal é a clindamicina, possui um espectro semelhante aos macrolídeos, no entanto, com a vantagem de apresentarem uma excelente ação contra bactérias anaeróbias e pouca ação contra bacilos gram negativos. É uma alternativa para pacientes alérgicos aos betalactâmicos, indicada em infecções intra-abdominais, possui excelente concentração óssea e o conhecido efeito adverso: colite pseudomembranosa.

A linezolida é o representante das oxazolidinonas, considerado de amplo espectro e com excelente atividade contra cocos gram-positivos, sem atuar contra bactérias gram-negativas. Seu espectro de ação inclui MRSA, *enterococos faecalis* e *enterococos faecium* resistente a ampicilina e vancomicina (VRE). Apresenta a pancitopenia como reação adversa importante, incluindo leucopenia, trombocitopenia e anemia e devem ser monitoradas, especialmente em uso prolongado.

A classe dos aminoglicosídeos inclui a gentamicina e a amicacina e seu espectro de ação resume-se a principalmente bactérias aeróbicas gram-negativas, no entanto, em sinergismo com outros antibióticos pode atuar contra bactérias gram positivas. Eles difundem-se através de canais porina na membrana externa dos microrganismos suscetíveis e estes possuem um sistema dependente de oxigênio que transporta o fármaco através da membrana citoplasmática, motivo pelo qual as bactérias anaeróbias são intrinsecamente resistentes aos aminoglicosídeos.

Esses medicamentos devem ser administrados de forma endovenosa na posologia de uma vez ao dia, considerando seu perfil farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD) ser concentração-dependente, isto é, a eficácia depende da concentração máxima (C_{máx}) do fármaco acima da concentração inibitória mínima (CIM) do microrganismo.

Além disso, eles também exibem efeito pós-antimicrobiano (EPA), que é supressão bacteriana continuada após a concentração do antimicrobiano cair abaixo da CIM. Quanto maior a dosagem, mais longo o EPA, o que corrobora o aumento do intervalo entre dosagens - uma dose alta única ao invés de dosagens diárias divididas, diminuindo o risco de nefrotoxicidade, uma importante reação adversa dessa classe que precisa ser monitorada.

As tetraciclinas agem contra uma ampla variedade de bactérias aeróbicas gram-positivas, gram-negativas e espécies atípicas, no entanto, a resistência bacteriana tem restringido seu uso. Relacionado a esse grupo, tem-se as glicilciclinas cujo representante é a tigeciclina, que apresenta amplo espectro de ação, poucos efeitos colaterais e é ativa contra importantes bactérias, incluindo algumas multirresistentes.

- **Inibição da síntese de folato.**

Considerando que as bactérias não conseguem captar o folato e que este desempenha um papel crucial como cofator - essencial às enzimas que atuam na síntese de purinas, pirimidinas, aminoácidos e timidinas - elas necessitam sintetizá-lo e, nesse processo de síntese atua o sulfametoxazol + trimetoprima (SMX-TMP), inibindo, sequencialmente, as enzimas dihidropteroato sintase que converte o ácido para-aminobenzoico (PABA) em dihidrofolato e a dihidrofolato redutase que converte o dihidrofolato em tetra-hidrofolato.

Esse medicamento está disponível na apresentação oral (sulfametoxazol 400mg + trimetoprima 80mg e sulfametoxazol 800mg + trimetoprima 160mg) e endovenosa (sulfametoxazol 400mg + trimetoprima 80mg), sendo indicada nas infecções do trato respiratório, pele e tecidos moles, trato gastrointestinal e infecção do trato urinário por *E. coli*, *Klebsiella species*, *Enterobacter species*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* e *Proteus vulgaris*.

A dose usual em adultos é de 8-20mg/kg/dia - baseado na dose de trimetoprima e não da associação, com ajuste de acordo com a função renal. A solução injetável deve ser infundida de 60-90 minutos e por via oral deve-se administrar de preferência após alguma refeição. Possui amplo espectro de ação e boa penetração em diversos tecidos, no entanto, atualmente uso clínico está limitado pelos altos índices de resistência bacteriana ao medicamento.

Os efeitos adversos mais comuns envolvem o TGI, como náuseas, vômitos, e da pele, principalmente erupção cutânea e prurido. Além desses, foram relatadas discrasias sanguíneas, incluindo agranulocitose, anemia hemolítica, leucopenia e trombocitopenia. Devido seu efeito tóxico medular é recomendado a suplementação de ácido folínico em terapias prolongadas com doses elevadas.

- **Interferência na síntese de ácido nucleico**

Para que ocorra a replicação do DNA bacteriano, duas enzimas são indispensáveis: DNA-girase (topoisomerase II) e topoisomerase IV. A primeira é responsável por promover e reverter a superespiralização das fitas de DNA e a segunda é responsável pela separação das moléculas-filhas de DNA interligadas, a fim de permitir sua segregação em células-filhas.

As quinolonas interferem na síntese dos ácidos nucleicos ao inibirem essas enzimas e são representadas por: ciprofloxacino, levofloxacino e moxifloxacino. Possuem amplo espectro com potente atividade contra bacilos gram-negativos aeróbios, neisserias (gonococo e meningococo) e hemófilos, sendo indicadas para o tratamento de infecções do trato urinário, respiratórias, do trato gastrointestinal, osteomielites, infecções de pele e tecidos moles, além de possuírem ação contra micobactérias e o Antraz.

São divididas em 4 gerações, sendo a primeira representada pelo ácido nalidíxico - não utilizado na prática clínica -, é a única geração que não cobre pseudomonas aeruginosa. O ciprofloxacino é o representante da segunda geração, disponível via oral e intravenosa com ação contra gram-negativos, especialmente pseudomonas aeruginosa e com ação contra gram positivos. Com excelente biodisponibilidade oral em torno de 70 a 80%, a via oral pode ser uma ótima alternativa de desospitalização.

A terceira geração é conhecida como quinolonas respiratórias devido sua ação contra patógenos respiratórios como estreptococos pneumoniae. O levofloxacino é o principal representante e sua formulação oral possui uma biodisponibilidade em torno de 100%. A quarta geração representada pelo moxifloxacino está disponível no Brasil e tem uma potente atividade contra bactérias aeróbicas gram-negativas e positivas, anaeróbios de vias aéreas superiores, da pele e intestinais, com ênfase ao *B. fragilis*.

Um ponto importante das quinolonas são seus importantes efeitos adversos, incluindo neuropatia periférica, ruptura de tendões, arritmias cardíacas, aneurismas aórticos, e alterações no SNC. Além dessa preocupação, outro aspecto importante relacionado ao uso indiscriminado das quinolonas na prática clínica se diz respeito ao elevado risco de resistência bacteriana.

Muito utilizada em infecções não graves do sistema urinário, atualmente a Food and Drug Administration (FDA), recomenda que as quinolonas devam ser deixadas como última opção terapêutica, sendo usada em casos mais graves, sendo preferível o uso de nitrofurantoína, fosfomicina, e sulfametoxazol-trimetoprima (RIELLA, 2018).

No entanto, ainda se observa na atualidade, que em casos de infecção do trato urinário não complicadas, as prescrições de todos os medicamentos considerados de primeira linha (TMP/SMX, fosfomicina e nitrofurantoína) perfazem um total de 43,16% de todos os antibióticos prescritos e, em contrapartida, as quinolonas, sozinhas, alcançam a parcela de 41,4% (BRATSMAN, et al, 2020).

Sendo assim, diante da constatação da persistência do uso indiscriminado das quinolonas, mesmo diante dos alertas e das recomendações do FDA torna-se indispensável a adoção de medidas de contenção desse uso irracional de antibióticos, bem como, a promoção da conscientização e educação em saúde sobre a importância do tema

- **Desestabilização da membrana da célula bacteriana**

Os representantes desse grupo são as polimixinas (polimixina B e polimixina E) que atuam sobre a membrana bacteriana removendo moléculas de cálcio e magnésio que estabilizam a membrana. Essa desestabilização promove o aumento da permeabilidade e liberação dos componentes celulares, levando a morte celular bacteriana. As polimixinas ressurgiram como opção para o tratamento de bactérias multirresistentes, especialmente *p. aeruginosa*, *acinetobacter baumannii* e enterobactérias.

A polimixina B é utilizada em infecções graves por bacilos gram negativos resistentes a outros antibióticos, sendo intrinsecamente resistentes a *serratia*, *providencia*, *proteus*, *Morgana* e *burkholderia cepacia*. Recomenda-se dose de ataque de 20.000 a 25.000 UI/kg, administrada durante 1h, com dose de manutenção de 12.500 a 15.000 UI/kg, a cada 12h, infundida em 1h. A diluição para uso intravenoso é um ponto importante a ser observado.

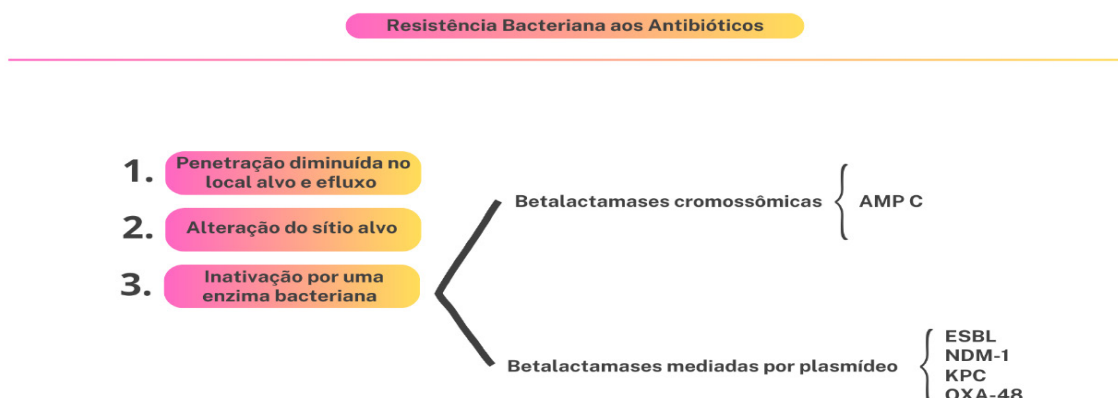
Esse antibiótico não precisa de ajuste pela função renal, uma vez que sua eliminação não é predominantemente renal, tem um importante perfil de nefrotoxicidade, devendo, sempre que possível, evitar-se o uso concomitante com outras drogas nefrotóxicas. Além disso, pode provocar neurotoxicidade e hiperpigmentação cutânea (MELO, et al., 2022).

Quando disponível, a Polimixina E, conhecida como colistina é utilizada e preferida em relação à polimixina B em infecções do trato urinário inferior, que por ser um pró-fármaco é convertida em sua forma ativa no trato urinário. No entanto, em outras situações e quando necessário, é importante considerar que a colistina é mais nefrotóxica que a polimixina B.

- **Resistência bacteriana aos betalactâmicos: betalactamases**

As betalactamases são codificadas a partir de genes que residem em plasmídeos (capazes de se transferir para outras bactérias dentro da mesma espécie ou para outros gêneros, o que pode levar a surtos de rápida expansão) ou cromossomos (não são tão facilmente transferidos para outras bactérias, e surtos de isolados que abrigam genes cromossômicos ocorrem tipicamente por meio da disseminação de um único clone bacteriano). Três mecanismos gerais de resistência bacteriana aos antibióticos foram bem caracterizados: diminuição da penetração ou aumento do efluxo do local alvo; alteração do sítio alvo; e inativação do antibiótico por uma enzima bacteriana (Figura 2).

Figura 2. Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos.



Fonte: Elaborado pelos autores.

- 1. Penetração diminuída no local alvo e efluxo** - A membrana externa dos bacilos gram-negativos fornece uma barreira eficiente à penetração de antibióticos betalactâmicos em suas PBPs alvo na membrana citoplasmática bacteriana. A barreira de permeabilidade da membrana externa é um fator importante na resistência intrínseca relativa da *Pseudomonas aeruginosa* a muitos antibióticos betalactâmicos. Mutações que resultam em quantidades diminuídas de canais de porina, aquelas que aumentam as quantidades de bombas de efluxo ativas nativas, ou ambas, podem contribuir para a resistência adquirida aos betalactâmicos.
- 2. Alteração do sítio alvo** - Como os sítios alvo para os betalactâmicos são os PBPs na membrana citoplasmática, as alterações nas PBPs podem influenciar sua afinidade de ligação para antibióticos betalactâmicos e, portanto, a sensibilidade da célula bacteriana alterada à inibição por esses antibióticos. Tal mecanismo é responsável pela resistência à penicilina em pneumococos, resistência à meticilina (oxacilina) em estafilococos.
- 3. Inativação por uma enzima bacteriana** - A produção de betalactamases é um mecanismo importante de resistência aos antibióticos betalactâmicos. Essas enzimas bacterianas podem clivar predominantemente penicilinas (penicilinases), cefalosporinas (cefalosporinases) e carbapenêmicos (carbapenemases). Sua produção pode ser codificada dentro do cromossomo bacteriano (e, portanto, ser característica de uma espécie inteira) ou os genes podem ser adquiridos em um plasmídeo ou transposon (e, portanto, ser característico de uma cepa individual em vez da espécie).

Betalactamases cromossômicas - Embora praticamente todos os bacilos gram-negativos possuam um gene de betalactamase cromossômica, certas espécies expressam quantidades insignificantes dessa enzima, isso inclui *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* e *H influenzae*, *Klebsiella influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*. Já *enterobacter*, *proteus indol-positivo*, *morganella*, *serratia* e *citrobacter*, pode produzir uma betalactamase cromossômica induzível, AmpC, que pode mediar a resistência a todos os betalactâmicos atualmente disponíveis, com exceção dos carbapenêmicos e, em alguns casos, cefepima.

De acordo com as diretrizes de especialistas, o complexo *enterobacter cloacae*, *klebsiella aerogenes* (anteriormente, *enterobacter aerogenes*) e *citrobacter freundii* são as enterobactérias com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC - conhecido como grupo CEK.

Betalactamases mediadas por plasmídeo - As betalactamases mediadas por plasmídeos de espectro estendido - ESBLs são agora comuns e são capazes de clivar cefalosporinas de última geração e aztreonam, mas não aos carbapenêmicos. Os inibidores de betalactamase, clavulanato, sulbactam, tazobactam, avibactam, vaborbactam e relebactam geralmente retêm a capacidade de inibir ESBLs. As opções terapêuticas preferidas e comprovadas para infecções graves causadas por organismos produtores de ESBL são os carbapenêmicos (imipenem, meropenem e ertapenem). Usa-se meropenem ou imipenem para a maioria das infecções por ESBL.

A **metalo-betalactamase 1 de Nova Délhi (NDM-1)** é outra enzima mediada por plasmídeo que media ampla resistência a todos os betalactâmicos atualmente disponíveis (incluindo os carbapenêmicos) e está ligada a outros genes de resistência no plasmídeo que podem conferir resistência a todos os antibióticos disponíveis (ROSA et al., 2016).

Com base em evidências crescentes, a terapia combinada com ceftazidima-avibactam + aztreonam é preferida, uma vez que a monoterapia do betalactâmico com inibidor de betalactamase não é efetivo. A combinação de ceftazidima-avibactam + aztreonam tem um mecanismo de ação único.

Os organismos produtores de MBL são intrinsecamente suscetíveis ao aztreonam, mas os organismos normalmente carregam outros mecanismos de resistência (por exemplo, ESBLs, betalactamases AmpC, carbapenemases do tipo OXA-48) que resultam em resistência ao aztreonam. Ao adicionar avibactam (um inibidor de betalactamase mais novo), esses mecanismos de resistência são superados e o aztreonam recupera sua atividade. O componente ceftazidima do ceftazidima-avibactam não oferece nenhum benefício adicional.

Os **genes que codificam KPCs** - Carbapenemases de *Klebsiella pneumoniae* - também residem em plasmídeos transmissíveis e conferem resistência à maioria dos betalactâmicos. Como os genes KPC residem em plasmídeos, eles podem ser transmitidos de *Klebsiella* para outros gêneros, incluindo *E. coli*, *Citrobacter* spp, *Salmonella* spp, *Serratia*

spp, *Enterobacter* spp e *P. aeruginosa*.

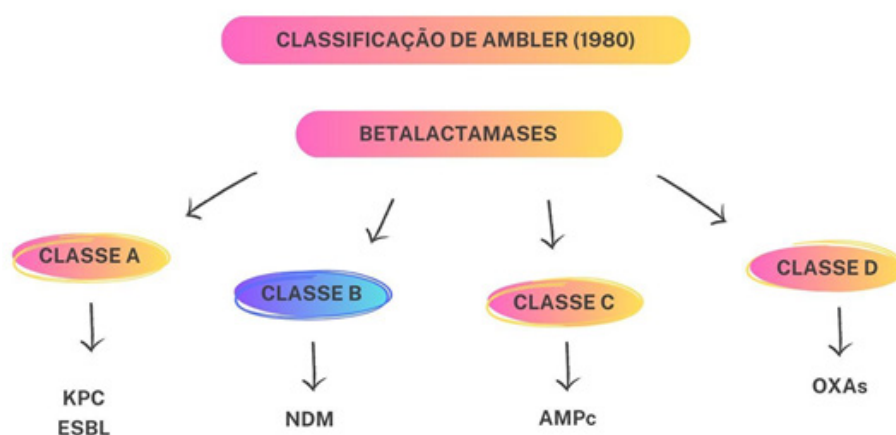
Os agentes preferidos para isolados que possuem KPC são ceftazidima-avibactam ou meropenem-vaborbactam; imipenem-cilastatina e relebactam é, também, uma opção, embora haja menos dados de suporte para este agente. Cefiderocol é uma alternativa eficaz, e alguns são a favor de preservá-lo para isolados com resistência não mediada por KPC. Para infecções intra-abdominais, tigeciclina é uma alternativa.

As **betalactamases do tipo OXA** - devido à sua capacidade preferencial de hidrolisar oxacilina em vez de penicilina -, são um grupo heterogêneo OXA (que inclui mais de 100 enzimas), seis subgrupos foram identificados com vários graus de atividade carbapenemase: OXA-23, OXA-24/OXA-40, OXA-48, OXA-51, OXA-58 e XA-143. Todos os grupos são transportados em plasmídeos transmissíveis, exceto OXA-51, que é codificado cromossomicamente (em *Acinetobacter baumannii*), sendo a OXA-48 a mais importante clinicamente. O antibiótico preferido para esse isolado é ceftazidima-avibactam.

A maioria das carbapenemases são relatadas como não suscetíveis a betalactâmicos tradicionais (por exemplo, piperacilina-tazobactam, ceftriaxona, cefepime) e, mesmo que uma carbapenemase seja relatado como suscetível a um betalactâmico tradicional, o agente geralmente não deve ser usado. O tratamento também pode ser feito, baseado no perfil de suscetibilidade, com fluoroquinolonas - limitado por altas taxas de resistência, trimetoprima-sulfametoxazol e aminoglicosídeos.

A classificação de Ambler de 1980 (figura 3) foi um sistema pioneiro para categorizar a resistência aos antibióticos baseada nas β -lactamases. Esse sistema as dividia em quatro classes principais (A, B, C e D) com base na sua homologia de aminoácidos e nos cofatores metálicos que utilizavam.

Figura 3. Classificação das betalactamases (Ambler, 1980).



Fonte: Elaborado pelos autores.

A classificação de Ambler divide as β -lactamases em quatro classes com base na estrutura molecular: as **classes A, C e D** são **serina- β -lactamases**, o que significa que usam o aminoácido serina para quebrar o anel β -lactâmico dos antibióticos, enquanto a **classe B** é composta por **metalo-enzimas** que dependem de íons de metal, como o zinco, para realizar a mesma função, um mecanismo de ação completamente diferente. Essa classificação estrutural foi fundamental para lançar as bases de sistemas mais modernos e complexos, como o de Bush-Jacoby-Medeiros, que, em vez de focar na estrutura, classifica as enzimas por sua função e capacidade de hidrolisar diferentes tipos de antibióticos.

CONCLUSÃO

No campo da saúde, o farmacêutico clínico detém um papel crucial. Para desempenhar essa função com excelência, é imprescindível que ele domine o conhecimento aprofundado sobre os antibióticos, seus mecanismos de ação, espectros de atividade, farmacocinética e a resistência bacteriana. Essa compreensão não é meramente teórica; ela é fundamental para a prática clínica diária.

Ao realizar o acompanhamento farmacoterapêutico, o farmacêutico utiliza esse conhecimento para tomar decisões informadas, como auxiliar a escolha do antibiótico mais efetivo, a otimização da dose e a prevenção de interações medicamentosas. Assim, a busca contínua por atualização nesse tema não é apenas uma recomendação, mas uma necessidade para garantir a segurança do paciente, otimizar os resultados do tratamento e, mais importante, combater a crescente ameaça da resistência antimicrobiana, um desafio global de saúde.

REFERÊNCIAS

- AMBLER, R. P. The Structure of Beta-Lactamases. *Philosophical Transaction of The Royal Society B: Biological Sciences*, v. 289, n. 1036, p. 321-331, 1980.
- BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual / Conselho Federal de Farmácia. - Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016. 200 p.
- BUGANO, D. D. G., CAVALCANTI, A. B., GONCALVES, A. R., ALMEIDA, C. S. D., & SILVA, E. Meta-análise Cochrane: teicoplanina versus vancomicina para infecções suspeitas ou confirmadas. *Einstein (São Paulo)*, v. 9, p. 265-282, 2011.
- BRATSMAN, A., et al. Outpatient fluoroquinolone prescribing patterns before and after US FDA boxed warning. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2020.
- GOLAN, D., TASHJIAN JUNIOR, A. H., ARMSTRONG, E. J., & ARMSTRONG, A. W. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. In: Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2009. p. xxiv, 952-xxiv, 952.

MELO, A. M. D., NEVES, A. B. C. S., BACELLAR, F. S., OLIVEIRA, F. L. Q., LOPES, S. R. P., LIMA, A. B. C., TORRES, D. J. L., LEITE, L. M. B. F. Hiperpigmentação Cutânea Difusa Induzida por Polimixina B: Um Relato de Caso e Revisão de Literatura. Id on Line Revisão. Psic., maio/2022, vol. 16, n. 60, p.794-808.

MESQUITA JÚNIOR, J. W. C., NOVAIS, A. K. R., CARLOS, E. R. C., DO AMARAL, J. F., & BATISTA, J. M. M. O farmacêutico e a sua identidade: perdas, transformações e recomeços: LOSSES, TRANSFORMATIONS AND BEGINNINGS. História da Ciência e Ensino: construindo interfaces, v. 27, p. 2-13, 2023.

NAGHAVI, M., VOLLSET, S. E., IKUTA, K. S., SWETSCHINSKI, L. R., GRAY, A. P., WOOL, E. E., ... & DEKKER, D. M. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. **The Lancet**, v. 404, n. 10459, p. 1199-1226, 2024.

RIELLA, M. C. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. In: Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 2003. p. 1033-1033.

ROSA, T. J., BIEGELMEYER, S., LANGE, T. S., BITTENCOURT, S. E. B., PICOLI, S. U. New Delhi metalobetalactamase (NDM): uma revisão. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. v. 49, n. 1, p. 36-40. Disponível em: [://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/03/1151747/rbac-1-2017-ref-268.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/03/1151747/rbac-1-2017-ref-268.pdf). Acesso em: 17/08/2025.

SCHERER, C. B.; BOTONI, L. S. Mecanismos de ação de antimicrobianos e resistência bacteriana. *Medvep Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária*, Curitiba, v. 8, n. 25, p. 1-13, maio/jul. 2016.

VIEIRA, J. F. P.; ANTUNES, T. T.; VELÔSO, D. S.; OLIVEIRA, T. C.; RIBEIRO, I. F.; MARQUES, I. D. B.; BEZERRA, J. L.; SÁ, L. F.; VIEIRA, T. L.; VAZ, J. S.; COSTA, D. M. Sinergismo de ceftazidima/avibactam e aztreonam, associado à polimixina, para tratamento de dupla infecção por bactérias pan-resistentes. **Revista Brasileira de Farmácia**, [S. l.], 2024. DOI: 10.21877/2448-3877.202400140.

WALSH, C. (2003). Antibiotics: Actions, origins, resistance. American Society for Microbiology.