

QUINOLONAS - BASES TEÓRICAS, ESTRUTURAS QUÍMICAS, FARMACOLOGIA E MECANISMOS DE AÇÃO.

Aginaldo bezerra da silva¹, amanda monteiro pereira¹, vania de lins souza¹, márcia regina terra².

RESUMO

As quinolonas são drogas sintéticas que evoluíram ao longo do tempo e foi desenvolvida por um grupo de grandes antibióticos através de mudanças estruturais, contendo assim, quatro gerações. Criada por Lescher et al., (1962) a primeira quinolona foi utilizada como antimicrobiano no tratamento de infecções urinárias e gastroenterites, causadas por bactérias gram-negativas sensíveis e bactérias gram-positivas. As primeiras quinolonas descobertas (ciprofloxacino, norfloxacino, lemfloxacino, ofloxacino) são mais eficazes, de maior aspecto e propriedades farmacocinéticas, com menores efeitos adversos e menor indução de resistência bacteriana. Os mecanismos de ação das quinolonas agem por inibição do DNA girase, enzima essencial para sobrevivência de uma bactéria, a DNA girase torna a molécula de DNA compacta e biologicamente ativa. Assim ela passa a ocupar grande espaço no interior da bactéria determinando a morte da mesma.

PALAVRAS-CHAVE: Quinolonas; Flouroquinolonas; Antimicrobiana;

ABSTRACT

Quinolones are synthetic drugs that evolved over time and were developed by a group of large antibiotics through structural changes, thus containing four generations. The first quinolone was used as an antimicrobial in the treatment of urinary infections and gastroenteritis, caused by gram-negative sensitive bacterium and gram-positive bacterium, created by Lescher et al. (1962). The first discovered quinolones (ciprofloxacin, norfloxacin, lemfloxacin, ofloxacin) are more effective, of greater aspect and pharmacokinetic properties, with smaller adverse effects and less induction of bacterial resistance. The mechanisms of action of the quinolones act by inhibiting DNA gyrase; an essential enzyme for the survival of a bacterium, the DNA gyrase makes the DNA molecule compact and biologically active. Thus, it occupies a large space inside the bacterium determining the death of the same.

KEYWORDS: Quinolones; Flouroquinolones; Antimicrobial;

1. Acadêmico do curso de graduação em Farmácia do Instituto de Ensino Superior de Londrina – INESUL;

2. Docente do Instituto de Ensino Superior de Londrina – INESUL.

1. INTRODUÇÃO

Patenteada por Lescher et al., (1962) a droga sintética Ácido Nalidixíco foi desenvolvida, que até o início dos anos 80 foi a primeira geração antimicrobiano do grupo das Quinolonas. A partir desta droga, na década de 80 foi desenvolvido um grupo de grandes antibióticos através de modificações estruturais e adição de um átomo de flúor na posição 6 do núcleo básico da 4-Quinolona, dando origem as quinolonas ou fluorquinolonas como também chamadas. Em 1997 surgiram as fluorquinolonas de terceira e quarta geração. Com testes mais recentes às fluorquinolonas representou importantes avanços, obtendo maior atividade antibacteriana, espectro de ação mais amplo e menor índice de efeitos colaterais (TORTORA, et al., 2000).

As Quinolonas são muito utilizadas para tratamentos de infecções urinárias e gastroenterites causadas por bactérias Gram-negativas sensíveis e Gram-positivas. Porém são muito úteis para doenças sexualmente transmissíveis (DST), infecções respiratórias, tuberculose e outras infecções (SILVA, 2002).

As primeiras fluorquinolonas descobertas (Ciprofloxacino, Norfloxacino, Lomefloxacino, Ofloxacino) apresentam comparativamente maior eficácia antimicrobiana, aspecto mais amplo, propriedades farmacocinéticas mais favoráveis, menos efeitos adversos e menor indução de resistência bacteriana. As quinolonas apresentam quatro gerações e em geral são menos ativas contra bactérias Gram-Negativas. Já as mais recentes têm maior atividade do que as drogas mais antigas e são mais ativas contra bacilos aeróbios Gram-negativos (*Enterobacteriaceae* e *Haemophilus*) As fluorquinolonas apresentam também boa atividade contra *P. aeruginosa* e contra estafilococos, incluindo também cepas resistentes à meticilina. A segunda geração das Quinolonas tem limitada atividade contra estreptococos e muitos anaeróbios. Já as de terceira e quarta geração são ativas contra estreptococos e muitos anaeróbios. (SILVA, 2002)

O objetivo do presente estudo é realizar uma atualização de literatura baseado em artigos científicos e livros a fim de trazer informações para a comunidade.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Estudo do tipo revisão bibliográfica em que foi realizado um levantamento bibliográfico, preferencialmente dos últimos 10 anos, em livros, periódicos, bancos de dados como Scielo, PubMed, CAPES e Lilacs. Os descritores usados foram:

Quinolones; Quinolonas; Quinolinas; Cetoquinolinas; Oxoquinolinas.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 MECANISMOS DE AÇÃO DAS QUINOLONAS

O mecanismo de ação ocorre quando, as quinolonas inibem a síntese do DNA bacteriano, ocorrendo assim, a morte da bactéria. Os principais alvos na ação dessas drogas são a inibição de atividades das enzimas DNA girase (Topoisomerase II) e da topoisomerase IV. Que foi descoberta em *Escherichia coli* por Gellert et al., (1975) e considerada como a única atividade essencial para sobrevivência bacteriana. A DNA girase torna a molécula de DNA compacta e biologicamente ativa. Ao inibir essa enzima, a molécula de DNA passa a ocupar grande espaço no interior da bactéria e suas extremidades livres determinam síntese descontrolada de RNA mensageiro e de proteínas, determinando a morte das bactérias. A atividade das fluorquinolonas é reduzida em presença de pH ácido, íons magnésio e inóculo muito grande. Apresentam efeitos próantibiótico prolongado e meias-vidas relativamente longas. A resistência das quinolonas é desenvolvida através de mutações, ocasionando diminuição de afinidade das girases ou de sua permeação através da parede celular bacteriana (SILVA, 2006).

3.2 FORMULA QUÍMICA

As quinolonas mais utilizadas atualmente em clínicas, são derivadas do núcleo quinolina, constituído por 2 anéis hexagonais com um nitrogênio na posição 1 da molécula e com a adição de um átomo de oxigênio na posição 4 do núcleo da quinolina. Surge então, o grupo da 4-quinolona, fazendo que com todas as quinolonas desse grupo, contém um grupo carboxílico na posição C-3 e um átomo de flúor na posição C-6 do anel. E de acordo com essas características foram denominadas as fluorquinolonas (SILVA, 2002).

GERAÇÃO	AGENTE
---------	--------

Primeira Geração	Ácido Nalidíxico Ácido Oxolínico Cinoxacina
Segunda Geração	Norfloxacina Enoxacina Ciprofloxacina Lomefloxacina Ofloxacina Fleroxacina Perfloxacina Rufloxacina
Terceira Geração	Levofloxacina Esfarfloxacina Grepafloxacina
Quarta Geração	Trovafloxacina Clinafloxacina Gatifloxacina Moxifloxacina

FIGURA 1 – A tabela abaixo apresenta as classificações das Quinolonas

FONTE: SILVA, 2002.

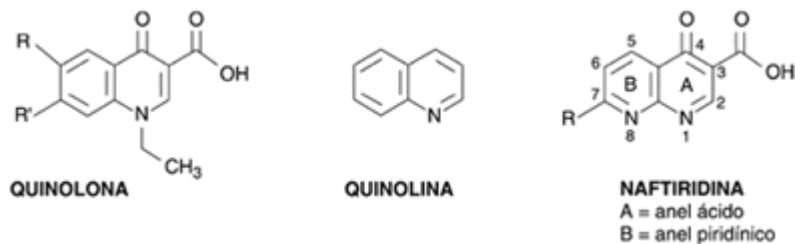


FIGURA 2 - Estruturas gerais das quinolonas

FONTE: SILVA, 2002

3.3 POSOLOGIA

A posologia das quinolonas é diversa conforme o antimicrobiano ministrado (SILVA, 2002):

- *Ácido Nalidíxico*: Comprimidos contendo 500mg, suspensão oral de 250mg/5ml. A

dose recomendada para adultos é de 0,5-1g a cada 6 horas. E a dose recomendada para crianças é de 55mg, de 6 em 6 horas.

- *Ciprofloxacina*: Comercializada somente em comprimidos de 200mg que é utilizada para infecções urinárias, de 12 em 12 horas, no período de 7 a 14 dias. De 500mg é utilizado somente para infecções no trato respiratório, ossos e articulações, a cada 12 horas. Já em casos mais graves, são utilizados em períodos de 7 a 14 dias, ocorrendo assim, um tratamento prolongado de até 4 ou 6 semanas.
- *Norfloxacina*: A dose recomendada para tratamento de infecções não complicadas do trato urinário é de 400mg, de 12 em 12 horas, durante o período 7 á 10 dias. Para as infecções complicadas, prolongas o tratamento em até 21 dias.
- *Pefloxacina*: Dose oral de 400mg de 12 em 12 horas
- *Lomefloxacina*: Dose de 400mg, a cada 12 horas, durante 10 a 14 dias. Porém não são muito recomendadas para utilizações clinicas.
- *Moxifloxacina*: Indicada dose de 400mg, 1 vez ao dia, por via oral ou intravenosa, durante um período de 5 a 10 dias, de acordo com a gravidade.
- *Ofloxacina*: Comprimidos de 200mg e de 400mg. Porém a dose recomendada para infecções não complicadas no trato urinário é de 200mg, de 12 em 12 horas, em um período entre 3 a 7 dias, e de acordo com a gravidade da infecção, prolongar o tratamento em até 10 dias.
- *Trovafloxacina*: Comprimidos de 100mg e 200mg para uso oral e formulações de 200 e 300mg, para administrações intravenosas

3.4 FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO

As formas de administração das quinolonas ocorrem tanto por administração oral, como por administração intravenosa (ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina) tem se mostrado bastante eficaz nos tratamentos, somente a norfloxacina não ocorre por administração intravenosa (SILVA, 2002).

Infecções de trato urinário: Os usos das novas quinolonas destacam-se principalmente pelo largo espectro de ação contra patógenos do trato urinário e por altos níveis alcançados na urina após a administração oral, contribuindo assim, para que essas drogas sejam de grandes utilidades para os tratamentos de infecções urinárias. A esparfloxacina, grapafloxacina e trovafloxacina apresentam baixas concentrações

urinárias por conta da clearance não renal. Para tratamentos de infecções baixas não complicadas do trato urinário feminino, são recomendadas ciprofloxacino, fleroxacino, norfloxacino, ofloxacino, por administração via oral durante um período de 3 dias e tem levado a bons resultados. Entretanto, a quinolona mais indicada para o tratamento de infecções urinárias é a ciprofloxacina (1.000mg/dia) que é administrada por via oral (SILVA, 2002).

Infecções do trato respiratório: As quinolonas mais modernas, principalmente as de quarta geração vem apresentando um espectro de maior ação para os tratamentos de doenças respiratórias podem ser administradas por via oral e intravenosa. Algumas das quinolonas como a gatifloxacina apresentam uma meia-vida prolongada, permitindo assim, uma única administração ao dia. A moxifloxacina administrada por via oral (400mg, 1 vez ao dia e no período de 7 á 14 dias) apresentou maior eficácia quando comparada com a trovafloxacina e levofloxacina (SILVA, 2002)

Nas infecções gastrintestinais: As novas quinolonas são bem absorvidas após a administração oral e também produzem elevadas concentrações intraluminal e excelentes concentrações tissulares em macrófagos e mucosas intestinais. Atualmente as quinolonas são consideradas como drogas para os tratamentos de infecções por *Shigella* altamente resistentes, a ciprofloxacina, norfloxacina e a ofloxacina tem apresentado bastante eficácia em tratamentos de 5 dias. Já a ciprofloxacina (250mg/dia, durante 3 dias) demonstrou resultados equivalentes a tetraciclina e após a administração oral de 1g apresentou 94% aos pacientes uma boa melhora clinica (SILVA, 2002).

3.5 FARMACOCINÉTICA

Após a administração oral, as quinolonas são rapidamente absorvidas pelo organismo. Sua biodisponibilidade geralmente é superior á 80% e sua concentração sérica atingida para pacientes em jejum é de 1 a 3 horas, e após as refeições a concentração é atingida em até 2 horas após a administração oral da droga. Já as concentrações séricas, após a administração venosa, superpõem-se com as doses orais com o mesmo valor, após um intervalo de 2 a 3 horas. A presença de alimentos no estômago faz com que a absorção da droga se torne tardia, e faz com que o pico de concentração sérico seja mais baixo do que o normal. Na segunda geração das quinolonas, a que é mais bem absorvida pelo gastrintestinal é a ofloxacina, já a ciprofloxacina, pefloxacina e a enoxacina, sofrem um

absorção intermediária, e a que sofre menor absorção é a norfloxacin. A terceira geração como a levofloxacin, atinge alta concentração séricas, sua concentração máxima é de 4mg/L, após 500ml por via oral e possui meia-vida de 7 a 8 horas, após a administração, podendo ser administrada tanto por via oral, como por via endovenosa, uma vez ao dia. Em geral, as ligações com às proteínas plasmáticas, são bem baixas, com um percentual de 10 a 30%, ao contrário do ácido nalidixico, que tem uma taxa proteica bastante alta, tendo assim, uma eliminação predominantemente renal, de 80 a 90%. De modo geral, os pacientes idosos e gravemente enfermos absorvem bem a droga, porém suas concentrações séricas nos idosos e em portadores de insuficiência renal tendem a ser bem mais elevadas que em jovens sadios, após serem administradas por via oral (SILVA, 2002).

Quinolona	Dose Oral (mg)	Cmax. (mg/L)	Meia-vida (Horas)	Ligação Proteica (%)	Biodisponibilidade (%)	Vd (Litros)	Clearance (mL/min)
Ciprofloxacina	500	2,4	4	35	85	358	358
Norfloxacina	400	1,5	3,3	15	80	225	234
Ofloxacina	400	4,6	4,5	30	95	100	195
Enoxacina	400	2,3	4,6	43	88	175	193
Pefloxacina	400	3,2	10,5	25	95	112	13
Fleroxacina	400	4,3	11,2	23	92	97	53
Lomefloxacina	400	3,5	7,8	10	95	133	189
Levofloxacina	500	5,7	6-8	25	99	102	116
Esparfloxacina	200	1,1	20	45	92	273	25
Grepafloxacina	600	2,2	15,7	50	70	355	47
Trovafloxacina	200	3,1	12,2	70	88	150	9

FIGURA 4 – Propriedades farmacocinéticas das quinolonas

FONTE: SILVA, 2002

3.6 FARMACODINÂMICA

As quinolonas se distribuem amplamente nos tecidos das células humanas e por líquidos corporais, além disso, penetra-se muito bem em macrófagos alveolares e em polimorfo nucleares, podendo assim, causar a destruição de bactérias intracelulares. Em neutrófilos humanos a ciprofloxacina e a norfloxacina apresentam elevadas concentrações, enquanto a pefloxacina apresenta pouca penetração. A ciprofloxacina atinge concentrações de 4 a 7 vezes mais elevadas que em fluidos intracelulares, a trovafloxacina as concentrações em macrófagos são 14 vezes maiores que administradas

através de soro (SILVA, 2002).

As fluorquinolonas vêm apresentando melhores resultados por conta da sua penetração no sistema nervoso central (SNC) em meningites inflamatórias, porém, foi constatado que os níveis no líquido não refletem suas concentrações no tecido cerebral. A ciprofloxacina, perfloxacina e a esparfloxacina alcançam elevados níveis cerebrais, apesar de sua baixa concentração no líquido. No trato geniturinário e na urina, as concentrações são mais elevadas que séricas, já no trato gastrointestinal, as quinolonas atingem boas e elevadas concentrações séricas, enquanto a concentração na vesícula biliar são bem mais concentradas que as encontradas no soro. A intensidade de cada fluorquinolona é muito variável, em geral a perfloxacina é a que apresenta maior grau de metabolização. (SILVA, 2002)

Já a eliminação, as quinolonas são eliminadas principalmente através dos rins (Cinoxacina, ofloxacina, lomefloxacina) e também pelo fígado, que são vias predominantemente não renais (Ácido nalidíxico, perfloxacina, esparfloxacina, grepafloxacina e a trovafloxacina). Já as demais quinolonas apresentam uma eliminação mista, ou seja, são eliminadas por vias renal e não renal, um exemplo é a ciprofloxacina, que é eliminada tanto pelas vias renais e hepáticas, como também é eliminada através de secreção pela parede intestinal, que é denominada de eliminação transintestinal, responsável por 10 a 15% da excreção da droga. A atividade antibacteriana das quinolonas é reduzida em baixos valores de pH (pH 5,5-6,0 versus pH 7,4) e sua redução na função renal pode ocasionar o prolongamento a meia-vida das quinolonas (SILVA, 2002).

3.7 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA

A resistência bacteriana com o uso do ácido nalidíxico era mais frequente do que com as demais quinolonas. Porém, após a introdução das fluorquinolonas e com a exposição a concentrações dessas drogas, surgiram cepas bastante resistentes de muitas espécies, principalmente de bactérias gram-negativas *Pseudomonas* e bactérias gram-positivas estafilococos. Essas cepas podem exibir resistências cruzadas a outras quinolonas (SILVA, 2002).

Os mecanismos de resistência às quinolonas ocorrem através de alterações nas

enzimas de DNA girase, que faz com que não sofra nenhum tipo de ação antimicrobiana. E também, podem ocorrer através de mutações nos genes cromossômicos bacterianos que são responsáveis pelas enzimas de DNA girase e topoisomerase IV e também por alterações na permeabilidade à droga, através da membrana celular bacteriana, chamada de proteínas porinas, também é possível que exista algum mecanismo que aumente a retirada da droga do interior da célula, que é denominado de bomba e fluxo (ANVISA, 2007).

CONCLUSÃO

Desta forma, concluímos que os antimicrobianos de décadas passadas e que foram sendo evoluídos ao longo do tempo, criaram uma grande cadeia de microbiano, sendo importante para tratamentos de infecções e que alcançaram assim, níveis satisfatórios tanto no mercado farmacêutico, como no mercado de nível hospitalar.

REFERÊNCIAS

Antimicrobianos – Principais Grupos Disponíveis para uso clínico – Quinolonas. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – 2007.[Acesso em 27 jun. 2017] Disponível em:http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/quinilonas.htm

Gerard Tortora, Berdell R. Funke, e Christine L. Case, et al,. Microbiologia 6ª Edição – Porto Alegre: Artmed, 2000.

Penildon Silva. Farmacologia – 6ª Edição – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

Penildon Silva. Farmacologia – 7ª Edição – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.