

Estudo da relação estrutura química e atividade farmacológica dos antibióticos
Study of relationship the chemical structure and pharmacological activity of
antibiotics

NATHALIA BORTOLATO PUTAROV. Aluna do curso de graduação em Farmácia da UNINGÁ.

SHARIZE BETONI GALENDE. Professora Mestre do Curso de Farmácia da UNINGÁ.

Rua São Silvestre, 360. 87030-140. Maringá, Paraná, Brasil.
nathi_borto@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: A primeira penicilina (penicilina G) foi descoberta em 1928 por Alexander Fleming, quando por um acidente, este constatou que um fungo do gênero *Penicillium* produzia uma substância antibacteriana que inibia o crescimento de *Staphylococcus*. Com o decorrer do tempo foram feitas várias modificações na estrutura química da penicilina G, surgindo assim as penicilinas semi-sintéticas. A adição de várias cadeias laterais à molécula de penicilina básica deram origem a várias classes de compostos, mas todas estas apresentam em comum o mecanismo de ação, a estrutura do ácido 6-amino-penicilânico e como efeitos adversos mais comuns, as reações de hipersensibilidade. **Objetivo:** Realizar um estudo das principais modificações feitas na estrutura química da penicilina e o reflexo destas na farmacologia. **Metodologia:** Para a elaboração deste estudo foi utilizada a pesquisa de revisão bibliográfica. **Conclusão:** As modificações químicas propostas desenvolveram novos antibióticos, melhores farmacologicamente, mais resistentes e que as penicilinas ainda continuam sendo muito utilizadas e eficazes quando bem indicadas para o tratamento de muitas infecções bacterianas.

Palavras-chave: Antibióticos. Beta-lactâmicos. Modificações estruturais.

ABSTRACT

Introduction: The first penicillin (penicillin G) was discovered in 1928 by Alexander Fleming, when by an accident, he found that a fungus of the *Penicillium* gender produced a antibacterial substance that inhibited the growth of *Staphylococcus*. Over the time there was made several modifications in the chemical structure of penicillin G, resulting in the semi-synthetic penicillins. The addition of several side chains to the basic molecule of penicillin led to several classes of compounds, but all of them have in common the mechanism of action, the structure of the 6-amino penicillanic-acid and as most common adverse effects, the reactions of hypersensitivity. **Objective:** Is to do a study of the major changes made in the chemical structure of the penicillin and their reflection in pharmacology. **Methodology:** Is to develop a bibliographical research. **Concluded:** The proposed chemical modifications developed new antibiotics, better and more resistant pharmacologically, that the penicillins are still being used a lot and that they are effective when very well prescribed to treat many bacterial infections. **Keywords:** Antibiotics. Beta-lactamics. Structural modifications.

INTRODUÇÃO

Em 1928, a penicilina foi descoberta ao acaso pelo pesquisador Alexander Fleming, que observando uma placa de cultura microbiana na qual estavam crescendo

estafilococos, percebeu a contaminação pelo fungo do gênero *Penicillium* e que na vizinhança deste fungo o crescimento bacteriano havia sido inibido. Fleming isolou o fungo e demonstrou que ele produzia uma substância antibacteriana, na qual denominou de penicilina, em função do microorganismo que lhe deu origem. Somente em 1941 a substância ativa benzilpenicilina (Penicilina G) teve seu uso clínico, em virtudes de dificuldades na sua produção e purificação.

Com o decorrer do tempo, foram necessárias alterações na sua estrutura química inicial da penicilina diante da emergência de bactérias resistentes e da necessidade de ampliação do seu espectro de ação antibacteriana, tempo de ação e via de administração. Assim, a partir de técnicas da química medicinal desenvolveu-se novas penicilinas por alteração na cadeia lateral, no sentido de obter derivados isentos de problemas que limitavam o uso clínico da benzilpenicilina. A única limitação que não pode ser corrigida dentro do próprio grupo foi a sua capacidade de causar reações de hipersensibilidade.

As reações de hipersensibilidade são os efeitos adversos mais comuns que se podem observar com o uso das penicilinas, que podem ir desde pequenas erupções cutâneas até choques anafiláticos, podendo ocorrer a qualquer forma farmacêutica de penicilina.

Hoje as penicilinas constituem um dos grupos mais importantes de antibióticos e são amplamente utilizadas e eficazes no tratamento de infecções causadas por diversas bactérias. A consequência do uso indiscriminado desses antibióticos foi o aparecimento de resistência bacteriana que limitou o seu espectro de ação, levando a busca de novos fármacos. Dentre os mecanismos de resistência adquiridos pelos microrganismos às penicilinas, o mais importante é a inativação enzimática por beta-lactamases, estas rompem o anel beta-lactâmico das penicilinas e assim as inativam.

O presente trabalho teve a importância de realizar uma descrição da penicilina e as principais mudanças em sua estrutura química que trouxeram grandes melhorias e modificações para o fármaco em questão.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O termo inicial usado pela primeira vez para definir o antagonismo dos seres vivos foi “antibiose” proposto por Paul Vuillemin. O nome antibiótico foi usado pela primeira vez em 1942 por Waksman, definida como substância produzida por microrganismos como bactérias, fungos e actinomicetos, antagonista ao desenvolvimento ou à vida de outros microrganismos em altas diluições no meio bioquímico do nosso corpo (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

A síntese completa da penicilina está envolvida com o uso comercial, e nos anos seguintes os laboratórios Beecham obtiveram um intermediário biosintético da penicilina, chamado ácido 6-aminopenicilânico (6-APA) (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988; PATRICK, 1995) de uma cultura de fungos *Penicillium chrysogenum*. A disponibilidade do 6-APA possibilitou a introdução das penicilinas semi-sintéticas, que apresentam propriedades superiores ao produto natural (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

Depois destas descobertas e com desenvolvimento do conhecimento de técnicas experimentais relacionadas com o recém-introduzido campo dos antibióticos, ao lado dos importantes empregos da penicilina na quimioterapia, vários outros pesquisadores se dedicaram a procura de novos antibióticos (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

A penicilina G foi a primeira representante da classe dos antibióticos beta-lactâmicos, sendo que atualmente essa classe de fármacos é uma das mais comercializadas no mundo. A sua história é um exemplo da possibilidade de se modificar a estrutura química natural, (BARREIRO; FRAGA, 2002), sendo algumas modificações bem aceitas que resultando em novos agentes quimioterápicos, tais como as penicilinas, cefalosporinas, rifamicinas, tetraciclina e lincomicina semi-sintéticas (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988) de modo a superar as eventuais limitações.

A estrutura original da penicilina G foi significativamente modificada levando a novas gerações de penicilinas sintéticas com amplo espectro de ação e ativas por via oral (BARREIRO; FRAGA, 2002).

ESTRUTURA QUÍMICA E ATIVIDADE

A penicilina é a única molécula que possui um anel beta-lactâmico instável, altamente tenso e reativo (DESHPANDE; BAHETI; CHATTERJEE, 2004). Apresenta uma torção instável devida à presença de um anel bicíclico constituído de quatro membros, chamado de anel beta-lactâmico que está fundido com cinco membros do anel tiazolidínico (PATRICK, 1995; BARREIRO; FRAGA, 2001; SILVA, 2002).

As penicilinas têm como núcleo formador, o ácido penicilânico (6-APA) (Fig. 1). Quando se adicionam à molécula do 6-APA diferentes grupos químicos, obtêm-se várias famílias de penicilinas, com diferentes ações terapêuticas, farmacológicas e propriedades físico-químicas (SILVA, 2002). O núcleo básico derivado do ácido 6-amino-penicilânico, ao qual se encontra ligado um grupo prostético (R) é responsável pelas características farmacológicas e antibacterianas de cada tipo de penicilina (ZANINI; OGA, 1994).

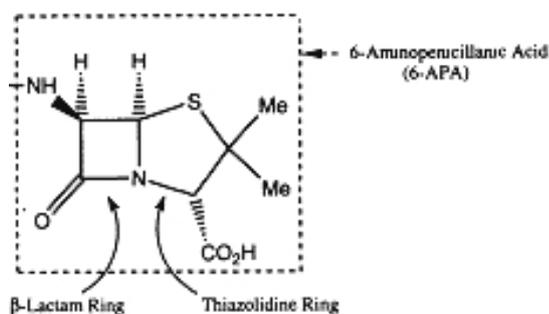


Figura 1: O ácido 6-amino-penicilânico (6-APA).

Fonte: (PATRICK, 1995, p. 168).

As penicilinas apresentam três aspectos estruturais em comum com as cefalosporinas, que juntas, formam o grupo dos antibióticos beta-lactâmicos clássicos: a) estrutura beta-lactâmica condensada; b) carboxila livre e c) um ou mais grupos amino substituídos na cadeia lateral (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

Alguns autores consideram que todos os antibióticos beta-lactâmicos clássicos com alta atividade antibacteriana, possuem a seqüência $-C-CO-NH-C-CO-N-C-COO-$ iniciando-se na cadeia lateral ($-C-CO-NH-$) e continuando ao longo do núcleo beta-lactâmico e tiazolidínico ou diidrotiazínico (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988). As penicilinas G e V são representantes naturais, sendo que esta última também pode ser obtida por síntese parcial. A penicilina G, apesar da sua utilidade terapêutica, apresenta quatro desvantagens: efeito de curta duração; degradação pelo suco ácido do

estômago, impedindo a sua utilização por via oral; sofre degradação pelas beta-lactamases, o que torna ineficaz no tratamento de infecções por bactérias produtoras dessa enzima e seu uso clínico é acompanhado freqüentemente de manifestações de hipersensibilidade (ZANINI; OGA, 1994).

RELAÇÃO ESTRUTURA QUÍMICA-ATIVIDADE

Um grande número de penicilinas foram sintetizadas e estudadas, e os resultados destes estudos mostraram algumas conclusões quanto à estrutura da penicilina (PATRICK, 1995). Fig. 2.

- A estrutura do anel beta-lactâmico é essencial.
- O ácido carboxílico livre é essencial.
- O sistema bicíclico é importante (confere tensão e atividade ideal ao anel beta-lactâmico).
- A acilamina da cadeia lateral é essencial (exceto na tienamicina).
- O enxofre é usual, mas não essencial.
- A estereoquímica do anel bicíclico com a respectiva cadeia lateral da acilamina é importante.

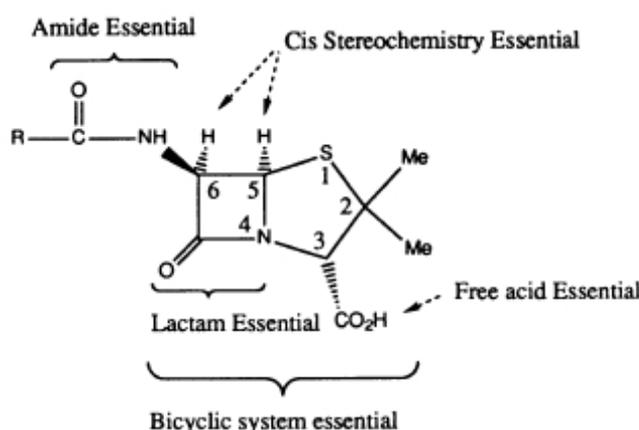


Figura 2: Relação estrutura química-atividade.
Fonte: (PATRICK, 1995, p. 170).

RESOLUÇÃO DOS PROBLEMAS RELACIONADOS ÀS PENICILINAS

A SENSIBILIDADE AOS ÁCIDOS

A penicilina G é sensível aos ácidos gástricos devido à tensão do seu anel. O sistema de anel bicíclico constituído de um anel quatro membros e outro de cinco membros tem como resultado uma penicilina com um grande ângulo de torção. O ácido catalisa a quebra e a abertura do anel de quatro membros, deixando-o menos tensionado (Fig. 3) (PATRICK, 1995).

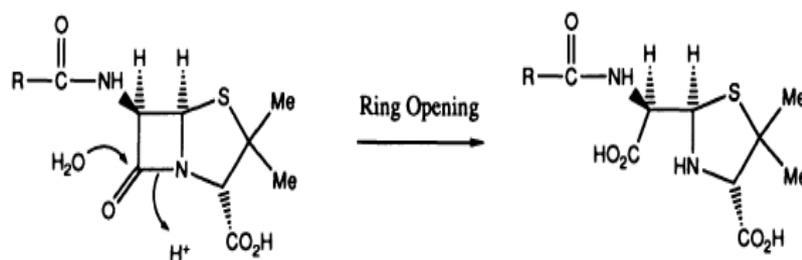


Figura 3: Abertura do anel beta-lactâmico.

Fonte: (PATRICK, 1995, p. 171).

A alta reatividade do grupo carbonila no anel beta-lactâmico é facilmente susceptível a nucleófilos, e não se comporta como uma amina terciária normal que geralmente é bastante resistente à ataques nucleófilos. A diferença de reatividade é devida ao fato de ser possível a estabilização do grupo carbonila na amina terciária, mas na impossibilidade de estabilizar o anel beta-lactâmico (PATRICK, 1995; GRINGAUZ, 1997). O nitrogênio do anel beta-lactâmico é incapaz de alimentar o grupo carbonila com pares de elétrons, uma vez que este exige que os anéis bicíclicos adotem uma tensão impossível para o plano. Como resultado, o par solitário que está localizado no átomo de nitrogênio e no grupo carbonila é mais eletrofílico que se espera para uma amina terciária. Uma amina terciária normal é menos suscetível à nucleófilos uma vez que a ressonância das estruturas reduz o caráter eletrófilo do grupo carboxila (PATRICK, 1995). Ocorre influência também do grupo acila da cadeia lateral (grupo vizinho). Este pode participar ativamente do mecanismo de abertura do anel beta-lactâmico. Assim a penicilina G tem em sua estrutura um mecanismo de autodestruição (GRINGAUZ, 1997).

Resolver o problema da sensibilidade ao ácido gástrico não foi uma tarefa fácil. Nada pode ser feito sobre os dois primeiros fatores que envolvem a tensão e a alta reatividade do anel beta-lactâmico, pois este é essencial para a atividade antimicrobiana. Assim, somente o terceiro fator, sobre os grupos acila vizinhos, pode ser resolvido. A solução então foi reduzir os grupos vizinhos, para tornar sua participação no ataque ao anel beta-lactâmico difícil, e isto foi feito retirando elétrons do grupo carbonila, para assim o efeito indutor puxar os elétrons e deixá-los longe do oxigênio, reduzindo a tendência deste de agir como um nucleófilo (PATRICK, 1995).

Assim surgiu a fenoximetilpenicilina ou penicilina V (Fig. 4) que foi desenvolvida para contornar a desvantagem da penicilina G de ser inativada pelo suco gástrico, pois é resistente a hidrólise pelo suco ácido do estômago, podendo assim ser administrada por via oral (SILVA, 2002).

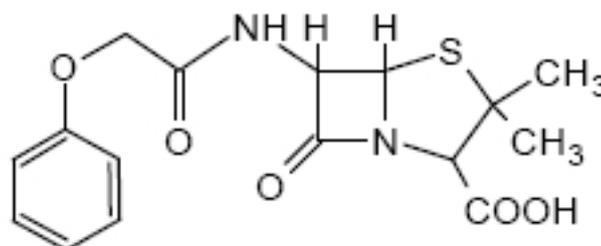


Figura 4: Estrutura química da fenoximetilpenicilina.

Fonte: (PATRICK, 1995, p. 173).

As beta-lactamases são enzimas produzidas por bactérias penicilinas-resistentes. Estas enzimas catalisam a reação apresentada na figura 5, da quebra do anel de quatro membros das penicilinas, promovendo sua abertura e desativação com conseqüente hidrólise pelo ácido estomacal (PATRICK, 1995).

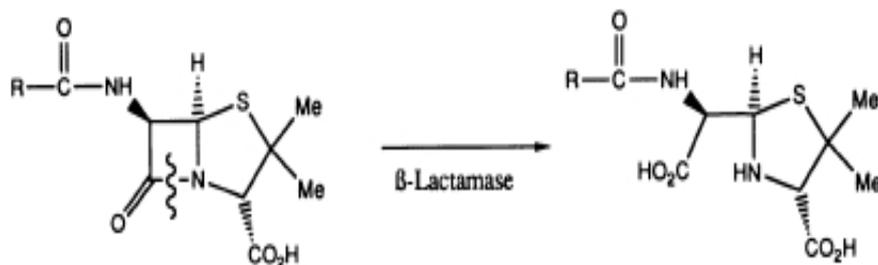


Figura 5: Desativação da penicilina pelas beta-lactamases.
Fonte: (PATRICK, 1995, p.173).

A estratégia para vencer a resistência é bloquear a penicilina de chegar no sítio ativos das penicilinas, e para tal é necessário adicionar um grupo volumoso na cadeia lateral da penicilina. Este irá agir como um “escudo” contra a ameaça das penicilinas e deste modo prevenindo a quebra do anel beta-lactâmico. A partir desta descoberta, vários análogos da penicilina foram produzidos. No entanto, existe um problema quanto ao tamanho da cadeia lateral. Se esta foi muito volumosa, o escudo promove um impedimento estérico e a penicilina não consegue atacar a enzima responsável pela síntese da parede celular bacteriana. Assim, pesquisadores trabalharam em cima deste escudo a fim de encontrar o tamanho ideal, que seja grande o bastante para afastar as beta-lactamases e pequena o suficiente para permitir que a penicilina cumpra seu dever (PATRICK, 1995).

As penicilinas também denominadas de antiestafilocócicas caracterizam-se por se mostrarem resistentes à hidrólise pela enzima penicilinase, especialmente a produzida pelo *S. aureus*. Esta classe é representada pela meticilina, nafcilina e pelas isoxazolil penicilinas: oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina (SILVA, 2002) e flucloxacilina (PATRICK, 1995).

A meticilina (Fig. 6) é a primeira penicilina semi-sintética que não sofre inativação pelas penicilinas (ROLINSON, 1998). O impedimento estérico ocorre na meticilina devido à presença de dois grupos metoxi na posição *orto* do anel aromático, sendo ambos necessários para a blindagem do anel beta-lactâmico (PATRICK, 1995).

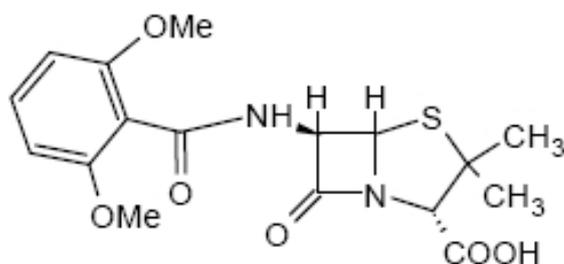


Figura 6: Estrutura química da meticilina.
Fonte: (PATRICK, 1995, p. 176).

A meticilina é ativa contra a maioria das cepas de *S. aureus*, mesmo às produtoras de beta-lactamases. Ultimamente foram identificadas cepas destas bactérias resistentes à meticilina, principalmente em ambiente hospitalar e em infecções comunitárias (SILVA, 2002).

As isoxazolil penicilinas: oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina e flucloxacilina são congêneres, sendo conveniente considerá-las em conjunto. As quatro penicilinas semi-sintéticas são farmacologicamente parecidas, sendo ácido e penicilinase-resistentes (PETRI JUNIOR, 2006).

Vale salientar que estas drogas têm atividade inferior às penicilinas originais quando usadas contra bactérias sem a enzima penicilinase. Elas também são inativas contra bactérias Gram-negativas. Em suma, as penicilinas ácido-resistentes seriam as de primeira escolha contra uma infecção. No entanto, se esta infecção revelar bactérias resistentes, devido à presença das penicilinas, a terapia deverá ser alterada para uma penicilinase-resistente (ROLINSON, 1998).

ESTREITO ESPECTRO DE AÇÃO

A maioria das penicilinas apresentam até agora pouca atividade contra bactérias Gram-negativas, e esta resistência ocorre por diversos fatores, começando com a dificuldade da penicilina em invadir a membrana das bactérias Gram-negativas (PATRICK, 1995). Outro problema é devido aos altos níveis de produção da enzima transpeptidase, estas enzimas são responsáveis por atacar a penicilina (PATRICK, 1995; GRINGAUZ, 1997). A presença de beta-lactamases, também se torna um obstáculo, pois estas são enzimas que degradam as penicilinas, estando localizadas entre a parede celular e o seu revestimento externo (PATRICK, 1995).

Para resolver o problema do pequeno espectro de ação, foram feitas diversas modificações moleculares. É impossível encontrar uma estratégia que resolva todos os problemas, assim foi produzida uma variedade de análogos. Essas modificações são particularizadas a variações na cadeia lateral. A principal mudança foi adicionar grupamentos hidrofílicos à cadeia lateral. Estes grupos eles levam a um aumento da atividade contra bactérias Gram-negativas, e este aumento de atividade pode ser melhorado se este grupo hidrofílico (por exemplo, NH₂, OH, CO₂H) for anexado ao carbono alfa no grupo carbonila da cadeia lateral (PATRICK, 1995). A partir destas modificações surgiram duas classes de antibióticos com o espectro de ação aumentado, ambas apresentando um grupo hidrofílico na posição alfa. Entretanto, em uma das classes este grupo hidrofílico é uma amina, gerando a ampicilina e amoxicilina, enquanto no outro, este grupo funcional é um ácido carboxílico gerando a carbenicilina (PATRICK, 1995).

A ampicilina (Fig. 7) é o protótipo da classe da aminopenicilinas, e esta pode ser administrada tanto pela via oral como pela via parenteral. A amoxicilina (Fig. 8) foi desenvolvida para uso oral sendo estável em meio ácido, tem absorção mais rápida e completa que da ampicilina, sendo esta a principal diferença entre as duas.

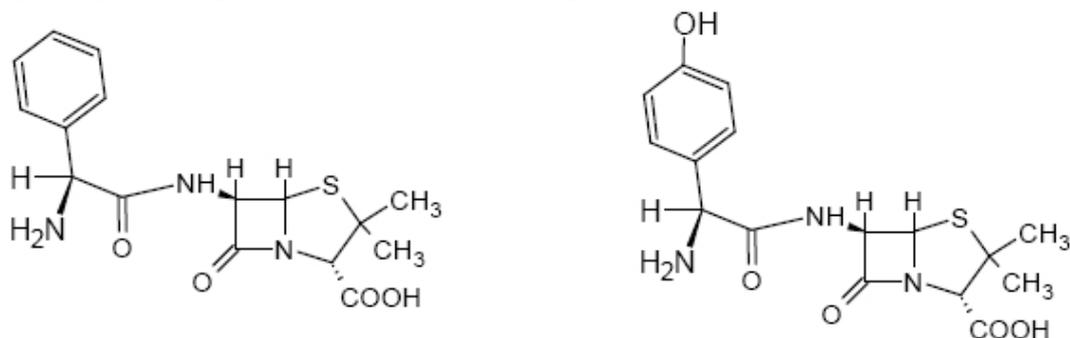


Figura 7: Estrutura química de ampicilina.
Fonte: (PETRI JUNIOR, 2006, p.895).

Figura 8: Estrutura química de amoxicilina.
Fonte: (PETRI JUNIOR, 2006, p.895).

Com o aumento cada vez maior do número de espécies produtoras de penicilinas, o uso de associações de amoxicilina e ampicilina a substâncias inibidoras, como o ácido clavulânico (clavulanato de potássio) (Fig. 9), deve aumentar ainda mais. O clavulanato de potássio é o responsável pela maior parte da resistência à amoxicilina (BOSTIAN; SILVER, 1993). Ele é um derivado beta-lactâmico produzido pelo *Streptomyces clavuligerus*, que possui fraca atividade antibacteriana de forma isolada, mas age de forma sinérgica com as penicilinas (AGUIAR, 2003). Exerce uma ação inibidora sobre as beta-lactamases, unindo-se de modo irreversível a estas enzimas, inativando-as e tornando as bactérias produtoras de penicilinas susceptíveis à ação do antibiótico. Estes fármacos são também chamados de “antibióticos suicidas”, pois sua única função é a de se ligar às beta-lactamases impedindo que estas hidrolisem o anel beta-lactâmico, estendendo assim, de forma efetiva, o espectro de ação dos antibióticos (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988; SILVA, 2002; AGUIAR, 2003; PETRI JUNIOR, 2006).

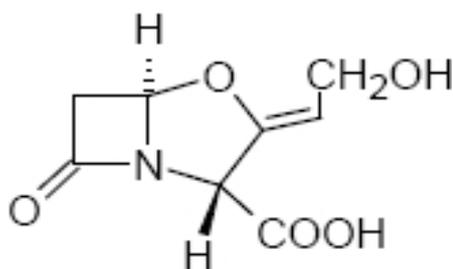


Figura 9: Estrutura química do ácido clavulânico.
Fonte: (PETRI JUNIOR, 2006, p.910).

Nesta classe encontraram-se as carboxipenicilinas e as ureidopenicilinas. As carboxipenicilinas foram obtidas através da substituição do grupo amino, presente na estrutura química da ampicilina, pelo grupo carboxi. Já as ureidopenicilinas são obtidas de modificações químicas efetuadas na estrutura molecular das aminopenicilinas, com a introdução do denominado grupo ureído (NETO et al., 2000).

A carbenicilina foi a primeira penicilina que apresentou atividade contra *P. aeruginosa* e contra algumas espécies de *Proteus* resistentes a outras penicilinas (ROLINSON, 1998; NETO et al., 2000; PETRI JUNIOR, 2006), a vasta atividade contra bactérias Gram-negativas é devido ao grupo hidrofílico presente na cadeia lateral. Mesmo sendo muito semelhante a carbenicilina, a ticarcilina (Fig. 10) apresenta atividade duas a quatro vezes maior contra *P. aeruginosa* (NETO et al., 2000; PETRI JUNIOR, 2006). A ticarcilina foi obtida com a substituição do grupo benzil da carbenicilina pelo grupamento tienil (NETO et al., 2000).

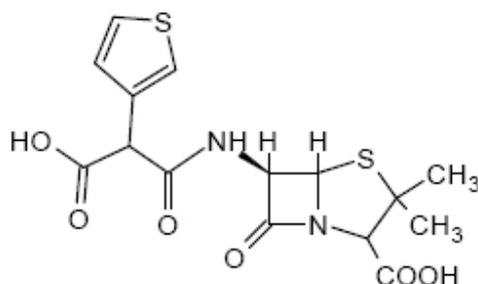


Figura 10: Estrutura química da ticarcilina.

Fonte: (AUTORA, 2008).

A piperacilina (Fig. 11) quem possui o grupo ureído, além de ser efetiva no tratamento de infecções graves causadas por bactérias Gram-negativas, também apresenta atividade contra cocos Gram-positivos, e em associação com inibidores de beta-lactamases, esta penicilina antipseudomonas apresenta o mais amplo espectro bactericida entre as penicilinas (PETRI JUNIOR, 2006).

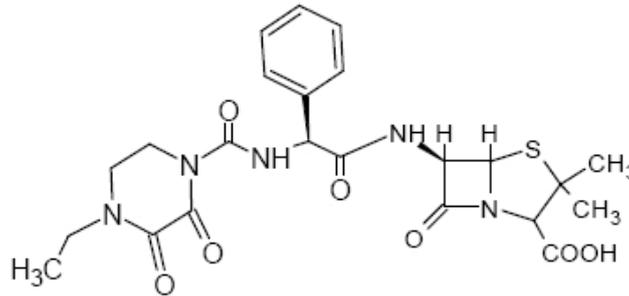


Figura 11: Estrutura química da piperacilina.

Fonte: (ARAÚJO, 2002, p.33).

EFEITOS ADVERSOS

As reações de hipersensibilidade constituem as principais reações adversas às penicilinas e é provável que estes antibióticos representem a principal causa de alergia a fármacos. Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, independente da dose e tipo de penicilina empregada, ou seja, a qualquer forma posológica de penicilina, acreditando-se que ocorra em uma incidência que varia de 0,7 a 10% dos pacientes tratados com o antibiótico (PETRI JUNIOR, 2006). As formas farmacêuticas com maior responsabilidade por essas reações são as orais e parenterais, sendo as aplicações tópicas e aerossóis as formas de sensibilização mais comuns, por este motivo são desaconselhadas (SILVA, 2002). O tipo mais comum de antibiótico, depois da penicilina, que frequentemente gera uma reação alérgica é a amoxicilina, que representa atualmente cerca de 80% das prescrições dos beta-lactâmicos (BRANELLEC et al., 2008). Um paciente que apresente hipersensibilidade a um tipo de penicilina é alérgico a todos os tipos de penicilina, admitindo-se que destes, 5 a 10% são alérgicos às cefalosporinas (SILVA, 2002).

As principais manifestações clínicas de alergia a penicilina incluem por ordem de frequência decrescente: o exantema maculopapular; erupção urticariforme; febre; broncoespasmo; vasculite; doença do soro; dermatite esfoliante de Stevens-Johnson e anafilaxia. Nas quais as consideradas mais graves consistem em angiodema e anafilaxia (NOGUEIRA, 2005; PETRI JUNIOR, 2006).

As reações anafiláticas podem ocorrer em qualquer idade, com incidência de 0,004 a 0,04% em pacientes tratados com penicilinas, onde cerca de 0,001% morrem de anafilaxia (PETRI JUNIOR, 2006). Segundo Branellec (2008), é estimado que a frequência de um choque anafilático ocorra em 11% dos usuários, sendo que esta fração representa 1,2% da população mundial que faz uso de penicilinas.

A anafilaxia ocorre geralmente após a administração injetável de penicilina, embora esta reação também possa ser observada após administração de penicilina por outras vias. O quadro mais dramático de anafilaxia consiste em uma hipotensão grave, com morte rápida, podendo ocorrer, em outros casos de episódios anafiláticos, broncoconstrição com asma grave, náuseas e vômito ou diarreia, dor abdominal, extrema fraqueza e queda de pressão e erupções cutâneas purpúricas (PETRI JUNIOR, 2006). A melhor maneira de se prevenir à alergia a penicilina é por meio de cuidadosa anamnese, avaliando a história do paciente. Para aqueles que fornecem uma história de alergia, comprovadamente sensíveis, exclui-se o uso destes antibióticos, devendo ser tratados com um tipo diferente de antibiótico, pois não existe um método totalmente confiável para confirmar uma história de alergia a penicilina (PETRI JUNIOR, 2006).

De acordo com Silva (2002), a adrenalina é o fármaco capaz de reverter a maioria das manifestações de hipersensibilidade e a escolha da via de administração depende da gravidade da reação. Alguns tipos de reações podem ser tratadas com anti-histamínicos.

CONCLUSÃO

A descoberta da penicilina G e o seu subsequente uso terapêutico representou um marco na terapia medicamentosa, pois o seu surgimento no passado produziu uma acentuada redução da mortalidade, representando uma maior expectativa de vida para a humanidade. Assim pacientes com doenças infecciosas que antes não tinham nenhuma expectativa de cura a partir daquele momento tiveram a possibilidade de serem curados, surgindo assim a antibioticoterapia.

A obtenção do ácido 6-amino-penicilânico em larga escala foi também muito importante, permitindo assim o desenvolvimento de uma grande variedade de penicilinas semi-sintéticas, algumas com propriedades superiores à da penicilina G. Desta maneira os problemas que limitavam o uso da penicilina G, como inativação pelo suco ácido do estômago e por enzimas beta-lactamases, pequeno tempo de ação e espectro de ação foram contornados por meio de modificação molecular.

Quando indicados corretamente os antibióticos são altamente eficazes, representando uma das classes de medicamentos mais utilizados pela comunidade e prescrita por médicos. Entretanto o uso indiscriminado desses antibióticos ao longo dos anos promoveu uma seleção bacteriana, que acabou por determinar o aparecimento de cepas resistentes, requerendo em alguns casos o uso de antibióticos mais potentes e até mesmo de última geração, muitas vezes tóxicos ao organismo.

REFERÊNCIAS

- A PENICILINA. **Revista Superinteressante**, São Paulo: Abril, ano 34, n. 5. fev. 1988, p. 27.
- AGUIAR, E. Agentes antimicrobianos com inibidores de betalactamases: associações, mecanismo de resistência, uso adequado. **Revista Brasília Médica**, Brasília: v. 40, n.1, 2003, p. 27-32.
- ALMEIDA, S. A construção da ciência e o ensino: na pista da penicilina – o papel do acaso em ciência. **Revista Educação**, Lisboa: v. 8, n. 1, 1999, p. 159-166.
- ANTIMICROBIANOS. Disponível em: <<http://www.microbiologia.com.ar>>. Acesso em: 10 de mai. 2008.
- ARAÚJO, Bibiana Verlindo de. **Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica da piperacilina em ratos imunodeprimidos infectados com Escherichia coli**. 2002. 92 f. Monografia (Graduação em Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. Porto Alegre: Artmed, 2002, p. 66-69, 125-126.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; MENEGATTI, R. A importância da síntese de fármacos. **Cadernos temáticos de Química Nova na escola**, Porto Alegre: n. 3, mai., 2001, p. 16-22.

BLANCO, Deise Fontes. **Penicilinas, antibióticos eficazes e amplamente utilizados**. 2007. 42 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Unidade de ensino superior Ingá, Maringá, 2008.

BOSTIAN, K. A.; SILVER, L. L. Discovery and development of new antibiotics: the problem of antibiotic resistance. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, New Jersey: v. 37, n. 3, mar., 1993, p. 377-383.

BRANELLEC, A. et al. Fréquence de l'allergie à la pénicilline autodéclarée dans le département de Seine-Saint-Denis. **La revue de médecine interne**. France: v. 29, n. 1, jan., 2008, p. 271-276.

CARVALHO, I. et al. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Química Nova**, São Paulo: v. 26, n. 3, mai./jun., 2003.

DESHPANDE, A. D.; BAHETI, K. G.; CHATTERJEE N. R. Degradation of β -lactam antibiotics. **Current Science**, Índia: v. 87, n. 12. dec. 2004, p. 1684-95.

GIL M. M. Staphylococcus aureus: Microbiología y aspectos moleculares de la resistencia a meticilina. **Rev. chil. infectol.**, 2000, vol.17, n. 2, p. 145-152.

GRAUMLICH, J. F. Antibióticos β -lactâmicos. In: CRAIG. C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia moderna com aplicações clínicas**. 6ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, p. 494-505.

GRINGAUZ, A.; **Introduction to Medicinal Chemistry: How Drugs Act and Why**. 5ª. ed. Wiley-VCH: New York, 1997, p.191-209.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER. J. H. **Química farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988, p. 575-593.

MACHEBOEUF, P. et al. Trapping of na Acyl-Enzyme intermediate in a penicillin-binding protein (PBP)-catalyzed reaction. **Journal Mol. Biol.** Califórnia: v. 376, n.1, jan., 2008, p. 405-413.

MENDES, G. L. Antibióticos betalactâmicos. In: WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia clinica para dentistas**. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, p. 184-190.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relação nacional de medicamentos essenciais. Brasília, 2006.

NETO, V. A.; et al. **Antibióticos na prática médica**. 5ª. ed. São Paulo: Roca, 2000. p.1-64.

NOGUEIRA C. M.; SCORZONI, L.; BATISTA, S. S. Antibioticoterapia – características farmacológicas, efeitos adversos e interações medicamentosas. 2005. 42 f. Monografia (Curso Semi-Extensivo de Farmácia Clínica) – Núcleo de Ensino Farmacêutico (NEF) – Ribeirão Preto.

PATRICK, G. L. **An introduction to medicinal chemistry**. 2ª. ed. Oxford University Press: Oxford, 1995, p. 173-180.

PENICILLIN V. Product identification. Disponível em: <<http://www.chemicaland21.com>>. Acesso em: 20 abr. 2008.

PETRI JUNIOR, W. A. Penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos betalactâmicos. In: GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11ª. ed. Rio de Janeiro: McGraw- Hill, 2006, p. 1013-1037.

ROLINSON, G. N. Forty years of β -lactam reseach. **Jounal of antimicrobial chemotherapy**. UK, v. 41, 1998. p. 589-603.

SERRA, H. A. A história dos antibióticos, 2005. Disponível em: <<http://www.medstudents.com.br>>. Acesso em: 9 de nov. 2005.

SILVA, P. Antibióticos beta-lactâmicos. Penicilinas. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 6ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p. 1012-1031.

SILVERMAN, R. B. The organic chemistry of drug design and drug action. 2ª. ed. Illinois: Academic Press, 1991, p. 10.

THOMAS, G. **Química medicinal: uma introdução**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p. 17, 130-132.

ZANINI, A. C.; OGA, S. **Farmacologia aplicada**. 5ª. ed. São Paulo: Atheneu, 1994, p. 515-518.

WIKIPÉDIA.

Enviado em: maio de 2010.

Revisado e Aceito: fevereiro de 2011.