

**ANTIMICROBIANOS:
INIBIDORES DA VIA METABÓLICA DO FOLATO (SULFAMETOXOZOL-TRIMETROPINA
(SULFOMANIDAS E TRIMETROPINA)**

Bruno Azarias Rodrigues¹, Douglas Cesar Martins Matos¹, Vilson Devanil, Márcia Regina Terra²

RESUMO

Os antimicrobianos são substâncias têm a capacidade de inibir o crescimento ou destruir microorganismos. Podem ser produzidos por bactérias ou por fungos ou podem ser total ou parcialmente sintéticos. As sulfonamidas foram os primeiros agentes quimioterápicos utilizados para a profilaxia e a cura de infecções nos seres humanos. A combinação de trimetoprima (TMP) e sulfametoxazol (SMZ) é um antibactericida de amplo espectro contra organismos gram-positivos e gram-negativos. Desta forma, objetivo deste trabalho é detalhar os inibidores da via metabólica do folato (sulfametoxazol-trimetoprim, sulfomanidas e trimetropim). Seus mecanismos, formas de ação e classificação. As sulfomanidas são inibidores competitivos da enzima bacteriana (dihidropteroatosintetase) responsável pela incorporação do PABA (ácido para-aminobenzóico) no ácido diidropteróico, precursor imediato do ácido fólico (ácido dihidrofólico). O método da pesquisa foi bibliográfica, utilizando de artigos eletrônicos, e protocolos clínicos da ANVISA.

Palavras Chave: sulfonamidas; trimetoprima; sulfametoxazol.

ABSTRACT

Antimicrobials are substances that have the ability to inhibit growth or destroy microorganisms. They may be produced by bacteria or fungi or may be wholly or partly synthetic. Sulphonamides were the first chemotherapeutic agents used for the prophylaxis and cure of infections in humans. The combination of trimethoprim (TMP) and sulfamethoxazole (SMZ) is a broad spectrum antibacterial against gram-positive and gram-negative organisms. In this way, the objective of this work is to detail the inhibitors of the folate metabolic pathway (sulfamethoxazole-trimethoprim, sulfomannids and trimethoprim). Its mechanisms, forms of action and classification. Sulpomannids are competitive inhibitors of the bacterial enzyme (dihydropteroatosintetase) responsible for the incorporation of PABA (para-aminobenzoic acid) into dihydroptericoic acid, an immediate precursor of folic acid (dihydrofolic acid). The method of the research was bibliographic, using electronic articles, and clinical protocols of ANVISA.

Keywords: sulfonamides: Trimethoprim; Sulfamethoxazole.

1. Acadêmico do curso de graduação de Farmácia do Instituto de Ensino Superior de Londrina – INESUL; 2. Docente do Instituto de Ensino Superior de Londrina – INESUL .

INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos são substâncias têm a capacidade de inibir o crescimento ou destruir microorganismos. Podem ser produzidos por bactérias ou por fungos ou podem ser total ou parcialmente sintéticos.

O principal objetivo do uso de um antimicrobiano é o de prevenir ou tratar uma infecção, diminuindo ou eliminando os organismos patogênicos e, se possível, preservando os germes da microbiota normal. Para isso é necessário conhecer os germes responsáveis pelo tipo de infecção a ser tratada. (MELO; SOARES; QUEIROZ 2012).

O emprego indiscriminado dos antimicrobianos em pacientes é responsável pelo desenvolvimento de resistência microbiana. A expressão “resistente” significa que o germe tem a capacidade de crescer *in vitro* em presença da concentração que essa droga atinge no sangue, ou seja, o conceito é dose-dependente (MELO; SOARES; QUEIROZ 2012).

As sulfonamidas foram os primeiros agentes quimioterápicos utilizados para a profilaxia e a cura de infecções nos seres humanos. Sendo assim, uma classe de antibacterianos derivados da para-aminobenzeno-sulfonamida, e o grupo para-amino é essencial para a atividade do fármaco (RANG et al., 2011).

A combinação de trimetoprima (TMP) e sulfametoxazol (SMZ) é um antibactericida de amplo espectro contra organismos gram-positivos e gram-negativos (MORGAN, RAYMOND, 1980).

Desta forma, objetivo deste trabalho é detalhar os inibidores da via metabólica do folato (sulfametoxazol-trimetoprim, sulfomanidas e trimetoprim). Seus mecanismos, formas de ação e classificação. As sulfomanidas são inibidores competitivos da enzima bacteriana (diidropteroatosintetase) responsável pela incorporação do PABA (ácido para-aminobenzóico) no ácido diidropteróico, precursor imediato do ácido fólico (ácido dihidrofólico). O método da pesquisa foi bibliográfico, com fontes em artigos científicos e protocolos clínicos da ANVISA e Ministério da Saúde e na BVS.

2 AS SULFONAMIDAS

A sulfacrisoidina foi o primeiro agente antimicrobiano utilizado clinicamente, em 1935, marcando o início da moderna era da quimioterapia antimicrobiana. São bacteriostáticos derivados da sulfanilamida, que têm estrutura similar à do ácido para-aminobenzóico. O grupo das sulfonamidas compreende seis drogas principais: sulfanilamida, sulfisoxazol, sulfacetamida, ácido para-aminobenzóico, sulfadiazina e sulfametoxazol, sendo as duas últimas de maior importância clínica (ANVISA, 2013).

De acordo com a ANVISA (2013) para que o antimicrobiano exerça sua atividade, primeiramente deverá atingir concentração ideal no local da infecção, ser capaz de atravessar, de forma passiva ou ativa, a parede celular, apresentar afinidade pelo sítio de ligação no interior da bactéria e permanecer tempo suficiente para exercer seu efeito inibitório

A terapêutica antimicrobiana tem como objetivo a erradicação efetiva de microrganismos patogênicos, utilizando a menor dose possível em curto período de duração de tratamento, e com o menor número de efeitos adversos. Para que seja determinada a posologia, são incorporados fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos do antimicrobiano (EBERT & CRAIG, 1990).

As sulfonamidas foram os primeiros agentes quimioterápicos utilizados para a profilaxia e a cura de infecções nos seres humanos. Sendo assim, uma classe de antibacterianos derivados da para-aminobenzeno-sulfonamida, e o grupo para-amino é essencial para a atividade do fármaco (RANG *et al.*, 2011).

A introdução da trimetoprima (derivado da pirimidina) associada ao sulfametoxazol (classe das sulfonamidas) contribuiu significativamente para o desenvolvimento da quimioterapia. Essa constituiu a primeira preparação antibacteriana desenvolvida por investigação sistemática de uma série de compostos com mecanismo de ação conhecido, em oposição à situação usual em que o mecanismo de ação de determinado agente antibacteriano é elucidado depois de extensiva pesquisa e uso clínico (SILVA, 2007).

O trimetoprim, uma diaminopirimidina, é um análogo estrutural do ácido diidrofólico e atua inibindo a enzima diidrofolato redutase, responsável pela transformação do ácido diidrofólico em ácido tetraidrofólico. A diidrofolato redutase está presente tanto nos mamíferos como nas bactérias; entretanto a afinidade do trimetoprim pela enzima bacteriana é de aproximadamente 20 a 60 mil vezes maior do que pela dos mamíferos. Portanto, o trimetoprim é um quimioterápico bastante seguro. De fato, estudos conduzidos com cães, gatos e animais de criação mostraram que a administração de doses 5 a 10 vezes maiores do que a recomendada não produziu nenhum tipo de efeito tóxico nestes animais (SPINOSA, 2002).

O trimetoprim pode ser usado isoladamente, entretanto, a associação com sulfas é muito mais vantajosa, pois possui amplo espectro de ação, atuando em bactérias GRAM-POSITIVAS E GRAM-NEGATIVAS. Outra vantagem desta associação é a menor incidência de resistência bacteriana; além disso ao contrário do uso isolado de qualquer um desses quimioterápicos, a associação de sulfa e trimetoprim possui efeito bactericida (CORDEIRO *et al.*, 2008).

Desta forma, foi constituída a aplicação prática de um princípio teórico, isto é, quando dois fármacos atuam em etapas sequenciais na via de determinada reação enzimática obrigatória das bactérias, o resultado de sua combinação é sinérgico. Em grande parte do mundo esta combinação é conhecida como cotrimoxazol (GOODMAN & GILMAN, 2006).

As sulfonamidas têm efeito bacteriostático e inibem o metabolismo do ácido fólico, por mecanismo competitivo. As células humanas conseguem aproveitar o folato exógeno para o metabolismo, enquanto as bactérias dependem da produção endógena. (ANVISA, 2015).

As sulfonamidas são um grupo de agentes antibacterianos mais utilizados, devido a seu baixo custo e eficiência em doenças bacterianas comuns. São metabolizadas no fígado por N-acetilação, produzindo metabólitos não tóxicos (GELLER *et al.*, 2001).

2 MECANISMO DE AÇÃO SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA

O sulfametoxazol é comumente empregado em associação com o trimetoprim, uma diamino-pirimidina, associação mais conhecida como cotrimoxazol. O efeito das duas drogas é sinérgico, pois atuam em passos diferentes da síntese do ácido tetra-hidrofólico (folínico), necessária para a síntese dos ácidos nucleicos. O sulfametoxazol inibe um passo intermediário da reação e o trimetoprim a formação do metabólito ativo do ácido tetra-hidrofólico no final do processo. (ANVISA, 2015)

O mecanismo de ação é básico, pois o componente chave é o ácido para-aminobenzóico (PABA). As sulfonamidas são análogos estruturais do PABA, e as sulfas bloqueiam competitivamente a enzima bacteriana responsável pela incorporação de PABA à síntese do ácido fólico. A competição enzimática se estabelece porque as sulfas têm maior afinidade, impedindo o crescimento da célula bacteriana (HOFF, 2008).

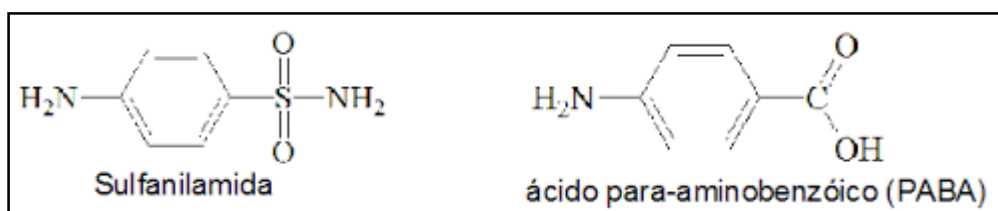


Figura 1- Fórmulas Estruturais da sulfanilamida e Ácido para-aminobenzeno (PABA) (COTTON SIMON 2011)

As Sulfonamidas atuam por ação bacteriostática. As sulfonamidas (sulfametoxazol, sulfasalazina, sulfadiazina) são análogos estruturais do PABA, essencial para a síntese de ácido fólico nas bactérias, que por sua vez é importante para síntese dos precursores do DNA e do RNA. A trimetoprima atua como antagonista do folato, competindo pela diidrofolato redutase (MELO; SOARES; QUEIROZ 2012).

2.1 FÓRMULA QUÍMICA

Composição de Sulfametoxazol + trimetoprima

Cada comprimido de 400mg + 80mg contém: Sulfametoxazol: 400mg e trimetoprima: 80mg. Excipientes: 1 comprimido

Excipientes: álcool etílico, amido, povidona, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio e talco.

Cada 5mL da suspensão oral contém: Sulfametoxazol: 200mg e trimetoprima: 40mg: Veículo q.s.p.: 5mL

Excipientes: aroma de tutti-frutti, carmelose sódica, corante vermelho ponceaux, metilparabeno, polissorbato, propilparabeno, sacarina sódica, dióxido de silício, sorbitol, simeticona, álcool etílico e água de osmose reversa (ANVISA, 2015)

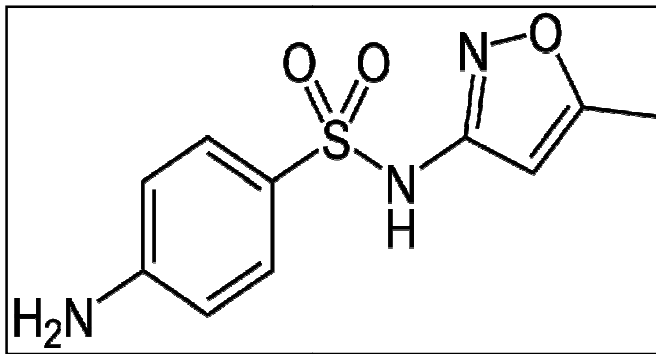


Figura 2 - Fórmula Estrutural da sulfametoxazol (USP/ BP)

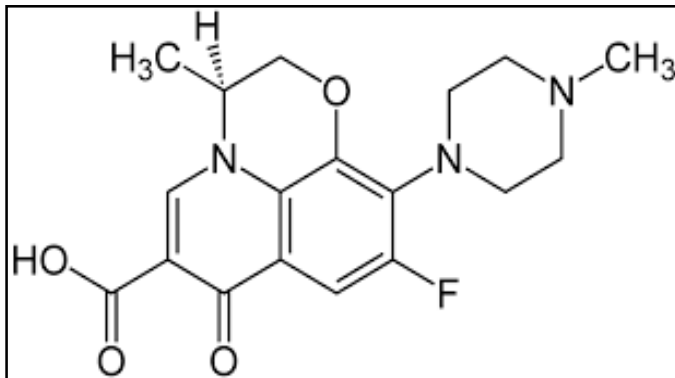


Figura 3 - Fórmulas Estruturais da Trimetoprima (COTTON SIMON 2011)

2.3 Posologia

Sulfametoxazol + trimetoprima Infecções respiratórias, gastrointestinais e urinárias, sinusite, otite média, prostatite, orquite e epididimite. Infecções por *Nocardia asteróides*, uretrite ou cervicite por *N. gonorrhoeae*, linfogranuloma venéreo e cancróide. Tratamento e profilaxia das infecções por *P. carinii*. Profilaxia da “diarréia do viajante”, de infecções urinárias e de exacerbações de infecções agudas em pacientes com bronquite crônica. Brucelose, infecções do trato biliar, osteomielite aguda e crônica, infecções por *Paracoccidioides brasiliensis*.(ANVISA, 2015)

2.4 Forma de Administração

Forma oral: A administração deve ser feita 1 h antes ou 2h após as refeições ou de estômago vazio. Forma Parenteral: Não administrar pelas vias IM ou IV direta As soluções para infusão podem ser obtidas por diluição do conteúdo das ampolas em solução fisiológica ou glicosada 5%, observando-se uma concentração final entre 2,4-5,3 mg de sulfametoxazol por mL. Infundir em: 30-90 (ANVISA, 2015)

2.5 Farmacocinética

Farmacocinética As propriedades farmacocinéticas da trimetoprima (TMP) e do sulfametoxazol (SMZ) são muito semelhantes. Absorção Após administração oral, a TMP e o SMZ são rapidamente e completamente absorvidos na porção superior do trato gastrointestinal. Após dose única de 160mg de TMP + 800mg de SMZ, são obtidas concentrações plasmáticas máximas de 1,5 – 3µg/mL para TMP e 40 – 80µg/mL para SMZ,

dentro de uma a quatro horas. Se a administração for repetida a cada 12 horas, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, atingidas em dois ou três dias, variam entre 1,3 e 2,8µg/mL para o TMP e entre 32 e 63µg/mL para o SMZ (ANVISA, 2015).

Grandes quantidades de TMP e pequenas quantidades de SMZ passam da corrente sanguínea para os líquidos intersticiais e para outros líquidos orgânicos extravasculares. Entretanto, em associação, as concentrações de TMP e SMZ são superiores às concentrações inibitórias mínimas (CIM) para a maioria dos microrganismos suscetíveis. Em seres humanos, TMP e SMZ são detectados nos tecidos fetais (placenta, fígado, pulmão), no sangue do cordão umbilical e líquido amniótico, indicando a transferência placentária dos dois fármacos. Em geral, concentrações fetais de TMP são similares às concentrações maternas, e as de SMZ do feto, menores que as da mãe. Tanto TMP quanto SMZ são excretados pelo leite materno. Concentrações no leite materno são similares à concentração do plasma materno para TMP e mais baixas para SMZ (ANVISA, 2015).

Metabolismo Cerca de 20% da dose de TMP é metabolizado. As isoenzimas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo oxidativo de TMP não foram identificadas. Os principais metabólitos de TMP são os derivados óxido 1 e 3 e hidróxi 3' e 4'; alguns metabólitos são microbiologicamente ativos. Cerca de 80% da dose de SMZ é metabolizada no fígado, predominantemente para derivados N4 acetil (≈ 40% da dose) e, em uma menor extensão, por conjugação glicurônídica; seus metabólitos são inativos. SMZ também sofre metabolismo oxidativo (ANVISA, 2015).

Cerca de dois terços da dose de TMP e um quarto da dose SMZ são excretados inalterados na urina. A depuração plasmática total de TMP é igual a sulfametoxazol + trimetoprima – suspensão - 1,9mL/min/kg. A depuração plasmática total de SMZ é igual a 0,32mL/min/kg. Apenas uma pequena parte dos fármacos é eliminada por via fecal (ANVISA, 2015).

O sulfametoxazol + trimetoprima está contraindicado nos casos de lesões graves do parênquima hepático e em pacientes com insuficiência renal grave quando não se pode determinar regularmente a concentração plasmática. Da mesma forma, sulfametoxazol + trimetoprima está contraindicado aos pacientes com história de hipersensibilidade à sulfonamida ou trimetoprima ou a qualquer um dos componentes da formulação. O sulfametoxazol + trimetoprima não deve ser utilizado em combinação com dofetilida (vide item Interações medicamentosas). Este medicamento é contraindicado para uso por prematuros e recém-nascidos durante as primeiras seis semanas de vida. (ANVISA, 2015).

2.6 Farmacodinâmica

O sulfametoxazol + trimetoprima agem sinergicamente pelo bloqueio sequencial de duas enzimas que catalisam estágios sucessivos da biossíntese do ácido fólico no microrganismo. Esse mecanismo habitualmente resulta em atividade bactericida in vitro em concentrações nas quais as substâncias individualmente são apenas bacteriostáticas. Adicionalmente, o sulfametoxazol + trimetoprima é frequentemente eficaz contra organismos que são resistentes a um dos seus dois componentes.

Devido ao seu mecanismo de ação, o risco de resistência bacteriana é minimizado. O efeito antibacteriano de sulfametoxazol + trimetoprima in vitro atinge um amplo espectro de microrganismos patogênicos gram-positivos e gram-negativos, embora a sensibilidade possa depender da área geográfica em que é utilizado. (ANVISA, 2015).

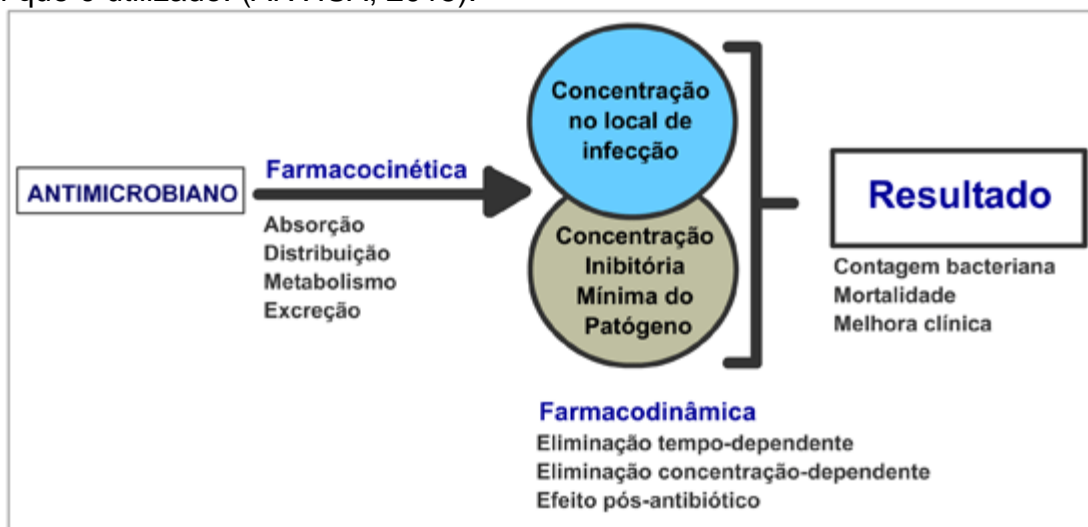


Figura 1. Fatores relacionados à ação dos antimicrobianos.

2.7 Mecanismos de resistência bacteriano

Microrganismos geralmente sensíveis (CIM = concentração inibitória mínima < 80mg/L)*: Equivalente ao SMZ. Cocos: *Branhamella catarrhalis*. Bacilos gram-negativos: *Haemophilus influenzae* (betalactamase positivo, betalactamase negativo), *Haemophilus parainfluenzae*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, outras *Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, outras *Serratia spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, outras *Yersinia spp.*, *Vibrio cholerae*. (ANVISA, 2015)

Outros diversos bacilos gram-negativos: *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas cepacia*, *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei*. Com base em experiência clínica, os seguintes microrganismos devem também ser considerados como sensíveis: *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis carinii*, *Cyclospora cayetanensis*. Microrganismos parcialmente sensíveis (CIM = 80 – 160mg/L)*: * Equivalente ao SMZ. Cocos: *Staphylococcus aureus* (meticilina sensíveis e meticilina resistentes), *Staphylococcus spp.* (coagulase negativo), *Streptococcus pneumoniae* (penicilinas sensíveis, penicilina resistentes) (ANVISA, 2015).

Bacilos gram-negativos: *Haemophilus ducreyi*, *Providencia rettgeri*, outras *Providencia spp.*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (anteriormente denominado *Xanthomonas maltophilia*). Outros diversos bastonetes gram-negativos: *Acinetobacter Iwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (principalmente *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*. Microrganismos resistentes (CIM > 160mg/L)*: * Equivalente ao SMZ. *Mycoplasma spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum* (ANVISA,

2015).

CONCLUSÃO

A associação entre as sulfas com tripetoprim, tem um efeito muito mais vantajoso do que se utilizadas sozinhas, pois administrados isoladamente possuem efeito bacteriostáticos e com uso concomitante bactericidas.

O uso clínico do Sulfametoxazol+trimetoprima é para infecções respiratórias, gastrointestinais e urinárias, sinusite, otite média, prostatite, orquite e epididimite. Infecções por *Nocardia asteróides*, uretrite ou cervicite por *N. gonorrhoeae*, linfogranuloma venéreo e cancróide. Tratamento e profilaxia das infecções por *P. carinii*. Profilaxia da “diarréia do viajante”, de infecções urinárias e de exacerbações de infecções agudas em pacientes com bronquite crônica. Brucelose, infecções do trato biliar, osteomielite aguda e crônica, infecções por *Paracoccidioides brasiliensis*.

A administração é feito por via oral. O sulfametoxazol + trimetoprima está contraindicado nos casos de lesões graves do parênquima hepático e em pacientes com insuficiência renal grave quando não se pode determinar regularmente a concentração plasmática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. **Antimicrobianos Bases Teóricas de Usos Clínicos Disponível em** http://www.anvisa.gov.br/servicosauade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/conceitos.htm . Acesso em 21/05/17

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5220302015&pIdAnexo=2680157 : Acesso em 28/05/2017

CORDEIRO, G.A., ZAMORA, P.P., NAGATA, M. **Determinação de misturas de sulfametoxazol e trimetoprima por espectroscopia eletrônica multivariada.** Revista Química Nova. v.31 n.2 São Paulo, 2008. Disponível em : http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422008000200012&script=sci_abstract&tlng=pt Acesso em 28/05/17

COSTA; Thais Cristina Marques Lima. **Reintrodução de Sulfametoxadol+ Trimetropina em pessoas adultas vivendo com HIB/AIDS com reação adversa a Sulfa.** Disponível em http://bdm.unb.br/bitstream/10483/13298/1/2015_ThaisCristinaMarquesLimaCosta.pdf . Acesso em 20/05/17

GELLER, M *et al.* Alergia a sulfas. **Rev. Alerg. Immunopatol.** v. 31, n. 3 p. 102-107, 2008. Disponível em http://bdm.unb.br/bitstream/10483/13298/1/2015_ThaisCristinaMarquesLimaCosta.pdf. Acesso em em 20/05/17

GOODMAN & GILMAN: **as bases farmacológicas da terapêutica** / Rio de Janeiro> McGraw-Hill Interamericana do Brasil. 2016. Disponível em <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=597885&indexSearch=ID>

HOFF, Rodrigo Barcellos. **Análise de resíduos de sulfonamidas em alimentos por eletroforese capilar e espectrometria de massas.** 2008. 134 f. Dissertação de Mestrado (Biologia Celular e Molecular). Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008. Disponível em <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/15825> Acesso em 28/05/17

MELO, Vivianne Vieira; DUARTE, Izabel de Paula; SOARES, Amanda Queiroz: **Guia de Antimicrobianos.** 1.ed. - Goiânia, 2012. Disponível em https://farmacia.hc.ufg.br/up/734/o/Guia_de_Antimicrobianos_do_HC-UFG.pdf?1409055717 Acesso em 20/05/17

MORGAN, D.J., RAYMOND, K. **Evaluation of slow infusions of cotrimoxazole by using predictive pharmacokinetics. Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 17, n. 2, p. 132-137, 1980. <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/95905/294610.pdf?sequence=1&isAllowed=y> : Acesso em 23/05/17

RANG, HP *et al.* Farmacologia, **Editora Guanabara Koogan S.A.**: Rio de Janeiro, 2011, 578-579. Disponível em http://bdm.unb.br/bitstream/10483/13298/1/2015_ThaisCristinaMarquesLimaCosta.pdf acesso em 20/05/17

SILVA, RM *et al.* **Alterações radiológicas em pacientes com a coinfeção vírus da imunodeficiência humana/tuberculose: relação com a contagem de células TCD4+.** Jornal brasileiro de pneumologia. v.32 ,n. 3, São Paulo, 2007

SPINOSA, Helenice de Souza. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária.** 4ª ed. p.383. ed. Guanabara koogan. Rio de Janeiro, 2006. Disponível em http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/qiEg6TdjMePe768_2013-6-21-11-3-2.pdf. Acesso em 28/05/17

SULFANILAMIDA Simon Cotton <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/sulfanilamide2/sulfanilamideh.htm>. Acesso em 24/05/17