

ASPECTOS TERAPÊUTICOS DAS SULFONAMIDAS

Data de aceite: 01/08/2024

Felício de Freitas Netto

<http://lattes.cnpq.br/1671468480841732>

Natália Claudino de Souza

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

Camila Cury Caruso

<https://lattes.cnpq.br/7176023565923943>

Daniel Silvestre Uber Rodrigues

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

Gabriel Massarenti Rodrigues

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

Gabriela Alves Jupen

<http://lattes.cnpq.br/1533144651143232>

Flamarion de Barros Cordeiro

<http://lattes.cnpq.br/6437063142733511>

Tatiana Menezes Garcia Cordeiro

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

Beatriz Menezes Garcia de Barros Cordeiro

<https://orcid.org/0009-0002-3413-6355>

Pedro Henrique Karpinski

<https://orcid.org/0009-0004-0598-9548>

Isabella Piovesan Andreiv

<https://orcid.org/0000-0002-9645-9611>

Luana Antunes Brogiatto

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

Bruno Antunes Brogiatto

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

Jolmar Leonardo Penazzo Machado

<http://lattes.cnpq.br/5196251007389211>

Taynara Eletra Puzi Costa

<http://lattes.cnpq.br/3516606878776589>

Sâmia Bizerril Seleme

<http://lattes.cnpq.br/1049058908706384>

Ana Beatriz Derenusson Nelli Margatto Nunes

<https://lattes.cnpq.br/0281307845776484>

Lohana Gabriele Penazzo Machado

<http://lattes.cnpq.br/3516606878776589>

RESUMO: As sulfonamidas, ou “sulfas”, foram o primeiro grupo de medicamentos utilizado no tratamento de infecções bacterianas. Em 1935, Gerhard Domagk estava utilizando um corante vermelho chamado *prontosil rubrum* em suas pesquisas quando, acidentalmente, esse composto sofreu uma reação anabólica, resultando em duas moléculas. Uma

delas era a sulfonamida, com efeito antibacteriano ativo, e a outra era o triaminobenzeno, farmacologicamente inativo.

PALAVRAS-CHAVE: Antibióticos, sulfonamidas, infecções.

ABSTRACT: Sulfonamides, or "sulfas," were the first group of drugs used to treat bacterial infections. In 1935, Gerhard Domagk was using a red dye called prontosil rubrum in his research when, by accident, this compound underwent an anabolic reaction, resulting in two molecules. One of these molecules was sulfonamide, which had antibacterial properties, while the other was triaminobenzene, which was pharmacologically inactive.

KEYWORDS: Antibiotics, sulfonamides, infections.

Devido ao fato de serem o primeiro agente capaz de destruir as bactérias, as sulfonamidas foram utilizadas de maneira imprudente, o que resultou no rápido aparecimento de resistência bacteriana.

MECANISMO DE AÇÃO

As sulfas são análogas estruturais do ácido para-aminobenzoico (PABA). Elas interrompem uma via metabólica intermediária dos microrganismos, atuando como inibidores competitivos da enzima di-hidropteroato sintetase (DHPS), envolvida na síntese de folato. Em termos simples, a bactéria “morre de fome” por falta de folato.

A síntese do ácido tetra-hidrofólico (folato) envolve a conversão de PABA e di-hidropteridina em ácido di-hidropteroico pela ação da DHPS. O ácido di-hidropteroico, somado ao ácido glutâmico, forma o ácido di-hidrofólico. A enzima di-hidrofolato redutase (DHFR) então converte o ácido di-hidrofólico em ácido tetra-hidrofólico (folato), que é crucial para a síntese de ácidos nucleicos (DNA e RNA) e, conseqüentemente, para a proliferação celular.

Enquanto as bactérias sintetizam folato a partir de precursores como o PABA, os humanos obtêm ácido fólico pela dieta e o convertem em ácido tetra-hidrofólico através da DHFR. Portanto, as sulfonamidas afetam especificamente a DHPS nas bactérias, não a ativação do folato nos humanos. Ao inibir a DHPS, as sulfonamidas impedem a formação de ácido tetra-hidrofólico, interrompendo a proliferação celular bacteriana e a obtenção de energia, sendo, assim, considerados medicamentos bacteriostáticos.

Devido à acentuada resistência bacteriana às sulfonamidas, a associação dessas drogas com outros medicamentos se mostra uma alternativa eficaz para superar essa barreira. O cotrimoxazol (Bactrin®) é uma combinação de sulfametoxazol (SMZ) e trimetoprim (TMP), frequentemente utilizado em alguns casos de infecção do trato urinário (ITU). No entanto, algumas bactérias, como *Enterococcus* sp. e *Pseudomonas aeruginosa*, já apresentam resistência inata a essa combinação.

Diferente do sulfametoxazol, que atua no início da cadeia metabólica do ácido tetra-hidrofólico, o trimetoprim interfere no final dessa cadeia, inibindo a enzima di-hidrofolato redutase (DHFR). O TMP possui maior especificidade pela DHFR bacteriana, o que minimiza os efeitos nocivos sobre a enzima humana, tornando essa combinação de medicamentos uma estratégia eficaz no combate a infecções bacterianas resistentes.

REAÇÕES ADVERSAS

O uso de sulfonamidas pode causar alguns efeitos colaterais, geralmente reversíveis. Os mais comuns incluem:

- **Sintomas neurológicos:** cefaleia, letargia, tontura, *tinnitus*.
- **Sintomas cutâneos e digestivos:** prurido cutâneo, sintomas digestivos.
- **Complicações renais:** nefrose tóxica, cristalúria (especialmente em pacientes hipoalbuminêmicos).
- **Discrasias sanguíneas:** Pacientes com discrasia sanguínea prévia não devem usar cotrimoxazol, pois a redução do ácido tetra-hidrofólico pode desequilibrar a formação de DNA e RNA, reduzindo ainda mais a multiplicação celular.

Um efeito colateral raro e grave é a síndrome de Stevens-Johnson, caracterizada por hipersensibilidade cutânea com erupções, bolhas, manchas arroxeadas ou avermelhadas, podendo incluir sintomas sistêmicos como febre, adinamia, estomatites, fotofobia e odinofagia.

METABOLISMO E EXCREÇÃO

As sulfonamidas são metabolizadas na fração mitocondrial dos hepatócitos ou nas células renais por mecanismos de acetilação, necessitando do metabolismo de fase II para excreção. Esses medicamentos têm solubilidade baixa a razoável em pH urinário alcalino; em pH ácido, sua eliminação é retardada, podendo resultar na precipitação de cristais nos túbulos renais e ureteres (cristalúria), causando obstrução e irritação.

Devido ao risco de cristalúria e outras complicações, pacientes com insuficiência renal não devem usar sulfonamidas isoladas ou em combinação.

SULFONAMIDAS SISTÊMICAS DE AÇÃO CURTA

As sulfonamidas sistêmicas de ação curta são rapidamente absorvidas e excretadas, podendo penetrar no líquido cefalorraquidiano (LCR) e atingir altos níveis de concentração urinária. O tempo de meia-vida desses medicamentos varia de 4 a 7 horas. As principais representantes dessa subclasse são:

- **Sulfacetamida;**
- **Sulfisoxazol;**
- **Sulfametizol,**

Algumas sulfas são conhecidas como trissulfapirimidinas, por possuírem forte ação contra *Toxoplasma gondii*. Essas drogas (sulfacetamida, sulmerazina e sulfametazina) são utilizadas para o tratamento de toxoplasmose, embora tenham fraca ação antibacteriana.

SULFONAMIDAS SISTÊMICAS DE AÇÃO INTERMEDIÁRIA

As sulfonamidas sistêmicas de ação intermediária são absorvidas mais lentamente, com um tempo de meia-vida superior (10 a 12 horas), resultando em uma eliminação mais lenta e manutenção de níveis séricos efetivos. Os principais fármacos dessa classe são:

- Sulfametoxazol (SMZ);
- Sulfadiazina.

SULFONAMIDAS SISTÊMICAS DE AÇÃO PROLONGADA

A principal característica das sulfonamidas sistêmicas de ação prolongada é o tempo de meia-vida longo, em torno de 150 horas, permitindo a administração de apenas um comprimido semanalmente. A principal representante dessa subclasse é a **sulfadoxina**, utilizada em situações extraordinárias, associada à pirimetamina para o tratamento de malária. As desvantagens do uso de fármacos de ação ultra prolongada incluem a diminuição da concentração da droga ativa nas vias urinárias, tornando-os inadequados para o tratamento de ITU, e a lenta excreção devido à elevada lipofilia, o que impede a penetração no LCR devido à ação da glicoproteína P.

SULFONAMIDAS INTESTINAIS

Essas sulfonamidas possuem baixa absorção no trato gastrointestinal, alcançando elevadas concentrações no cólon, onde uma enzima hidrolisa a molécula, liberando a sulfonamida ativa. Isso garante que a ação do medicamento ocorra apenas na luz intestinal, sendo administrado com objetivos de antisepsia intestinal no pré ou pós-operatório de cirurgias intestinais. Os principais fármacos são:

- Ftalilsulfatiazol;
- Sulfassalazina.

SULFONAMIDAS TÓPICAS

As sulfonamidas tópicas são caracterizadas pela modificação do grupamento amino e do grupo sulfamino ligado ao átomo de enxofre, o que impede a absorção sistêmica. Essas sulfas são utilizadas diretamente em mucosas, olhos e pele, podendo tratar queimaduras e auxiliar na cicatrização de feridas. Os principais representantes são:

- Sulfacetamida sódica;
- Sulfadiazina prata 1%;
- Acetato de mafenida.

ESPECTRO DE AÇÃO

As sulfonamidas são eficazes contra uma variedade de microrganismos, incluindo:

- **Bactérias Gram-positivas:** *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*.
- **Bactérias Gram-negativas:** *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*.
- **Protozoários:** *T. gondii*, *P. falciparum*.
- **Outros:** *H. ducreyi*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Nocardia asteroides*.

A resistência bacteriana a essas drogas ocorre por mutações nos genes bacterianos, que transferem informações genéticas através de plasmídeos, alterando a enzima-alvo das sulfas e criando uma via alternativa para a produção de folatos, não catalisada pela DHPS.

INDICAÇÕES

Algumas indicações específicas para o uso de sulfonamidas incluem:

- **Infecção do trato urinário:** SMZ-TMP.
- **Nocardiose:** sulfadiazina + sulfisoxazol.
- **Tracoma:** SMZ-TMP.
- **Toxoplasmose:** trissulfapirimidinas ou sulfadiazina + pirimetamina.
- **Malária:** sulfadoxina + pirimetamina.