

ASPECTOS TERAPÊUTICOS DOS ANTIBIÓTICOS DA CLASSE DAS QUINOLONAS

Data de aceite: 01/07/2024

Felício de Freitas Netto

Isabelli Alves de Morais
<https://orcid.org/0009-0002-6746-3440>

Natália Claudino de Souza

<http://lattes.cnpq.br/1292045603584911>

Gabriel Massarenti Rodrigues

<http://lattes.cnpq.br/5033257034852447>

Daniel Silvestre Uber Rodrigues

<https://orcid.org/0000-0001-8949-1149>

Rafaela Moreira Hasse

<http://lattes.cnpq.br/3158761192941799>

João Pedro Michelato Passareli

<https://orcid.org/0000-0002-5146-242X>

Bruno Antunes Brogiatto

<https://lattes.cnpq.br/6286867231819272>

Natália Guelfi Brogiatto

<http://lattes.cnpq.br/0764272096467048>

Heloísa Fantucci Pascoal Vieira

<http://lattes.cnpq.br/2725277343347352>

Paulo Gomes Nascimento Prompto

<https://orcid.org/0000-0002-9397-727X>

João Matheus de Lima Ferri

<http://lattes.cnpq.br/9708459546075115>

Tatiana Menezes Garcia Cordeiro

<https://orcid.org/0000-0002-9027-320X>

Fabiana Postiglione Mansani

<http://lattes.cnpq.br/0240004789714970>

Mayara Karoline Hakner

<http://lattes.cnpq.br/5722907676051834>

Luana Antunes Brogiatto

<http://lattes.cnpq.br/4900445147435213>

Crisangela Cristin Consul

<http://lattes.cnpq.br/9694147021229815>

Marcela Sordi

<http://lattes.cnpq.br/9134041063990364>

Isabelli Alves de Morais

<https://orcid.org/0009-0002-6746-3440>

Para compreender-se o mecanismo de ação das fluoroquinolonas, é necessário que se recorde a respeito do processo de replicação do DNA bacteriano. As bactérias possuem enzimas denominadas de topoisomerase II (DNA girase) e topoisomerase IV, cuja função é replicar o material genético. As topoisomerasas, dessa maneira, serão os alvos terapêuticos das fluoroquinolonas.

Como já é de conhecimento da maioria, os filamentos da dupla hélice de DNA devem ser separados, a fim de que o processo replicativo propriamente dito possa acontecer. De modo sucinto, a DNA girase é a proteína responsável pela formação das espirais do material genético, evitando-se que ocorra a separação definitiva desses filamentos, já a topoisomerase IV tem o encargo de separar as moléculas filhas de DNA, representando, pois, a etapa final da replicação do DNA.

As fluoroquinolonas agem inibindo a topoisomerase II, fazendo com que a molécula do DNA bacteriano não se torne biologicamente ativa, mesmo porque esses fármacos ocuparão o interior do microrganismo (MO), deixando as extremidades da dupla hélice do material genético livres. Nessa perspectiva, ocorrerá síntese descontrolada de RNA mensageiro e, por consequência, de proteínas, o que levará à morte celular, possibilitando a conclusão de uma atividade bactericida das quinolonas.

Em suma, a administração dessas drogas acarreta em um material genético desorganizado, com transcrições e traduções desenfreadas, levando à lise do MO. Além disso, estipula-se que a enzima-alvo nos MO gram-positivos seja a topoisomerase IV (mecanismo não muito elucidado), ao contrário do que acontece com as gram-negativas, nas quais as fluoroquinolonas atuam sob a DNA girase.

TOXICIDADE

As topoisomerases II e IV das bactérias são diferentes das suas análogas humanas, de tal forma que para inibir essas enzimas, requer-se uma dose consideravelmente *superior*, quando comparada àquela exigida à inibição da proteína bacteriana.

Além disso, a existência de 4 (quatro) subunidades na topoisomerase da bactéria promove a liberação de quatro complexos de “veneno celular”, isto é, quatro ligações (fármaco + enzimas). Em contrapartida, há apenas 2 (duas) subunidades em sua correspondente humana, gerando aumento da toxicidade para a célula do MO: toxicidade seletiva.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

Os mecanismos de resistência para esses antibióticos tiveram início logo após sua descoberta, a começar pelo uso indiscriminado das quinolonas desde 1962, especialmente, para o combate de bactérias causadoras de infecções do trato urinário. As mutações genéticas nos cromossomos desses MO contribuem fortemente para a redução da sensibilidade aos medicamentos em questão.

Bactérias como *Escherichia coli*, assim como outras gram-negativas alteraram a subunidade A da DNA girase, tornando menor o número de formações dos complexos de “veneno celular”, reduzindo, pois, sua atividade bactericida. Além das mutações, existem

mecanismos embasados na diminuição da permeabilidade do plasmalema a partir da modificação das porinas, logo “menor será a quantidade de droga no interior do MO”. Outros meios encontrados pelos MO, para que se reduza a concentração de medicamento em seu interior foram a resistência pleiotrópica e as bombas de efluxo.

O coco gram-positivo *Staphylococcus aureus* conseguiu promover alterações em sua topoisomerase II, com o intuito de diminuição da sensibilidade do processo de síntese de seu material genético, ou seja, por mais que haja concentração das fluoroquinolonas, esse MO tem a capacidade de reduzir a intensidade da inibição enzimática e, por consequência, das transcrições e traduções errôneas. Admite-se que, cerca de 10 a 30% das cepas de *S. aureus* sejam resistentes ao ciprofloxacino: uma quinolona de 2ª geração.

CLASSIFICAÇÃO

As fluoroquinolonas são divididas em gerações. Porém, essas são baseadas no tempo de surgimento dos fármacos e, não, pelo espectro de ação como acontecia com as cefalosporinas. Assim sendo, pertencer à mesma geração de fluoroquinolonas não significa ter o mesmo espectro, mas sim possuir simultaneidade no desenvolvimento cronológico, como pode ser visto na Tabela 1.

Algumas quinolonas, após comercialização, apresentaram efeitos colaterais indesejados, tais quais surgimento de fototoxicidade ao uso de Lomefloxacino; predisposição à hipoglicemia (gatifloxacino em altas doses), entre outros; de tal modo que esses e outros fármacos foram retirados do comércio. Citam-se ainda: grepafloxacino, esparfloxacino (prolongamento do intervalo QT).

Classificação das quinolonas			
1ª GERAÇÃO	2ª GERAÇÃO	3ª GERAÇÃO	4ª GERAÇÃO
Ácido nalidíxico	Norfloxacino	Levofloxacino	Moxifloxacino
Ácido pipemídico	Ciprofloxacino	Esparfloxacino	Gatifloxacino
Cinoxacino	Lamefloxacino	Grepafloxacino	
Ofloxacino			

Estão realçados em negrito os medicamentos mais utilizados no cotidiano médico.

Tabela 1. Classificação das quinolonas segundo o tempo de desenvolvimento: gerações.

Tabela elaborada pelos autores a partir das referências bibliográficas mencionadas ao final deste material.

REAÇÕES ADVERSAS

As fluoroquinolonas são dotadas de baixa solubilidade em pH neutro, de tal forma que quando há administração, principalmente de ciprofloxacino e norfloxacino, em um meio com tal característica, predispõe-se a situações de cristalúria e nefrotoxicidade.

- Cristalúria;
- Nefrotoxicidade.

As manifestações gastrointestinais podem acometer em torno de 3 a 17% de seus usuários, ressaltando-se que a fluoroquinolona de 2ª geração chamada ciprofloxacino representa a causa mais comum, dentre os antibióticos dessa classe, de colite causada por *Clostridioides difficile*. Por outro lado, cerca de 1 – 11% das pessoas se queixam de cefaleia, vertigem e distúrbios oftalmológicos, tais quais escotomas, diplopia, fotofobia; além de reações de hipersensibilidade cutânea, como exantema, prurido, urticária e reações de fotossensibilidade facial.

Distúrbios do trato gastrointestinal;

- Fotossensibilidade;
- Exantema;
- Prurido;
- Urticária;
- Escotomas;
- Diplopia;
- Fotofobia.

Um efeito adverso curioso ao uso das fluoroquinolonas é a *ruptura do tendão de Aquiles*, que normalmente acontece em pacientes idosos (com mais de 60 anos), usuários de corticosteroides e transplantados. Por fim, não se deve administrar quinolonas em pacientes gestantes, tampouco em crianças.

- Tendinite do calcâneo.

ESPECTRO DE AÇÃO

As fluoroquinolonas são antibióticos muito conhecidos pelo seu amplo espectro de ação e, justamente por esse motivo, é que seu uso deve ser consciente, a fim de que se evite o desenvolvimento de resistência perante as bactérias. Essas drogas são muito ativas contra *Escherichia coli*, aeróbicos e outros gram-negativos, tais quais *Salmonella*, *Shigella*, *Neisseria*, *Haemophilus* e *Campylobacter*, tornando-se possível concluir que esses antimicrobianos são potentes no combate de enterobactérias.

Além disso, pode-se citar *Staphylococcus aureus* não resistentes à metcilina (MSSA). No que tange aos estreptococos, deve-se saber que essas bactérias são as maiores responsáveis pelas infecções de vias aéreas, de tal forma que levofloxacino e moxifloxacino se mostram eficazes no tratamento desse tipo de infecção, principalmente perante o pneumococo. O ciprofloxacino não é muito utilizado – empiricamente – para o tratamento de pneumonias adquiridas na comunidade (PAC), mesmo porque o MO a ser pensado em primeira instância seria o *Streptococcus pneumoniae*, o qual não é sensível a esse fármaco. Contudo, caso o agente etiológico isolado seja *Pseudomonas aeruginosa*, a mencionada quinolona de segunda geração tem eficácia farmacológica comprovada.

As drogas de terceira e quarta geração também são eficientes contra anaeróbios, como *C. difficile* e *B. fragilis*, porém não são fármacos de escolha para essa terapia. Prefere-se, então, o metronidazol.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

As indicações clínicas desses medicamentos são variadas, mas como será visto a seguir, existem algumas ocasiões em destaque, como:

- Infecções do trato urinário;
- Prostatites bacterianas;
- Infecções sexualmente transmissíveis;
- Infecções do trato gastrointestinal;
- Infecções de vias aéreas inferiores;
- Conjuntivites bacterianas.

REFERÊNCIAS

BRUNTON, Laurence L. (Org.). As Bases farmacológicas da terapêutica de *Goodman & Gilman*. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.