

## CLÍNICA FARMACOLÓGICA

# QUINOLONAS

## QUINOLONONES

Rita Oliveira, Teresa Aires Pereira . *Farmacêuticas Clínicas – Serviços Farmacêuticos José de Mello Saúde*

### RESUMO

As quinolonas são uma classe de antimicrobianos com elevado interesse na prática clínica.

A síntese de novas moléculas (ex: a gatifloxacina, a moxifloxacina), expande o espectro tradicional das quinolonas aumentando consideravelmente a sua aplicabilidade.

As quinolonas apresentam uma excelente biodisponibilidade por via oral, obtendo-se por esta via de administração concentrações séricas equivalentes às obtidas por via intravenosa.

As novas quinolonas não devem ser usadas como terapêutica de primeira linha e a sua incorrecta e abusiva utilização está relacionada com o aparecimento de resistências que comprometem toda a classe.

**PALAVRAS-CHAVE:** Quinolonas, Espectro de acção, Usos terapêuticos, Resistências, Novos agentes.

### ABSTRACT

*Quinolones are a class of antibiotics with high interest in clinical practice.*

*The recent emergence of new agents in this class, gatifloxacin and moxifloxacin, has made the traditional spectrum of quinolones expand beyond, increasing considerably the spectrum of action and consequently the applicability of these antibiotics.*

*Most of the quinolones show excellent oral bioavailability and serum concentrations equivalent to those obtained by intravenous administration.*

*The new quinolone should not be used as first line treatment of infectious diseases and wrong and improper use of antibiotics is linked to the emergence of resistance that undermines the whole class.*

**KEY-WORDS:** *Quinolones, Coverage spectrum, Therapeutic uses, Antibiotic resistance, New agents.*

## INTRODUÇÃO

A escolha de um antimicrobiano pode ser um dos mais complexos actos da terapêutica medicamentosa pelas variáveis envolvidas: o agente, com a sua sensibilidade específica ao fármaco e que se pode modificar por vários processos de resistência adquirida; o hospedeiro, com factores como o local da infecção, grau e tipo de infecção imunológica à infecção, a qualidade da função hepática e renal, fundamental para a farmacocinética do antimicrobiano; e o fármaco com a respectiva cinética e parâmetros de actividade.

Todos estes factores são determinantes para a escolha correcta do antimicrobiano, da via de administração, dose e intervalo de administração das mesmas.<sup>(1,2)</sup>

Ao avaliar a eficácia e segurança de um antimicrobiano é importante ter em conta os efeitos que resultam de uma terapêutica de largo espectro na ecologia bacteriana, aumento do risco de infecção devido a microrganismos resistentes para o hospedeiro e emergência de estirpes bacterianas com novos padrões de resistência no meio hospitalar e na comunidade.

A escolha deve recair sobre o mais eficaz de menor espectro de actividade, devendo os clínicos adoptar uma atitude restritiva dentro dos vários grupos de antimicrobianos eficazes.

Os novos antimicrobianos deverão ser avaliados, tendo como padrão comparativo os já existentes, devendo ser prescritos apenas quando claramente superiores.

Uma terapêutica empírica deverá ser instituída com um antibiótico ou associação de antibióticos cujo espectro de actividade inclua apenas o ou os microrganismos que se suspeita serem causadores da infecção, e não todos os possíveis.

Uma terapêutica de largo espectro justifica-se quando é necessário assegurar um controlo precoce da situação clínica do doente e evitar complicações.

A utilização de regimes posológicos adequados é fundamental na obtenção de resposta à terapêutica.

A terapêutica definitiva poderá ser diferente da terapêutica inicialmente instituída e deve ser iniciada logo que os resultados laboratoriais estejam disponíveis.

Protocolos, *guidelines* e orientações publicadas por sociedades científicas credenciadas deverão ser consultados.

## QUINOLONAS

As quinolonas são antimicrobianos de síntese química, foram descobertas acidentalmente quando se observou, em 1958, que um produto secundário da síntese da cloroquina, 7-cloroquinolina, tinha propriedades bactericidas. A primeira quinolona, derivada da 7-cloroquinolina, ácido nalidíxico foi introduzida em 1962 e foi utilizada no tratamento da cistite causada por microrganismos Gram-negativo<sup>(1)</sup>.

Nos anos 80 surgiram as 6-quinolonas que revolucionaram o tratamento de infecções, onde era habitual usar apenas antibióticos por via parentérica. Desde então, as quinolonas têm sofrido uma grande evolução, falando-se hoje, como acontece com as cefalosporinas, na sua arrumação em gerações. Assim, modificações estruturais da molécula original resulta-

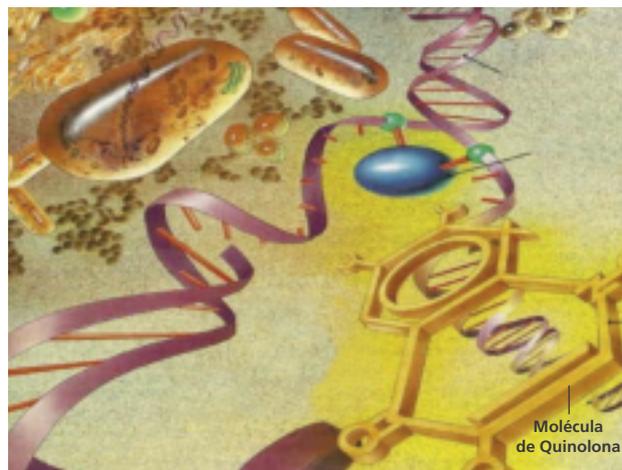
ram na segunda, terceira e quarta geração de quinolonas que apresentam espectro de acção mais alargado, maior biodisponibilidade, actividade antimicrobiana muito mais intensa e alargada (microrganismos Gram-positivo, Gram-negativo, microrganismos atípicos e microrganismos anaeróbios), boa difusão nos tecidos, incluindo os fluidos intracelulares e ainda toxicidade mais reduzida.<sup>(2,3)</sup>

## MECANISMO DE ACÇÃO

A estrutura química das quinolonas determina o seu modo de acção antimicrobiana.

O seu mecanismo de acção consiste na inibição da síntese de DNA bacteriano, promovendo a clivagem do mesmo e consequente morte celular.

Numa célula, os enzimas Topoisomerases e DNA girase são fundamentais para a replicação do DNA e consequentemente para a formação de células de geração futura. As quinolonas têm uma acção bactericida porque inibem a DNA girase, principal alvo nos microrganismos Gram-negativo e a Topoisomerase IV, principal alvo das quinolonas de terceira geração nos microrganismos Gram-positivo. A afinidade para estes enzimas-alvo (DNA girase e Topoisomerase IV) é mil vezes superior à afinidade para os enzimas humanos equivalentes.<sup>(2,3)</sup>



Mecanismo de acção dos antimicrobianos do tipo das quinolonas

FIG 1

## ACTIVIDADE ANTIMICROBIANA

Com base na estrutura química e na actividade antimicrobiana, as quinolonas podem ser classificadas em quatro gerações.<sup>(4-8,9-13)</sup>

A **Primeira Geração** é constituída por moléculas com moderada actividade contra microrganismos Gram-negativo e com distribuição sistémica diminuta. Usadas no tratamento da infecção urinária não-complicada (exemplo: Ácido Nalidíxico) e praticamente sem actividade contra bactérias Gram-positivo, microrganismos atípicos e anaeróbios.

A **Segunda Geração** inclui moléculas com boa actividade contra microrganismos Gram-negativos, contra patogénicos

COMPARISON OF QUINOLONE GENERATIONS

Quinolone generations	Microbiologic activity	Administration and characteristics	Indications
<b>First generation</b> Nalidixic acid (NegGram) Cinoxacin (Cinobac)	Enterobacteriaceae	Oral administration Low serum and tissue drug concentrations Narrow gram-negative coverage	Uncomplicated urinary tract infections Not for use in systemic infections
<b>Second generation</b> <b>Class I</b> Lomefloxacin (Maxaquin) Norfloxacin (Noroxin) Enoxacin (Penetrex) <b>Class II</b> Ofloxacin (Floxin) Ciprofloxacin (Cipro)	Enterobacteriaceae  Enterobacteriaceae, atypical pathogens; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ciprofloxacin only)	Oral administration Low serum and tissue drug concentrations Improved gram-negative coverage compared with first generation quinolones Limited gram-positive coverage  Oral and intravenous administration Higher serum, tissue, and intracellular drug concentrations compared with class I agents Coverage of atypical pathogens	Uncomplicated urinary tract infections Not for use in systemic infections  Complicated urinary tract and catheter-related infections Gastroenteritis with severe diarrhea Prostatitis Nosocomial infections Sexually transmitted diseases Not for use in community-acquired pneumonia because of associations with pneumococcal bacteremia and meningeal seeding due to poor pneumococcal susceptibility
<b>Third generation</b> Levofloxacin (Levaquin) Sparfloxacin (Zagam)* Gatifloxacin (Tequin) Moxifloxacin (Avelox)	Enterobacteriaceae, atypical pathogens, streptococci	Oral and intravenous administration Similar to class II second-generation quinolones but with modest streptococcal coverage Increased hepatic metabolism (sparfloxacin and moxifloxacin)	Similar indications as for second-generation quinolones Community-acquired pneumonia in hospitalized patients or if atypical pathogens are strongly suspected Community-acquired pneumonia in nonhospitalized patients with risk factors for resistant pneumococcal infection †
<b>Fourth generation</b> Trovafoxacin (Trovan)*	Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i> (reduced or absent), atypical pathogens, methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> , streptococci, anaerobes	Oral and intravenous administration Similar to third generation quinolones but with improved gram-positive coverage and added anaerobic coverage	Consider for treatment of intra-abdominal infections

\* Sparfloxacin and trovafoxacin have significant nonrenal elimination pathways: these agents should not be used to treat urinary tract infections.

† Risk factors for penicillin-resistant pneumococcal infection include age younger than five years or older than 65 years, recent course of antibiotics, comorbid disease or alcohol abuse, immunodeficiency state or human immunodeficiency virus infection, day care attendance, recent hospitalization, and institutionalization (e.g., long-term care facility prison).

Adapted with permission from Owens RC Jr., Ambrose PG. Clinical use of the fluoroquinolones. *Med Clin North Am* 2000;84:1447-69.

atípicos intracelulares e com limitada acção contra microrganismos Gram-positivos (exemplo: ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina e lomefloxacina). A ciprofloxacina é a quinolona mais activa contra a *Pseudomonas aeruginosa*.

A **Terceira Geração** apresenta boa actividade sobre microrganismos Gram-negativo, microrganismos atípicos intracelulares e uma boa actividade também sobre microrganismos Gram-positivo (exemplo: levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina e esparfloxacina).

A **Quarta Geração** integra moléculas com boa actividade sobre microrganismos Gram-negativo, muito boa actividade sobre microrganismos Gram-positivo, contra microrganismos atípicos e com boa actividade contra anaeróbios estritos (exemplo: trovafoxacin).

O aparecimento de resistência adquirida ou perda de sensibi-

lidade limita a utilização das quinolonas de segunda geração no tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Enterococcus*.

Em relação ao *Streptococcus pneumoniae*, incluindo as estirpes penicilino-resistentes, a levofloxacina, esparfloxacina, gatifloxacina e moxifloxacina, surgem como alternativas terapêuticas apresentando boa actividade *in vitro* sobre estes microrganismos.

A levofloxacina e a esparfloxacina apresentam menor actividade *in vitro* sobre *Streptococcus* quando comparado com a gatifloxacina, moxifloxacina e trovafoxacin.

A gatifloxacina é cerca de duas a quatro vezes mais activa do que a levofloxacina sobre *S. pneumoniae in vitro* e a moxifloxacina é quatro a oito vezes mais activa.

As quinolonas gatifloxacina, moxifloxacina e trovafloxacina, quando comparadas com a ciprofloxacina e a levofloxacina, apresentam maior actividade *in vitro* sobre *S. aureus* e sobre algumas estirpes de *Enterococcus*.

Somente as quinolonas de quarta geração, nomeadamente a trovafloxacina, apresentam actividade *in vitro* sobre microrganismos anaeróbios.

A clinafloxacina, em investigação, é a quinolona com maior actividade sobre anaeróbios *in vitro*.

A ciprofloxacina, ofloxacina e as novas quinolonas, atingem excelentes concentrações a nível intracelular.

A moxifloxacina, a gatifloxacina, a levofloxacina e a gemifloxacina (fármaco ainda em fase de investigação) apresentam boa actividade sobre *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* e espécies de *Ureaplasma*.<sup>(9)</sup>

Microrganismos respiratórios intracelulares, tal como *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella pneumophila* são susceptíveis à acção das quinolonas.<sup>(1,9)</sup>

Estes antimicrobianos devem ser considerados como antituberculostáticos de segunda linha, reservados para o tratamento da Tuberculose resistente.

Quando usadas em associação com outros antimicrobianos, como os beta-lactâmicos e aminoglicosídeos, poderão não apresentar o efeito sinérgico esperado.

A combinação com outros antimicrobianos poderá apresentar efeito antagónico, como é o caso da associação ciprofloxacina e rifampicina sobre os *Staphylococcus aureus*.

As quinolonas são bem e rapidamente absorvidas por via oral, podendo a biodisponibilidade variar de moderada a excelente.

As concentrações séricas atingidas após administração oral são comparáveis a doses intravenosas, o que permite uma rápida e eficaz transição da via endovenosa para a via oral sem haver compromisso da eficácia terapêutica.

Tal facto, apresenta também um importante impacto na redução da morbidade e, conseqüentemente, melhora na qualidade de vida do doente, bem como ganhos significativos do ponto de vista económico.

De um modo geral, a ingestão de alimentos não afecta significativamente a absorção. Os alimentos poderão até minimizar os efeitos adversos gastrintestinais das quinolonas.

As quinolonas quelatam com iões de alumínio, magnésio, cálcio, ferro e também com o zinco. Esta interacção reduz significativamente a absorção e a biodisponibilidade, tendo como resultado concentrações séricas mais baixas e menor poder de penetração tecidual. Tal facto sucede, por exemplo, quando há co-administração com fármacos do tipo sucralfato, anti-ácidos ou com suplementos nutricionais.

As quinolonas penetram bem nos tecidos e fluidos corporais, não atingindo no *liquor* concentrações bactericidas, no entanto, quando as meninges estão inflamadas, a ofloxacina e a ciprofloxacina podem atingir no *liquor* 40 a 90 por cento das suas concentrações séricas. Apesar disso, as quinolonas não estão recomendadas como antibióticos de primeira linha, no tratamento da meningite bacteriana.

As quinolonas também atingem elevadas concentrações no rim, próstata, pulmão, fígado e nas fezes. Penetram bem no tecido ósseo.

As quinolonas são metabolizadas no fígado pelos enzimas do citocromo P<sub>450</sub>. Os metabolitos têm pouca ou nenhuma actividade antimicrobiana e são eliminados por via hepatobiliar no intestino, sendo reabsorvidos, fazendo a circulação entero-hepática. Os metabolitos e os fármacos não-metabolizados são detectados na urina, bñlis e fezes.

São eliminados primariamente por via renal, excretados principalmente por secreção tubular e também por filtração glomerular e por via hepatobiliar, sendo necessário ajustar a posologia quando administrados a doentes com disfunção renal ou hepática.<sup>(2,4,6,8)</sup>

Os tempos de semi-vida variam de 1,5 a 16 horas, sendo a maioria administrada cada 12 ou 24 horas.

São fracamente removidos por diálise peritoneal e por hemodiálise.

TAB 2

COMPARAÇÃO DO ESPECTRO DE ACÇÃO DE VÁRIAS QUINOLONAS				
	Norfloxacina	Ciprofloxacina	Levofloxacina	Moxifloxacina
<i>S. pyogenes</i>	±	±	+	++
<i>S. pneumoniae</i>	-	±	++	+++
<i>S. aureus MS</i>	+	++	++	+++
<i>E. faecalis</i>	-	±	+	++
<i>E. coli</i>	++	+++	+++	+++
<i>P. aeruginosa</i>	-	++	+	+
<i>Neisseria spp</i>	+++	+++	+++	+++
<i>H. influenzae</i>	+++	+++	+++	+++
<i>Legionella spp</i>	+	+++	+++	+++
<i>M. pneumoniae</i>	-	+	++	++
<i>B. fragilis</i>	-	-	±	++

## FARMACOCINÉTICA

Tal como os aminoglicosídeos, as quinolonas exibem actividade bactericida concentração - dependente.

A actividade bactericida torna-se mais acentuada à medida que as concentrações séricas aumentam até 30 vezes a concentração inibitória mínima (MIC). Concentrações mais elevadas, paradoxalmente, inibem o RNA e a síntese proteica, levando a uma diminuição da actividade bactericida.<sup>(2,4,6,8)</sup>

As quinolonas apresentam efeito pós-antibiótico durante aproximadamente uma a duas horas.

TAB 3

## COMPARAÇÃO DA FARMACOCINÉTICA DE VÁRIAS QUINOLONAS

	Dose oral (mg)	T <sub>1/2</sub> (h)	Biodisponibilidade oral	Distribuição tecidual	Excreção
Norfloxacina	400	3,5-5	40	Fraca	Renal
Ofloxacina	400	5-7	95	Boa	Renal
Ciprofloxacina	500	3-5	70	Boa	Renal
Lomefloxacina	400	8	95	Boa	Renal
Moxifloxacina	400	9-10	>85	Boa	Hepática
Levofloxacina	500	5-7	95	Boa	Renal

TAB 4

## FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DE VÁRIAS QUINOLONAS

	Dose (mg)	C <sub>max</sub> <sup>a,b</sup> (mg/L)	AUC <sub>24</sub> <sup>b</sup> (mg x h/L)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
				MIC <sup>c</sup>	C <sub>max</sub> :MIC	AUIC	MIC <sup>c</sup>	C <sub>max</sub> :MIC	AUIC
Fluoroquinolone	500	3,0	28	2	1,5	14	4	0,75	7
Ciprofloxacina	750	3,6	32	2	1,8	16	4	0,9	8
Levofloxacina	500	5,7	48	1	5,7	48	16	0,36	3
Moxifloxacina	400	4,5	48	0,25	18	192	8	0,56	6
Gatifloxacina	400	4,2	34	0,5	8,4	68	8	0,52	4,25

<sup>a</sup> C<sub>max</sub>, peak serum concentration of the drug; <sup>b</sup> AUC, area under the curve; <sup>c</sup> MIC, AUIC, ratio of the AUC to MIC.

## RESISTÊNCIA ÀS QUINOLONAS

A resistência às quinolonas apresenta um forte impacto na prática clínica.

Durante a terapêutica com estes antimicrobianos, podem ocorrer mutações bacterianas rápidas, mediadas por um único plasmídeo que confere resistência a toda a classe. Este é o factor que mais limita a utilização deste grupo de antibióticos.<sup>(8,9)</sup>

A susceptibilidade, *in vitro*, aos *S. aureus* metilino-resistentes, *Staphylococcus epidermidis* metilino-resistentes e *Enterococcus vancomicina*-resistentes, é variável e imprevisível.

Embora as novas quinolonas tenham demonstrado, *in vitro*, uma actividade promissora contra microrganismos Gram-positivo, devem ser usadas com prudência em situações de infecções graves.

O aparecimento de resistências e a emergência de organismos resistentes, tais como *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Pneumococos* e *Serratias*, pode ser devido a vários mecanismos, entre os quais, alteração do local de ligação às topoisomerasas, e fluxo activo e impermeabilidade da membrana externa dos Gram-negativo.

O uso abusivo e continuado de quinolonas na prática clínica e na agricultura (alimentos e tratamento de animais), ainda que se trate apenas de uma delas, promove pelos mecanismos acima referidos, o aparecimento de resistências aos microrganismos Gram-positivo e Gram-negativo.<sup>(8,9)</sup>

Este facto poderá, a curto prazo, comprometer a utilização desta classe de antimicrobianos.

## USOS TERAPÊUTICOS

### TRACTO GENITOURINÁRIO

Devido ao seu extenso espectro de acção sobre os Gram-negativo e devido às elevadas concentrações que atingem no aparelho genitourinário, as quinolonas são muito utilizadas nas infecções do tracto urinário.

Em regimes posológicos de três a dez dias, as quinolonas demonstram ser tão eficazes como o co-trimoxazol no tratamento de infecções urinárias não-complicadas, causadas por *Escherichia coli*.<sup>(14,15)</sup>

São também recomendadas para tratamento de infecções urinárias complicadas, no caso de uropatias obstrutivas ou em pacientes que apresentam cálculos renais e infecções relacionadas com cateter (normalmente associadas a infecções nosocomiais, microrganismos resistentes Gram-negativo e Gram-positivo e fungos da espécie *Candida*).

A ciprofloxacina, a ofloxacina, a lomefloxacina, a levofloxacina e a gatifloxacina apresentam elevadas concentrações renais e elevada *clearance* renal, por isso são indicadas no tratamento de infecções complicadas do tracto urinário. A ciprofloxacina provou ser mais eficaz do que o co-trimoxazol e do que os aminoglicosídeos (em regimes de sete a dez dias), no tratamento de infecções urinárias complicadas. No entanto, poucos doentes mantêm urina estéril, seis semanas após qualquer tratamento antimicrobiano.

O desenvolvimento de resistências e a superinfecção a cân-

didada, limitam a capacidade desta classe de antibióticos no tratamento da infecção urinária complicada, com uma percentagem de insucesso estimada em pelo menos 2 por cento dos casos, que podem atingir os 20 por cento nas infecções causadas por *P. aeruginosa*.<sup>(15,16,1)</sup>

No tratamento da pielonefrite não-complicada, a administração oral de norfloxacina ou ofloxacina, durante sete a dez dias, mostrou ser tão eficaz como o tratamento com co-trimoxazol durante o mesmo período de tempo.

Em mulheres não-grávidas com pielonefrites agudas não-complicadas, verificou-se igual eficácia com levofloxacina 250 mg numa administração única diária, durante sete a dez dias, e ciprofloxacina 500 mg duas vezes ao dia, durante dez dias. No entanto, as recidivas foram mais frequentes com levofloxacina.<sup>(1,9)</sup>

A eficácia de 400 mg de gatifloxacina é comparável à de 500 mg de ciprofloxacina, duas vezes ao dia, no tratamento de infecções complicadas do tracto urinário e pielonefrites. Estudos apontam percentagens de sucesso destes regimes na ordem dos 93 e 91 por cento respectivamente.

## PROSTATITES

As quinolonas são utilizadas no tratamento das prostatites devido à sua excelente penetração no tecido prostático. Em tratamentos de quatro a seis semanas, a norfloxacina, a ciprofloxacina, a levofloxacina e a ofloxacina apresentam taxas de sucesso terapêutico da ordem dos 67 a 91 por cento, estando os insucessos terapêuticos associados a períodos de tratamento mais curtos (duas semanas) e a menor sensibilidade do agente causador da infecção, especificamente *P. aeruginosa* e *Enterococcus*.<sup>(1,9,15,16)</sup>

A levofloxacina é uma excelente escolha (primeira linha) no tratamento da prostatite.

A ciprofloxacina deverá ser reservada para situações provocadas por microrganismos Gram-negativo resistentes, *Pseudomonas* e *Enterococcus*, uma vez que apresenta sobre estes, maior actividade.

## INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

A sinusite bacteriana pode surgir como complicação de uma infecção viral. Os microrganismos normalmente isolados são o *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*.<sup>(9)</sup>

A *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) recomenda a gatifloxacina, a moxifloxacina, a esparfloxacina e a levofloxacina para o tratamento da sinusite aguda bacteriana.

Embora estudos demonstrem a sua eficácia quando comparadas com a amoxicilina e ácido clavulânico, cefuroxima e claritromicina, as quinolonas não devem ser usadas como terapêutica de primeira linha no tratamento da sinusite bacteriana aguda, devido ao potencial desenvolvimento de resistências.<sup>(9)</sup>

Na sequência de uma doença viral pode também surgir uma situação de bronquite aguda. Não se utiliza terapêutica antimicrobiana a não ser que haja outras doenças pulmonares subjacentes. O uso de terapêutica com quinolonas, no tratamento da bronquite bacteriana aguda, tem-se demonstrado eficaz contra *H. influenzae* e *M. Catarrhalis*.<sup>(1,9)</sup>

O uso de ciprofloxacina na bronquite provocada por *S. pneumoniae* e *P. aeruginosa* é por vezes ineficaz devido ao desen-

volvimento de resistências bacterianas.<sup>(1)</sup> A levofloxacina, a esparfloxacina, a ofloxacina, a gatifloxacina e a moxifloxacina demonstraram melhores resultados quando comparadas com a cefuroxima, cefaclor, amoxicilina e ácido clavulânico e amoxicilina.<sup>(1)</sup>

A pneumonia adquirida na comunidade, mesmo com tratamentos otimizados, está associada a taxas de mortalidade de cerca de 14 por cento nos doentes hospitalizados e de cerca de 1 por cento em doentes que não necessitam hospitalização.<sup>(17,18)</sup>

Os microrganismos mais comuns nestas pneumonias são *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. pneumoniae*, enquanto que os menos habituais são os *S. aureus*, *C. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* e *L. pneumophila*.<sup>(19,20)</sup> No entanto, os agentes habitualmente responsáveis por morte nos doentes com pneumonia adquirida na comunidade são *S. pneumoniae*, *S. aureus* e *L. pneumophila*.

A escolha dos agentes antimicrobianos para doentes internados e para doentes em ambulatório, foram estabelecidas numa declaração de consenso recentemente emitida pela Sociedade Americana de doenças infecciosas (IDSA) e pelas *guidelines* do CDC (Centers for Disease Control and Prevention).<sup>(20)</sup> Não foi dada nenhuma preferência a determinada classe de antimicrobianos.

Para os doentes em ambulatório foi aconselhada uma lista de antimicrobianos que inclui macrólidos, doxiciclina e quinolonas.

Para doentes hospitalizados recomenda-se o uso de quinolonas, penicilinas de largo espectro (piperacilina com tazobactam, meropenem, imipenem com cilastatina), cefalosporinas associadas a macrólidos ou a aminoglicosídeos ou à clindamicina ou ao metronidazol.

Para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade, mas em doentes hospitalizados, as *guidelines* da IDSA<sup>(19)</sup> recomendam macrólidos associados a cefalosporinas de largo espectro (cefotaxima ou ceftriaxone) ou associados a um beta-lactâmico com um inibidor das  $\beta$ -lactamases. Poderá ser utilizada uma quinolona sem haver necessidade de associação a outro antimicrobiano, como por exemplo a levofloxacina, gatifloxacina ou a moxifloxacina.

Para doentes com pneumonia adquirida na comunidade e internados na unidade de cuidados intensivos, as *guidelines* da IDSA recomendam a utilização de macrólidos ou quinolonas (levofloxacina, gatifloxacina ou moxifloxacina) associadas a uma cefalosporina de largo espectro (cefotaxima ou ceftriaxone) ou a um beta-lactâmico com um inibidor das  $\beta$ -lactamases.

A utilização de quinolonas e macrólidos em doentes idosos deve ser cautelosa devido ao potencial de interações medicamentosas e possíveis efeitos adversos.

Não se recomenda o uso de quinolonas como primeira linha na terapêutica empírica, excepto se há suspeita de risco de vida ou suspeita de pneumonia atípica (*L. pneumophila*).

No tratamento das pneumonias atípicas, os macrólidos parecem ser equivalentes às quinolonas com a vantagem de terem menor custo associado.

As quinolonas têm uma boa cobertura sobre microrganismos atípicos em pneumonias adquiridas na comunidade, no entanto, a ofloxacina tem sido associada a insucessos terapêuticos, e a ciprofloxacina detém fraca cobertura para espécies de *Clamydia*.

A moxifloxacina e a gatifloxacina, quando comparadas com outras quinolonas, têm demonstrado uma superior actividade *in vitro* contra *Pneumococci*.

Apesar de esta actividade tornar a moxifloxacina ou a gatifloxacina uma escolha atractiva para as infecções pneumocócicas, este antimicrobiano deve ser reservado para infecções atípicas ou terapêuticas *life-saving*.<sup>(1,9,11,19,20)</sup>

A ciprofloxacina e a trovafloxacina têm sido estudadas para o tratamento da pneumonia nosocomial. A ciprofloxacina apresenta uma eficácia comparável ao imipenem com cilastatina em doentes com ventilação mecânica, principalmente se infectados pela família *Enterobacteriaceae*, mas tem sido associada a respostas inferiores e a elevado fracasso clínico, em doentes infectados com *S. aureus* e com *P. aeruginosa*.<sup>(1)</sup>

A eficácia das novas quinolonas (moxifloxacina e gatifloxacina), no tratamento da pneumonia nosocomial está ainda a ser avaliada em ensaios clínicos.

Actualmente, poder-se-á afirmar que na pneumonia nosocomial, as quinolonas são mais eficazes em combinação com outros agentes antimicrobianos. O uso de quinolonas em monoterapia pode aumentar o problema da resistência microbiana em ambiente hospitalar.

## DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Com base nas *guidelines* de 1998 da CDC, o ceftriaxone é o agente antimicrobiano de eleição no tratamento das infecções por *Neisseria gonorrhoeae*. Uma dose única de ciprofloxacina ou ofloxacina poderá ser tratamento alternativo em pacientes com alergia à penicilina.

Recentemente, a gatifloxacina tem-se mostrado tão eficaz como a ofloxacina sobre a *N. gonorrhoeae*.<sup>(11)</sup>

No tratamento das infecções por *C. trachomatis*, regimes posológicos de sete dias com ofloxacina ou esparfloxacina demonstraram ser tão eficazes como a doxiciclina.

A ciprofloxacina tem exibido eficácia comparável ao co-trimoxazol no tratamento de infecções causadas por *Haemophilus ducreyi*.<sup>(1)</sup>

## GASTROENTERITES

Não está recomendada terapêutica profiláctica antimicrobiana para a diarreia dos viajantes.<sup>(9)</sup>

A norfloxacina ou a ciprofloxacina são comparáveis ao co-trimoxazol no tratamento da diarreia do viajante causada por espécies de *Shigella*, *E. coli* ou *Campylobacter jejuni*.<sup>(1)</sup>

Ciprofloxacina e ofloxacina são os agentes antimicrobianos de eleição no tratamento da febre tifóide.<sup>(1)</sup> A norfloxacina apresenta-se com eficácia superior ao co-trimoxazol e à doxiciclina no tratamento da infecção por *Vibrio cholerae*.<sup>(1)</sup>

## INFECÇÕES DA PELE E DOS TECIDOS MOLES

Existe pouca informação científica sobre o papel das quinolonas no tratamento de infecções da pele e tecidos moles.

A maioria das quinolonas tem uma actividade limitada contra microrganismos Gram-positivo, não devendo por isso ser usadas como agentes de primeira linha.

As infecções do pé diabético, como em geral são polimicrobianas, podem ser tratadas com quinolonas em combinação com outros antibióticos.<sup>(9)</sup> É necessária prudência quando há isolamento de *S. aureus*.



## EFEITOS ADVERSOS

Apesar de as quinolonas serem bem toleradas e seguras, existem alguns efeitos adversos comuns.<sup>(5,6,11)</sup>

Efeitos gastrointestinais, nomeadamente náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Cefaleias, tonturas, confusão, insónia, fadiga, depressão, sonolência e convulsões em casos mais raros.<sup>(3,5,6)</sup>

Ao nível dermatológico pode surgir fotossensibilidade, prurido, eritema, urticária e *rash* cutâneo.

Existe também a possibilidade de surgirem eventos cardíacos perigosos, nomeadamente distúrbios que podem levar a arritmias ventriculares fatais. Nestes casos é importante investigar a predisposição dos doentes para estes eventos e avaliar terapêutica que possa agravar ou despontar esta situação.<sup>(11)</sup>

Como as quinolonas estão associadas a artropatias e condrotoxicidade, estas não devem ser usadas em crianças e adolescentes com idades inferiores a 16 anos.

Não está recomendada a utilização de quinolonas em grávidas e lactantes.

## INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos científicos indicam que todas as quinolonas sofrem interações medicamentosas relevantes.<sup>(6,7,11,21)</sup>

Verifica-se que a concentração plasmática das quinolonas é reduzida em cerca de 25 a 90 por cento quando são tomados fármacos, alimentos ou suplementos que possuam catiões multivalentes de cálcio, alumínio, magnésio, ferro ou zinco.

Fármacos, como por exemplo o sucralfato, antiácidos, suplementos nutricionais, multivitaminas, suplementos minerais, suplementos vitamínicos e energéticos e muitos outros, devem ser tomados ou ingeridos com intervalos superiores a duas ou a quatro horas.<sup>(1,21)</sup>

## INTERACÇÕES DAS QUINOLONAS

## Potential Interactions Between Quinolones and Other Drugs

**Any quinolone\***

Decreased absorption of quinolones if didanosine (Videx) or multivalent cations are administered concomitantly or less than two hours before or after a quinolone †

May increase anticoagulant effects of warfarin (Coumadin) ‡

May increase caffeine levels §

May increase cyclosporine (Sandimmune) levels §

May increase theophylline levels §

May prolong QTc if used concomitantly with antiarrhythmics (e.g., class IA and III agents) or with cisapride (Propulsid) ||

May increase risk of CNS stimulation and convulsions if used concomitantly with nonsteroidal anti-inflammatory drugs

May lead to hypoglycemia and/or hyperglycemia if used concomitantly with antidiabetic agents (oral hypoglycemics or insulin) ¶

**Gatifloxacin (Tequin)**

Increased serum digoxin (Lanoxin) levels #

**Trovafloxacin (Trovan)**

Decreased absorption if used concomitantly with sodium citrate and citric acid oral solution (Bicitra)

Decreased effect of orally administered trovafloxacin if used concomitantly with intravenously administered morphine

QTc = corrected QT interval; CNS = central nervous system.

\* - Listed as interactions with quinolones as a class; interactions may be more likely with some quinolones than others.

† Products that contain multivalent cations (calcium, aluminum, magnesium, iron, and zinc) include antacids, nutritional supplements, and multivitamin and mineral supplements. Newer fluoroquinolones, such as gatifloxacin (Tequin), moxifloxacin (Avelox), and trovafloxacin (Trovan), may not interact significantly with calcium-containing products. Avoid concomitant use of fluoroquinolones and sucralfate (Carafate).

‡ Because some fluoroquinolones are known to enhance the effects of warfarin, the prothrombin time and International Normalized Ratio should be monitored closely if warfarin or a warfarin derivative is used concomitantly with any quinolone.

§ Monitor for toxicity.

|| Although cisapride has been removed from the market, it can still be obtained from the manufacturer.

¶ Monitoring of blood glucose levels may be recommended.

# Clinical significance is unknown.

## INTERACÇÕES DAS QUINOLONAS

Fluoroquinolone	Drug(s)	Interaction	Clinical relevance
All	Antacids, didanosine, iron salts, sucralfate, zinc salts	Reduced GI absorption of fluoroquinolone	Give 2 hours after or 6 hours before quinolone
Ciprofloxacin	Diazepam	Increased plasma concentrations of diazepam	Clinical significance unknown. Monitor for prolonged effects of diazepam
Ciprofloxacin	Foscarnet	Unknown	Tonic clonic seizures occurred in 2 patients receiving both drugs. Further study is warranted
Enoxacin	Bismuth subsalicylate	Reduced enoxacin bioavailability	Space apart by at least 1 hour
Ciprofloxacin	Metoprolol	Reduced oral metoprolol (+) and (-); clearance by 54% and 29%, respectively	Clinical significance unknown
Norfloxacin	Nitrofurantoin	Antibacterial effect of norfloxacin in the urinary tract may be antagonized	Combination not recommended
Ciprofloxacin	Pentoxifylline	Reduced metabolism of pentoxifylline	Increased risk of side effects of pentoxifylline (e.g. headache)
Ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin	Caffeine	Total body clearance of caffeine is reduced by up to 75%	Minimize caffeine intake
Enoxacin	Digoxin	Digoxin levels may, be increased	Monitor for signs and symptoms of digoxin toxicity
Ciprofloxacin	Hydantoin	Phenytoin levels may be increased or decreased	Conflicting data exist. Monitor for signs of phenytoin toxicity
Ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin, Lomefloxacin, ofloxacin	Anticoagulants	The effect of the anticoagulant may be increased	Conflicting data exist. Monitor prothrombin time
Ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin, ofloxacin	Theophylline	Decreased clearance and increased theophylline plasma levels	Avoid combination. Theophylline toxicity can occur
All	Non-steroidal anti-inflammatory agents (fenbufen)	Combination may enhance inhibition of $\gamma$ -aminobutyric acid leading to CNS stimulation	More likely to occur in patients with epilepsy or a history of convulsions

\* Adapted from Hebel SK, ed. Drug Facts and Comparisons 2001, and Hansten PD, ed. Drug Interactions Analysis and Management 1999.

## CONCLUSÃO

Em função do que tem sido publicado na literatura científica nacional e internacional, sob a forma de ensaios clínicos ou *guidelines* vindas de Sociedades Científicas e ainda da prática clínica diária, podemos afirmar que as quinolonas são uma “arma” antimicrobiana indispensável à farmacoterapia e tornaram-se um pilar no tratamento de infecções bacterianas graves em adultos.

No momento da análise e selecção das quinolonas, deve ter-se em consideração diversos aspectos relacionados com a eficácia clínica e com o espectro de acção antimicrobiano.

Deve também analisar-se criteriosamente o perfil de segurança da quinolona, o potencial de interacção com outros fármacos, a biodisponibilidade por via oral, a equivalência entre doses séricas obtidas por via oral e por via intravenosa e possíveis relatos de resistências na literatura científica nacional e internacional.

Devem preferir-se regimes de administração única diária, independentemente da via de administração. Aquando da administração oral, a escolha deverá recair sobre as quinolonas que possam ser tomadas com as refeições, pois poder-se-á minimizar assim os efeitos adversos gastrintestinais.

A avaliação e o estudo das propriedades farmacocinéticas, incluindo a concentração sérica do fármaco ao longo do tempo (área sob a curva [AUC]) e o pico de concentração sérica do medicamento ( $C_{max}$ ), podem ser medidos, e, quando considerados em combinação com a actividade *in vitro*, são úteis para o sucesso da terapêutica.

Experiências anteriores de resistências a outras classes de antimicrobianos realçam a importância da adequada gestão farmacoterapêutica das quinolonas.

O desenvolvimento crescente de resistência a estes e a outros agentes antimicrobianos, bem como a emergência de microrganismos multirresistentes têm sido objecto de forte preocupação da comunidade científica.

Torna-se imprescindível a utilização de critérios (protocolos) para a utilização destes fármacos de forma a evitar alteração da ecologia individual e colectiva e a consequente perda global de sensibilidade às quinolonas na população.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hooper D. Quinolones. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:404-23.
2. Hooper DC, Wolfson JS. Mechanisms of quinolone action and bacterial killing. In: Quinolone antimicrobial agents. 2<sup>nd</sup> ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1993:53-7.
3. Hooper DC. Mode of action of fluoroquinolones. *Drugs* 1999;58(suppl 2):6-10.
4. Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs* 1999;58 (suppl 2):29-36.
5. Hackbarth CJ, Chambers HF, Sande MA. Serum bactericidal activity of rifampin in combination with other antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:611-3.
6. Walker RC. The Fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1030-7.
7. Alghasham AA, Nahata M. Trovafloxacin: a new fluoroquinolone. *Ann Pharmacother* 1999;33:48-60.
8. Owens RC Jr, Ambrose PG. Clinical use of the fluoroquinolones. *Med Clin North Am* 2000;84:1447-69.
9. Hooper DC. New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance. *Clin Infect Dis* 2000;30:243-54.
10. Ambrose PG, Owens RC Jr, Quintiliani R, Nightingale CH. New generations of quinolones: with particular attention to levofloxacin. *Conn Med* 1997;61:269-72.
11. Gatifloxacin and moxifloxacin: two new fluoroquinolones. *Med Lett drugs Ther* 2000;42:15-7.
12. Eliopoulos GM. Activity of newer fluoroquinolones in vitro against gram-positive bacteria. *Drugs* 1999;58(suppl 2):60-4.
13. Applebaum PC. Quinolone activity against anaerobes. *Drugs* 1999;58(suppl 2):60-4.
14. Wolfson JS, Hooper DC. Treatment of genitourinary tract infections with fluoroquinolones: activity in vitro, pharmacokinetics, and clinical efficacy in urinary tract infections and prostatitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1655-61.
15. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991;324:384-94.
16. Schaeffer AJ, Darras FS. The efficacy of norfloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis refractory to trimethoprim-sulfamethoxazole and/or carbenicillin. *J Uro* 1990;144:690-3.
17. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM Jr., Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.
18. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Kligman KP, Mabry LR, Musher DM, *et al.* Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistance *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000;160:1399-408.
19. Jones RN, Pfaller MA. In vitro activity of newer fluoroquinolones for respiratory tract infections and emerging patterns of antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis* 2000;31(suppl 2):S16-23.
20. Appelbaum PC. Microbiological and pharmacodynamic considerations in the treatment of infection due to antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2000;31(suppl 2):S29-34.
21. Radandt JM, Marchbanks CR, Dudley MN. Interactions of fluoroquinolones with other drugs: mechanisms, variability, clinical significance, and management. *Clin Infect Dis* 1992;14:272-84.