



Anaerobicidas

Prof. Luiz Antônio Ranzeiro Bragança

Denis Rangel

Monitor de Farmacologia

Niterói, RJ – Janeiro de 2017

Introdução

-Representados por 2 classes: Nitroimidazólicos e Lincosamidas;

-São fármacos que se destacam pela excelente ação em bactérias anaeróbias, porém com atuação restrita sobre aeróbias;



Nitromidazólicos

Prof. Luiz Antônio Ranzeiro Bragança

Denis Rangel

Monitor de Farmacologia

Niterói, RJ – Janeiro de 2017

Introdução

-O grande representante é o Metronidazol;

-Tinidazol e Secnidazol são semelhantes ao Metronidazol, porém com farmacocinética que permite melhor comodidade posológica;

-Ação limitada sobre bactérias aeróbias.

Mecanismo de Ação

- Entra no microorganismo por **difusão passiva**.
- É uma **pró-droga**, ativada por uma **reação de redução do grupo Nitro** promovida pelo próprio organismo suscetível, por meio da enzima **Piruvato Ferredoxina-Oxirredutase (PFOR)** → Formação de compostos ativos



- Compostos ativos **lesam o DNA** e **inibem sua replicação!**



Mecanismos de Resistência

→ **Aeróbios:** Não possuem complexo enzimático PFOR, não havendo ativação do Metronidazol → São naturalmente resistentes!

→ **Oxigênio:** É reduzido no lugar do metronidazol e promove reoxidação dos compostos ativos → Inativação em meios ricos em O₂!

→ **Mecanismos de resistência:**

- ☑ Comprometimento da capacidade de remover oxigênio do meio
- ☑ Inativação enzimática do fármaco
- ☑ Diminuição da atividade do complexo piruvato ferredoxina-oxirredutase, com menor ativação da droga.

→ **Resistências documentadas:** *T. vaginalis*, *G. lamblia* e variedade de bactérias.

Espectro de Ação

- ☑ Cocos e bacilos **anaeróbios** tanto gram-positivos quanto negativos:
 - *Bacterioides*
 - *Clostridium*
 - *Helicobacter*
 - *Campilobacter*

- ☑ Protozoários **anaeróbios**: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* e *Balantidium coli*.

ATENÇÃO:

Sem ação sobre bactérias aeróbias!

Discutindo sobre Metronidazol...

Usos Clínicos

- ☑ Tricomoníase
- ☑ Amebíase e Giardíase
- ☑ Peritonites causadas por perfuração intestinal, apendicite, diverticulite e aborto séptico.
- ☑ Abscessos abdominais, hepáticos e cerebrais.
- ☑ Tratamento de segunda linha para infecção por *H. pylori*
 - Esquema de 1ª linha: claritromicina + amoxicilina + omeprazol
- ☑ **Colite pseudomembranosa** (PRIMEIRA ESCOLHA!)

Usos Clínicos

Therapeutic options for *C difficile*-associated disease

DISEASE/HOST CHARACTERISTICS

RECOMMENDED THERAPY

Mild disease
(No systemic symptoms,
only mild diarrhea)

Metronidazole 250 mg **by mouth** four times a day
or 500 mg by mouth three times a day for 10 days

Moderate disease
(Fever, profuse diarrhea,
abdominal pain, leukocytosis)

Vancomycin 125–500 mg **by mouth** four times a day for 10 days

Severe disease
(Paralytic ileus, toxic megacolon,
dehydration or sepsis)

Surgical consult plus intraluminal vancomycin



Inability to take
oral medications

Intraluminal vancomycin with or without intravenous metronidazole

BASED ON DATA FROM MALNICK SD, ZIMHONY O. TREATMENT OF *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-ASSOCIATED DIARRHEA. ANN PHARMACOTHER 2002; 36:1767–1775 AND APISARNTHANARAK A, KHOURY H, REINUS WR, CRIPPIN JS, MUNDY LM. SEVERE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* COLITIS: THE ROLE OF INTRACOLONIC VANCOMYCIN? AM J MED 2002; 112:328–329.

Metronidazol é um excelente fármaco para se associar em infecções intra-abdominais

Agentes recomendados para o tratamento de infecções intra-abdominais comunitárias complicadas

Tipo de terapia	Infecções leves a moderadas	Infecções graves
Monoterapia		
Beta-lactâmico/associação com inibidor de beta-lactamase	Ampicilina/sulbactam; ticarcilina/ácido clavulânico	Piperacilina/tazobactam
Carbapenêmicos	Ertapenem	Imipenem/cilastatina; meropenem
Combinação de agentes		
Base de cefalosporina	Cefazolina ou cefuroxima mais metronidazol	(cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima, ceftazidima, cefepime) mais metronidazol
Base de fluoroquinolona	Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina ou gatifloxacina, cada combinação com metronidazol	Ciprofloxacina mais metronidazol
Base de monobactâmicos		Aztreonam mais metronidazol

Discutindo sobre Metronidazol...

Farmacocinética

- **Administração:** Vias oral, intravenosa, intravaginal e tópica → É geralmente inteiramente absorvido após administração por via oral!
- $T_{1/2}$: aproximadamente 8 horas.
- Menos de 20% do fármaco é transportado **ligado a proteínas plasmáticas**.
- **Penetra bem** em todos os tecidos e fluidos corporais (incluindo **LCR, secreções vaginais, líquido seminal, saliva e leite materno**), com **excessão da placenta!**
- Sofre **metabolismo hepático** em metabólitos que **mantém a atividade anaerobicida**.
- **Eliminação** por **via renal ou biliar** na forma de metabólitos → **Não necessita de ajuste de dose em nefropatas, apenas em hepatopatas!**

Discutindo sobre Metronidazol...

Segurança e Efeitos adversos

Interações medicamentosas:

→ Inibe o metabolismo oxidativo do metronidazol:

- Cimetidina



→ Induzem o metabolismo oxidativo do metronidazol:

- Fenobarbital
- Prednisona
- Rifampicina
- Etanol



Discutindo sobre Metronidazol...

Segurança e Efeitos adversos

Interações medicamentosas:

→ O metronidazol potencializa o efeito anticoagulante da warfarina

→ EFEITO DISSULFIRAM-LIKE (DISSULFIRAM-SÍMILE):

- O fármaco inibe a enzima **aldeído desidrogenase**, levando a um aumento dos níveis de acetaldeído.
- Quando associado ao álcool: **rubor facial, cefaleia, náuseas, vômitos, dor abdominal, hipotensão, confusão mental.**
- No momento da prescrição alertar o paciente sobre o efeito e recomendar que não consuma bebidas alcoólicas!

Discutindo sobre Metronidazol...

Segurança e Efeitos adversos

Efeitos colaterais:

- ☑ Gosto metálico na boca
- ☑ Cefaléia, náuseas, boca seca
- ☑ Urina com coloração vermelho-escura (metabólitos)
- ☑ Intolerância gastrointestinal (vômitos, diarreia, desconforto)
- ☑ Neuropatia periférica (dormência ou parestesia) → Reversível com retirada da droga
- ☑ **Neurotoxicidade** principalmente em pacientes hepatopatas (tontura, vertigem, convulsão, ataxia, insônia) = **SUSPENSÃO IMEDIATA!**
- ☑ **Hipersensibilidade:** urticária, rubor e prurido.
- ☑ **Gravidez e lactação:** Evitar no **1º trimestre** de gestação. **Contra-indicado no aleitamento** (Atinge o leite, podendo levar a gosto amargo e causar diarreia no RN)

E o Tinidazol?

Em relação ao Metronidazol...

- Mecanismo e espectro de ação
- Usos Clínicos
- Farmacocinética
- Segurança e efeitos colaterais
- Cuidados na prescrição



= METRONIDAZOL!

São distintos na dose a ser usada e na comodidade posológica...

E o Secnidazol?

Em relação ao Metronidazol...

- Mecanismo e espectro de ação
- Usos Clínicos
- Segurança e efeitos colaterais
- Cuidados na prescrição



= METRONIDAZOL!

FARMACOCINÉTICA:

- Meia-vida bastante prolongada (17 horas), permitindo sua **administração em dose única diária**

São distintos na dose a ser usada e na comodidade posológica...

Alguns exemplos de posologias...

-Vaginose Bacteriana:

****Metronidazol 500mg VO 12/12h por 7 dias***

****Metronidazol gel 0,75% - um aplicador cheio (5g)- via vaginal, por 5 dias***

-Giardíase:

****Metronidazol 250mg 2x/dia por 5 dias***

****Secnidazol 2g dose única***

****Tinidazol 2g dose única***

Alguns exemplos de posologias...

-Amebíase:

**Metronidazol 500mg VO 3x/dia por 5 dias*

**Secnidazol 2g dose única*

**Tinidazol 2g por 2 dias*

-Tricomoniase:

**Metronidazol 2g VO dose única*

**Tinidazol 2g VO dose única*

**Metronidazol 500mg VO 12/12 por 7 dias*

Alguns exemplos de posologias...

-Doença Inflamatória Pélvica (DIP)

****CDC 2010 RECOMENDA:***

Cobrir: Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, anaeróbios (Bacteroides fragilis), Gardnerella vaginalis, Gram – e estreptococos

-AMBULATORIAL: Ceftriaxone 250mg IM dose única + Doxiciclina 100mg VO 12/12 por 14 dias + Metronidazol 500mg VO 12/12

-HOSPITALAR: Cefoxitina 2g IV 6/6h + Doxiciclina 100mg VO 12/12h

Custo - Metronidazol

Ⓢ	Colpatrin	100mg/g + 20000ui Creme Vaginal Bl Al de 50g + Ap	Teuto	Benzalconio + Metronidazol + Nistatina + Ureia	26.96
Ⓢ	Vagi Biotic	25000ui+125mg+12,5mg/g com 40g	Cimed	Benzalconio + Metronidazol + Nistatina + Ureia	33.94
Ⓒ	Benzoilmetr + Nistat + Clor Benzalconio	Creme Vaginal Bg de 40g + 10 Apl	Medley	Benzoilmetronidazol	23.59
Ⓒ	Benzoilmetr + Nistatina + Clor. Benzalc	Creme Vaginal Bg Al de 40g + 10 Apl Vag	Prati Donaduzzi	Benzoilmetronidazol	23.62
Ⓒ	Benzoilmetronidazol	40mg/ml Suspensão Or Frasco Plástico Amb de 100ml + Comprimido Med	Prati Donaduzzi	Benzoilmetronidazol	10.17
Ⓒ	Benzoilmetronidazol	40mg/ml Suspensão Or Frasco Vidro Amb de 100ml + Comprimido Med	Sanofi-aventis	Benzoilmetronidazol	9.34
Ⓒ	Benzoilmetronidazol	Suspensão 40mg/ml de 80ml	Neoquimica	Benzoilmetronidazol	6.91
Ⓒ	Benzoilmetronidazol	Suspensão Oral 40mg/ml Pediátrico Frasco com 100ml	Teuto	Benzoilmetronidazol	9.22
Ⓡ	Flagyl	250mg com 20 Comprimidos	Sanofi-aventis	Benzoilmetronidazol	13.23
Ⓡ	Flagyl	400mg com 24 Comprimidos	Sanofi-aventis	Benzoilmetronidazol	18.12
Ⓡ	Flagyl	Ped. Suspensão Oral com 120ml	Sanofi-aventis	Benzoilmetronidazol	14.69

Custo - Tinidazol

◆ MEDICAMENTO	◆ APRESENTAÇÃO	◆ LABORATÓRIO	▲ PRINCÍPIO ATIVO	◆ PMC R\$
Ⓢ Amplium	500mg com 4 Comprimidos Revestidos	Farmasa	Tinidazol	6.93
Ⓢ Amplium	500mg com 8 Comprimidos Revestidos	Farmasa	Tinidazol	11.53
Ⓢ Facyl 500	com 4 Comprimidos Revestidos	Medley	Tinidazol	8.92
Ⓢ Facyl 500	com 8 Comprimidos Revestidos	Medley	Tinidazol	14.60
Ⓡ Pletil	com 4 Comprimidos	Pfizer	Tinidazol	11.22
Ⓡ Pletil	com 8 Comprimidos	Pfizer	Tinidazol	18.72
Ⓢ Tinidazol	500mg 1 Bl de 4 Comprimidos Revestidos	Genericos Germed	Tinidazol	7.28
Ⓢ Tinidazol	500mg 2 Bl de 4 Comprimidos Revestidos	Genericos Germed	Tinidazol	12.13
Ⓢ Tinidazol	500mg com 8 Comprimidos	Medley	Tinidazol	12.12

Custo - Secnidazol

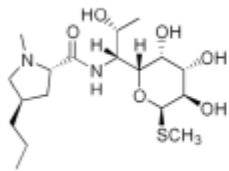
Ⓢ	Secnaxidol	1 G com 2 Comprimidos	Ems	Secnidazol	16.77
Ⓢ	Secni Plus	900mg com 30ml	Farmoquimica	Secnidazol	19.39
Ⓢ	Secni Plus	1000mg com 4 Comprimidos	Farmoquimica	Secnidazol	38.12
Ⓢ	Secni Plus	1000mg com 2 Comprimidos	Farmoquimica	Secnidazol	21.31
Ⓢ	Secni Plus	450mg com 15ml	Farmoquimica	Secnidazol	14.51
Ⓢ	Secnics	1000mg com 2 Comprimidos	Delta	Secnidazol	15.66
Ⓢ	Secnics	1000mg com 4 Comprimidos	Delta	Secnidazol	29.93
Ⓡ	Secnidal	1000mg com 4 Comprimidos	Sanofi-aventis	Secnidazol	45.98
Ⓡ	Secnidal	1000mg com 2 Comprimidos	Sanofi-aventis	Secnidazol	24.54
Ⓡ	Secnidal	Pediátrico 900mg Pó com 30ml	Sanofi-aventis	Secnidazol	21.43
Ⓢ	Secnidalin	1000mg com 1 Bl com 2 Comprimidos	Ducto	Secnidazol	15.10
Ⓢ	Secnidalin	450mg Pó P/sus Vidro com 15ml	Ducto	Secnidazol	11.32
Ⓢ	Secnidalin	500mg com 1 Bl com 4 Comprimidos	Ducto	Secnidazol	13.60



Lincosamidas

Introdução

- Classe de antimicrobianos com espectro e mecanismo de ação semelhantes aos macrolídeos;***
- São possíveis substitutos dos macrolídeos e das penicilinas;***
- Representado por Lincomicina (natural) e Clindamicina (semi-sintética).***



Lincomicina

Mecanismo de Ação

Agem inibindo a síntese proteica, por ligação à **subunidade 50 S** de ribossomos de bactérias sensíveis.

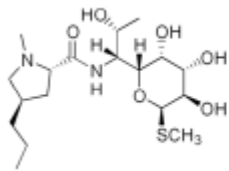
ESPECTRO DE AÇÃO:

→ **Aeróbios gram-positivos:** *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* e *Corynebacterium diphtheriae*.

→ **Anaeróbios:** *Fusobacterium*, *Bacterioides* (incluindo *B. fragilis*), *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, entre outros.

→ **Inativa contra:** bacilos gram-negativos, meningococos, gonococos e enterococos

**EFEITO
BACTERIOSTÁTICO**



Lincomicina

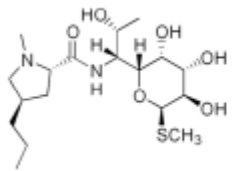
Mecanismos de Resistência

RESISTENCIA:

- Resistência **natural** em bactérias **gram-negativas**
- Resistência adquirida é **cruzada** com a clindamicina
- Pode ser cruzado também com os macrolídeos e estreptograminas = **fenótipo MLSB** (macrolídeos, lincosamidas e estreptogramina B)

Principais mecanismos:

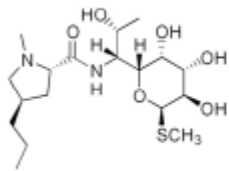
- ✓ Alteração do alvo
- ✓ Diminuição da entrada da droga na bactéria



Lincomicina

Usos clínicos

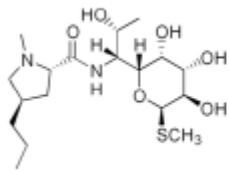
- Muito útil como substitutos das penicilinas em pacientes alérgicos
- Infecções por bactérias gram-positivas:
 - ✓ Otites, sinusites e pneumonias por pneumococo
 - ✓ Amigdalites (*S. pyogenes*)
 - ✓ Celulites, artrites e osteomielites (*S. aureus*)
 - ✓ Difteria (*Corynebacterium diphtheriae*)



Lincomicina

Farmacocinética

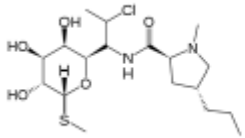
- Pode ser administrada por **VO, IM e IV** → Absorção por **VO é incompleta**, sendo **pouco usada**
- Alimentos diminuem a biodisponibilidade
- Distribuição por diversos tecidos e líquidos, mas **NÃO** atravessa bem a **BHE**, nem a **barreira placentária**.
- Metabolismo **hepático**
- Excreção depende da via de administração:
 - ✓ **Via Oral**: maior parte é eliminada por **via biliar**
 - ✓ **Via Parenteral**: maior parte é eliminada por **via renal**



Lincomicina

Segurança e Efeitos adversos

- Intolerância gastrointestinal quando por VO – **Atenção!** Diarreia: Ação irritativa da droga na mucosa intestinal ou **colite pseudomembranosa?**
- Dor na administração por via IM
- Reações de hipersensibilidade (exantemas a síndrome de Stevens-Johnson)
- Hepatotoxicidade - uso prolongado requer avaliação seriada de transaminases.
- Paralisia pós-anestésica → **CUIDADO!** Depressão respiratória!
- Bradicardia, hipotensão e arritmias com administração IV rápida: necessária **administração lenta, em pelo menos 60 minutos!**
- É segura na gestação



Clindamicina

Mecanismo de Ação

Agem inibindo a síntese proteica, por ligação à **subunidade 50 S** de ribossomos de bactérias sensíveis.

ESPECTRO DE AÇÃO:

→ Semelhante ao da Lincomicina

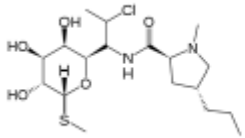
→ **4 a 16 vezes mais ativo** contra bactérias gram-positivas e anaeróbias do que a Lincomicina

→ São **ativos** contra **grande parte de cepas de Ca-MRSA**, mas a maioria dos MRSA hospitalares são resistentes.

→ Age contra *Plasmodium falciparum*, podendo ser usada contra cepas resistentes a cloroquina.

→ Ativas também contra *Pneumocystis jiroveci* e *T. gondii*

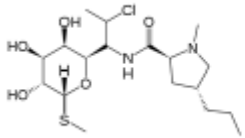
**EFEITO
BACTERIOSTÁTICO**



Clindamicina

Farmacocinética

- Administração por **vias oral, parenteral ou tópica**
- Distribui-se bem por diversos líquidos e tecidos corporais, incluindo os ossos e articulações.
- “Não atinge concentrações significativas no LCR, mesmo quando as meninges estão inflamadas. É possível obter concentrações suficientes para tratar a Neurotoxoplasmose”. (Goodman & Gilman, 12ª ed)
- Atravessa rapidamente a barreira placentária, possibilitando efeitos terapêuticos.
- Metabolização hepática
- Eliminação principalmente por via biliar!
- 10% eliminado por via renal.

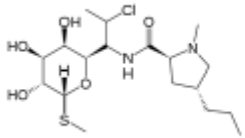


Clindamicina

Usos clínicos

- Infecções por bactérias gram-positivas: Infecções de pele, osteomielite, pneumonia, sinusite, otite, amigdalite...
- Difteria
- Acne: uso tópico
- Toxoplasmose, principalmente em pacientes alérgicos as sulfas.
- Malária

*Clindamicina (Dalacin® - VO; Apresentação com cps de 300mg) (150-450mg VO 6/6h ou 8/8h)
(Dalacin® - IV 150-900mg; 8/8h)



Clindamicina

Segurança

EFEITOS ADVERSOS:

→ Semelhantes aos da Lincomicina

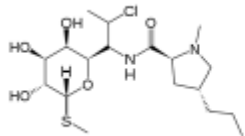
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

→ Incompatibilidade de administração na mesma solução com aminofilina, vitaminas do complexo B, gluconato de cálcio e sulfato de magnésio.

→ **Não apresenta sinergismo com macrolídeos e cloranfenicol:** atuam no mesmo local de ação => competição

→ **Prejudica a ação das penicilinas:** efeito bacteriostático da clindamicina reduz atividade bactericida da penicilina.

→ Sinergismo com **Metronidazol**



Clindamicina

Custo

◆ MEDICAMENTO	◆ APRESENTAÇÃO	◆ LABORATÓRIO	◆ PRINCÍPIO ATIVO	◆ PMC R\$
Ⓢ Adacne Clin	0,1+1% Gel Dermatológica Bg de 30g	Glenmark	Adapaleno + Fosfato de Clindamicina	29.57
Ⓢ Adacne Clin	1mg Gel Bg de 45g	Glenmark	Adapaleno + Fosfato de Clindamicina	42.48
Ⓢ Anaerocid	300mg 2 Bl de 8 Comprimidos	Sigma Pharma	Clindamicina	37.06
Ⓢ Anaerocid	300mg 2 Bl de 15 Comprimidos	Sigma Pharma	Clindamicina	69.52
Ⓢ Anaerocid	20mg/g Creme Vaginal 20g + 3 Aplicadores	Sigma Pharma	Clindamicina	29.16
Ⓢ Anaerocid	20mg/g Creme Vaginal 40g + 7 Aplicadores	Sigma Pharma	Clindamicina	45.97
Ⓡ Clinagel	Bg com 45g	Stiefel	Clindamicina	39.06
Ⓢ Clindacne	Gel com 25g	Theraskin	Clindamicina	41.30
Ⓢ Clindamicina	300mg com 10 Comprimidos	Ranbaxy	Clindamicina	32.40
Ⓢ Clindamicina	300mg 5 Bl de 10 Comprimidos	Ranbaxy	Clindamicina	68.21
Ⓢ Clindamicina	300mg com 16 Comprimidos	Ranbaxy	Clindamicina	48.10
Ⓢ Clindamin C	300mg com 16 Comprimidos	Teuto	Clindamicina	57.01
Ⓢ Clindarix	600mg com 20 Ampolas com 4ml	Ariston	Clindamicina	572.13
Ⓢ Clindarix	900mg com 20 Ampolas com 6ml	Ariston	Clindamicina	741.64
Ⓢ Clindoxyl Gel	Bg com 30g	Stiefel	Clindamicina + Peroxido de Benzoila	39.08

Bibliografia

- 1. Brunton, L.L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill;***
- 2. Katzung, B.G. Farmacologia Básica e Clínica. 10ª ed. Rio de Janeiro: Artmed/McGraw-Hill, 2010;***
- 3. Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G. Farmacologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.***