

Sulfonamidas e diaminopirimidinas

Cinara Silva Feliciano

Introdução

As sulfonamidas e as diaminopirimidinas são conjuntamente denominadas drogas antifólicas, conforme mecanismo de ação descrito adiante neste capítulo. Como apresentam ação sinérgica, devem ser estudadas conjuntamente.

Os principais representantes da classe das sulfonamidas são o sulfametoxazol (figura 1) e a sulfadiazina. Entre os derivados diaminopirimidínicos estão a trimetoprima (figura 2) e a pirimetamina.

O primeiro antibacteriano utilizado nos Estados Unidos, em 1935, foi uma sulfonamida, a sulfanilamida. Nos anos subsequentes, este composto foi modificado no intuito de reduzir os efeitos colaterais e ampliar o espectro de ação. A utilização conjunta das sulfonamidas com um derivado diaminopirimidínico (trimetoprima) foi empregada a partir de 1968, o que possibilitou maior eficácia terapêutica para o tratamento de diversas infecções bacterianas e também para algumas causadas por protozoários e fungos.

Atualmente, a combinação de sulfametoxazol e trimetoprima é a mais utilizada na prática clínica.

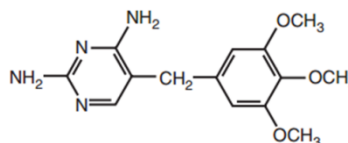
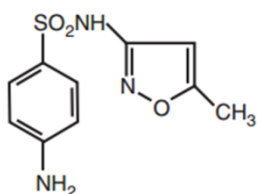


Figura 1- Estrutura química do Sulfametoxazol Figura 2- Estrutura química do Trimetoprima

Mecanismo de ação

As sulfonamidas e as diaminopirimidinas bloqueiam, sequencialmente, a biossíntese de tetraidrofolatos (a forma ativa do ácido fólico). As sulfonamidas inibem as sintetases, que transformam o ácido paraaminobenzoico (PABA) em ácido fólico. Já as diaminopirimidinas inibem as redutases, que reduzem o ácido fólico a ácido folínico. Não havendo a formação de tetraidrofolatos, fica comprometida a síntese de bases nitrogenadas (purinas), que iriam originar os ácidos nucleicos (figura 3). Desta maneira, o uso associado de sulfonamidas e diaminopirimidinas promove bloqueio sequencial na via de síntese do ácido fólico de microrganismos sensíveis.



Figura 3 – Representação esquemática do mecanismo de ação das sulfonamidas e diaminopirimidinas.

1. Sulfametoxazol – trimetoprima (cotrimoxazol)

Trata-se de composto bem absorvido por via oral, sem interferência de alimentos. Há disponível também a formulação endovenosa. Atravessa a barreira hematoencefálica, atingindo concentrações terapêuticas no líquor. Difunde-se por tecidos de órgãos, tais como próstata, fígado e pulmão. Tem ação sobre bactérias gram-negativas, gram-positivas, protozoários e fungos. No entanto, a resistência bacteriana a estas drogas tem se difundido amplamente, tanto na comunidade quanto no ambiente hospitalar, limitando seu uso para infecções causadas por *Streptococcus*, *Staphylococcus*, Enterobacteriaceas, dentre outros.

1.1 Principais usos clínicos:

Dentre as infecções bacterianas, os principais usos clínicos são para tratamento de infecções urinárias e prostatites. No entanto, como mencionado anteriormente, as taxas crescentes de resistência dos principais patógenos, como a *Escherichia coli*, têm limitado seu uso clínico. Também é opção terapêutica para infecções estafilocócicas de pele e partes moles, incluindo algumas causadas por cepas resistentes à oxacilina, que apresentam-se sensíveis ao cotrimoxazol. Já foi utilizada em larga escala para tratamento de infecções estreptocócicas de vias aéreas superiores e inferiores. Contudo, seu uso atual é limitado pelas taxas de resistência e pela melhor eficácia dos beta-lactâmicos.

Em relação às infecções fúngicas, é a principal alternativa terapêutica para tratamento e profilaxia primária e secundária de infecções por *Pneumocystis jirovecii*, infecção oportunista frequente em portadores de HIV/aids. Também atua sobre *Paracoccidioides brasiliensis*, fungo causador de uma das micoses sistêmicas mais comuns no Brasil, a paracoccidioidomicose.

Também atua sobre o protozoário *Toxoplasma gondii*.

Atenção

Apesar do amplo espectro de ação e boa penetração em diversos tecidos, o cotrimoxazol tem atualmente uso clínico limitado pelas altas taxas de resistência bacteriana ao fármaco.

1.2. Efeitos adversos:

Os efeitos adversos mais comuns são leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica aguda, náusea, vômitos, eritrodermia e febre. Dado ao efeito tóxico medular é recomendado a suplementação de ácido folínico em terapias prolongadas com doses elevadas.

A teratogenicidade em humanos não é claramente definida, mas seu uso não deve ser recomendado em gestantes a menos que não haja outra opção terapêutica.

2. Sulfadiazina-pirimetamina

São drogas de uso exclusivo por via oral, com absorção completa. Também atravessam a barreira hematoencefálica e placentária.

2.1 Principais usos clínicos:

A principal indicação para esta combinação de drogas antifólicas é o tratamento da toxoplasmose, incluindo aquela adquirida durante a gestação com comprovação de infecção fetal. Importante relembrar que nos casos de toxoplasmose gestacional sem infecção fetal, a opção mais segura é a espiramicina (vide capítulo sobre macrolídeos). Para todo paciente em uso prolongado destas drogas, é fundamental a reposição de ácido folínico por via oral.

2.2. Efeitos adversos:

Devido à ação no metabolismo do ácido folínico, a pirimetamina pode causar toxicidade medular, semelhante ao descrito para o cotrimoxazol, especialmente nos casos em que há utilização da droga por tempo prolongado. Também é relatado eritrodermia, náusea e vômitos.

Atenção

Importante salientar que o emprego das diaminopirimidinas na terapêutica antimicrobiana deve-se à sua maior afinidade para a diidrofólico-redutase de diferentes microrganismos e à pequena afinidade pela enzima correspondente de mamíferos. As redutases bacterianas são 50.000 a 100.000 vezes mais sensíveis do que a enzima de mamíferos à ação do trimetoprima. Já com relação à pirimetamina, a afinidade por enzimas bacterianas é similar à apresentada por enzimas de mamíferos, o que aumenta a possibilidade de efeitos tóxicos.

Referências

1. Zinner S.H., Mayer K.H.. Sulfonamides and Trimethoprim. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [editedby] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015: 409-418.
2. Opal S.M., Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [editedby] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015: 234-251.
3. Tavares W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.