

Quinolonas

1. Introdução

A história das primeiras classes de antibióticos, descobertos na primeira metade do século passado, geralmente está relacionada à obtenção de produtos naturais, a partir de microorganismos que primariamente sintetizam estas substâncias. Entretanto, em 1949, o Ácido Carboxílico, uma molécula estruturalmente semelhante às quinoleínas, foi obtido artificialmente através da degradação de determinados alcalóides, não sendo atribuída nenhuma atividade antibacteriana à substância na ocasião. Já em 1962, o Ácido Nalidíxico, um derivado sintético produzido a partir do processamento da Cloroquina, foi descoberto. Desde então, novos representantes das quinolonas vêm sendo sintetizados e incorporados ao arsenal terapêuticos. As quinolonas passaram de antibióticos utilizados quase que exclusivamente para tratamento de infecções do trato urinário para uma das classes de antibióticos mais prescritos no mundo, respondendo por um quinto de todos os antimicrobianos vendidos em meados da década passada.

Curiosidade

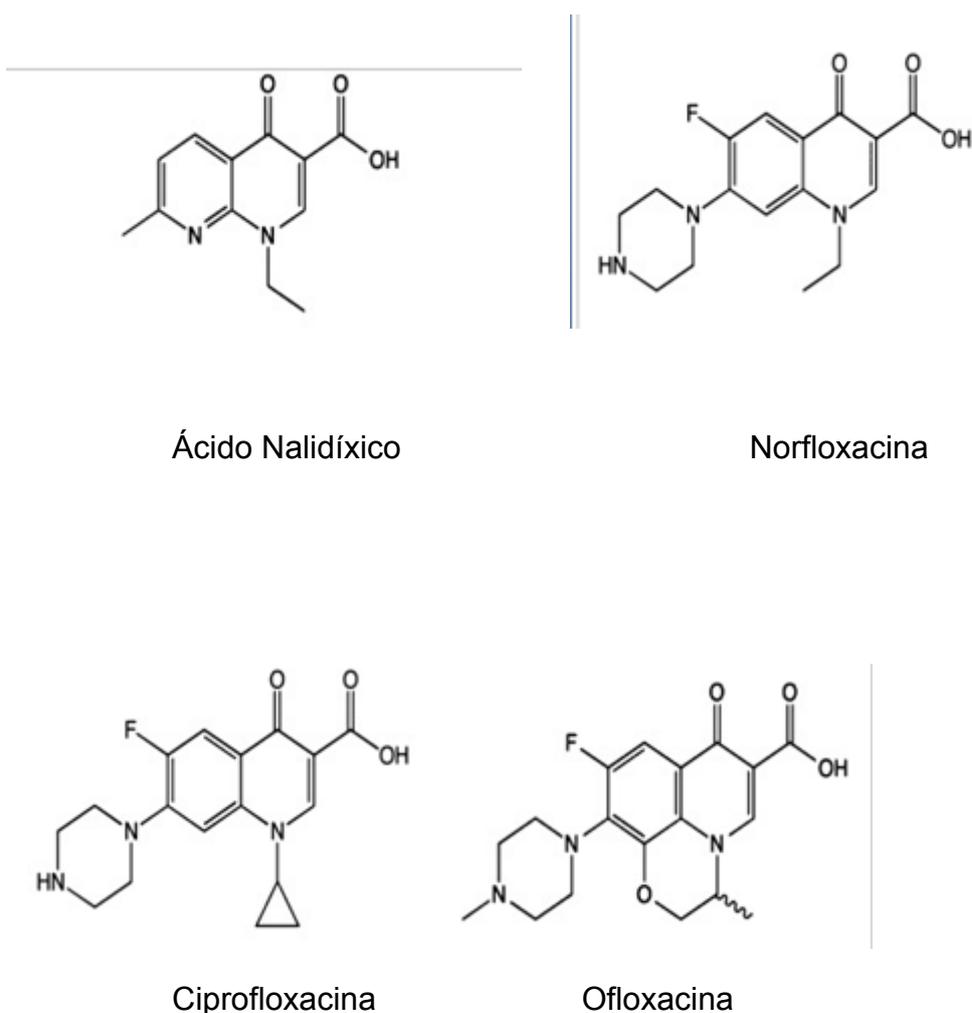
As Quinolonas foram descobertas por acaso e artificialmente a partir da síntese da Cloroquina

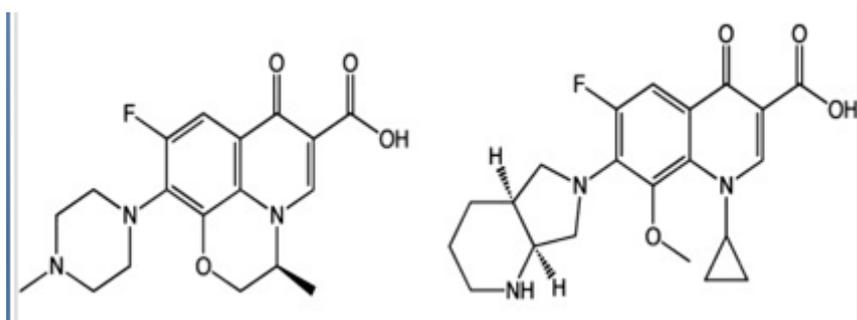
2. Farmacologia básica

São conhecidas quatro estruturas moleculares precursoras, a partir das quais as quinolonas vêm sendo desenvolvidas e aprimoradas. Todas são formadas por um conjunto bicíclico aromático e uma função cetona na posição quatro das moléculas. Modificações em alguns sítios centrais destas estruturas químicas explicam características importantes relacionadas ao espectro de ação, farmacocinética e perfil de toxicidade destes antibióticos ao longo das décadas. Estas mudanças estruturais são a base da classificação mais utilizada destes

antibióticos, baseada na associação entre a alteração química aplicada e a melhoria observada com a mudança. Assim, o Ácido Nalidíxico é o primeiro membro da classe e representa as quinolonas de primeira geração. Já a denominação Fluorquinolonas deriva da adição de Flúor às moléculas básicas e caracteriza as quinolonas de segunda geração, representadas pela Norfloxacin, Ciprofloxacina e Ofloxacina no Brasil. Da mesma maneira, outras modificações caracterizam as quinolonas de terceira geração, representadas pela Moxifloxacina e Gemifloxacina no país. Não há representante das quinolonas de quarta geração em nosso meio. A Figura 1. mostra a estrutura molecular dos principais representantes das quinolonas.

Figura 1. Principais representantes da Quinolonas disponíveis para uso clínico no Brasil:





Levofloxacin

Moxifloxacin

Importante

A adição de radicais às quatro estruturas básicas das quinolonas, permitiu melhorias relacionadas ao espectro de ação antibacteriano, penetração tecidual e absorção oral

3. Farmacocinética

As quinolonas, com exceção do Ácido Nalidíxico e da Norfloxacin, são consideradas drogas de alto Volume de Distribuição (V_d) e Ligação Protéica (L_p) reduzida o que, pelo menos em parte, explica sua adequada penetração nos diversos compartimentos do organismo. Assim, conseguem atingir níveis terapêuticos em pele, articulações, ossos, pulmão, parênquima renal e próstata. Novamente, a incorporação de radicais às estruturas básicas da classe permite às quinolonas altas taxas de absorção oral.

Apesar de atravessarem a barreira hemoliquórica em concentrações consideráveis, não são opções de primeira linha para o tratamento de meningites. As quinolonas também atravessam a membrana placentária e são excretas no leite materno. Por sua característica lipofílica, alcançam concentrações intracelulares de até duas vezes a concentração plasmática. Passam por metabolização hepática em proporção variável de acordo com cada representante, variando de 5% para a Ofloxacin até 95% para a Norfloxacin, sendo que a maioria dos metabólitos produzidos não mantém o efeito terapêutico da substância original.

As quinolonas e seus metabólitos são eliminados preferencialmente pela via renal. Em geral, não há necessidade de ajustes significativos de dose de acordo com a função renal ou hepática, com exceção da ciprofloxacina. Eventos adversos são pouco comuns, entretanto, fototoxicidade, alterações no ritmo cardíaco e encefalopatia sejam descritos. São considerados antibióticos concentração-dependentes, mostrando melhor efeito terapêutico quando administrados em doses maiores e em menor número de vezes.

Importante

As quinolonas alcançam boas concentrações teciduais em pele, articulações, pulmão, ossos, rins e próstata

4. Farmacodinâmica:

As quinolonas são consideradas bactericidas para a maioria das síndromes infecciosas onde possuem indicação. A disponibilidade da droga tanto no interstício quanto no meio intracelular proporciona concentrações várias vezes maiores que a Concentração Inibitória Mínima (CIM) para cada microorganismo. O efeito terapêutico das Quinolonas ocorre através da inibição de duas enzimas, a Topoisomerase II ou DNA-Girase e a Topoisomerase IV, envolvidas na síntese do material genético bacteriano. A inibição destas duas moléculas faz com que as cadeias de DNA sejam formadas com falhas estruturas em sua composição, inibindo a replicação e levando à morte bacteriana.

Importante

As quinolonas atuam através da inibição das Topoisomerases II e IV, enzimas fundamentais na síntese de material genético bacteriano, exercendo um efeito bactericida na maioria das síndromes infecciosas

A resistência às quinolonas se deve à presença e ativação de *Bombas de Efluxo* que levam a diminuição da concentração intracelular do antibiótico e/ou

à alteração nos sítios de ligação, quando alterações estruturais na DNA-Girase e na Topoisomerase IV dificultam a ligação do antibiótico. Embora o primeiro mecanismo se mostre bastante susceptível à indução a partir da exposição a antimicrobianos, as alterações no sítio de ligação das Quinolonas às enzimas-alvo são mais passíveis de serem transmitidas e parecem representar uma ameaça de maior importância epidemiológica na atualidade.

Atenção

A resistência às quinolonas ocorre pela presença de Bombas de Efluxo e a partir de alterações estruturais no sítio de ligação das Topoisomerases II e IV

5. Principais representantes e suas indicações clínicas

5.1 Ácido Nalidíxico

Primeiro representante das quinolonas para uso clínico, o Ácido Nalidíxico também representa a única quinolona de primeira geração. Por suas limitações de espectro de ação antimicrobiana, absorção oral e pela incapacidade de atingir concentrações séricas terapêuticas, ficou restrita para o tratamento de infecções não complicadas do trato urinário e diarreias bacterianas. Ainda é disponibilizada comercialmente (Wintomylon®), embora progressivamente a sua utilização tenha sido substituída pela Norfloxacin.

5.2 Norfloxacin

O primeiro produto das quinolonas de segunda geração possui um espectro de ação bastante semelhante ao apresentado pelo Ácido Nalidíxico. Manteve a ação já conhecida para o tratamento de infecções por enterobactérias, sendo incluído em seu espectro a *Pseudomonas aeruginosa*. Apesar de reconhecida como a primeira quinolona respiratória, manteve limitações relacionadas à absorção oral (até 40%), reduzidos níveis séricos e dificuldade de concentração em alguns tecidos. Também por estas razões, é indicada quase que exclusivamente para o tratamento e profilaxia de infecções não complicadas do trato urinário, prostatites e profilaxia primária e secundária da peritonite bacteriana espontânea.

5.3 Ciprofloxacina

Esta quinolona é a representante da classe mais prescrita na atualidade. A Ciprofloxacina manteve o amplo espectro de ação antimicrobiana em bacilos gram negativos, entretanto, a atividade consistente em *Pseudomonas aeruginosa* é o que marca a sua atividade neste grupo de microorganismos. Outro aspecto notório de seu espectro de ação se dá na ampliação de atividade em cocos gram positivos. Entretanto, *Streptococcus pneumoniae* apresenta valores altos de CIM para ciprofloxacina, o que proíbe a sua utilização como terapia empírica em Pneumonias Adquiridas na Comunidade (PACs). Também apresenta restrições ao tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* como monoterapia, face ao risco de seleção rápida de cepas previamente resistentes e posterior falha terapêutica durante o tratamento.

Por outro lado, apresenta altas taxas de absorção oral e facilidade de penetração tecidual em vários tecidos associados a síndromes infecciosas bastante prevalentes como infecções urinárias, prostatites, infecções de pele, infecções ósteo-articulares, infecções do trato gastrointestinal e algumas Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs). A sua utilização maciça em infecções do trato urinário têm se associado à seleção de isolados de *Escherichia coli* resistentes à Ciprofloxacina, ocorrência que pode atingir até 25% dos isolados em determinadas regiões, o que limita seu uso como terapia empírica em pielonefrites e outras infecções complicadas do trato urinário.

5.4 Ofloxacina

Este outro representante das quinolonas de segunda geração possui características muito semelhantes às apresentadas pela Ciprofloxacina, muito embora a sua utilização seja restrita no país aos pacientes em tratamento de infecções pelo *Micobacterium tuberculosis*, resistentes aos tuberculostáticos de primeira linha.

Importante

As quinolonas de primeira e segunda gerações são reconhecidas como boas opções de tratamento para infecções localizadas, causadas por gram negativos e que envolvam o trato urinário e gastrointestinal.

5.5 Levofloxacin

A Levofloxacin inaugura o grupo das quinolonas de terceira geração, sendo tambem conhecidas como quinolonas respiratorias. Possuem um espectro de ao maior em relao  Norfloxacin e  Ciprofloxacin, já que mantem a atividade em enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa* e oferece cobertura consistente para gram positivos, incluindo o *Streptococcus pneumoniae* e os microorganismos atpicos como *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*.

Pela atividade antibacteriana segura em pneumococo, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarralis* e nas bactérias atpicas, constitui-se como opo atraente para o tratamento empírico das PACs e de sinusites, traqueobronquites e laringites bacterianas.

Assim como a Ciprofloxacin, possui boa absoro oral e apresenta um bom equilíbrio entre concentrao sanguínea e distribuo tissular, permitindo seu uso em várias outras síndromes infecciosas como infecoes de pele, urinárias, prostatites, infecoes ósteo-articulares e diarreas bacterianas.

5.6 Moxifloxacin

A Moxifloxacin foi a terceira quinolona de terceira gerao a ser disponibilizada no Brasil, após a remoo da gatifloxacin do mercado brasileiro pela associao com casos insuficiência hepática. Manteve boa parte das características de farmacocinética da Levofloxacin, porém, evoluiu na potência e no espectro de ao antimicrobiana. O *Streptococcus pneumoniae* e outras espécies de estreptococos colonizantes de pele apresentam valores de CIM bem mais baixos para a Moxifloxacin em relao  Levofloxacin. Desta forma, tambem  indicada para o tratamento de infecoes respiratória altas, PAC e infecoes complexas de pele e partes moles, podendo ser utilizada em ambas como monoterapia empírica.

O ganho de espectro tambem se justifica pela atividade em anaeróbios, incluindo o *Bacterioides fragilis*, o que contribuiu para a sua indicao no tratamento de infecoes de menor gravidade do trato intestinal, tambem como monoterapia empírica.

5.7 Gemifloxacina

A última quinolona disponibilizada para uso clínico no Brasil mantém o mesmo espectro de ação da Moxifloxacina, embora tenha recebido somente indicação para o tratamento de infecções respiratórias altas e PAC de menor gravidade. Estas restrições, pelo menos em parte, são decorrentes das limitações da apresentação oral, única forma disponível no país.

Importante

As quinolonas de terceira geração são conhecidas como quinolonas respiratórias por serem consideradas boas opções de tratamento para infecções respiratórias altas e pneumonias adquiridas na comunidade

Referências:

1. Andriole VT. Quinolones: Past, Present, and Future. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:S113–9.
2. Bambeke FA *et al.* Quinolones in 2005: an update. *Clin Microbiol Infect* 2005;11: 256–280.
3. Tavares W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 2ª edição. São Paulo: EditoraAtheneu, 2009.
4. Oliphant CM *et al.* Quinolones: A Comprehensive Review. *Am Fam Physician*. 2002;65(3):455-465.
5. Aldred KJ *et al.* Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry* 2014;53(10):1565-74.
6. Bryskier A. *Antimicrobial Agents*. Washington DC: ASM Press, 2005.
7. King DE *et al.* New Classification and Update on the Quinolone Antibiotics. *Am Fam Physician* 2000;61(9):2741-2748.
8. Noredinn AM *et al.* Cumulative clinical experience from over a decade of use of levofloxacin in community-acquired pneumonia: critical appraisal and role in therapy. *Drugs* 2008;68(4):535-565.
9. Keating GM *et al.* Moxifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 2004;64(20):2347-2377.

10. Yoo BK et al. Gemifloxacin: a new fluoroquinolone approved for treatment of respiratory infections. *Ann Pharmacother* 2004;38(7-8):1226-1235.