

Fluoroquinolonas

Maria da Graça Morais Almeida *, Maria José Machado **

Resumo

As fluoroquinolonas são compostos sintéticos quimicamente relacionados com o ácido nalidíxico. Embora não estando ainda bem esclarecido o mecanismo de acção, pensa-se que actuam inibindo a DNA-girase. São agentes antimicrobianos de largo espectro, possuindo elevada actividade contra Enterobacteriaceas. São activas contra algumas estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphilococcus sp.*, contudo bibliografia recente refere aumento de resistências. Tem actividade reduzida contra *Streptococcus* e anaeróbios. São bem absorvidas por via oral, apresentando uma boa distribuição tecidual, excretando-se preferencialmente por via renal. São fármacos seguros com poucos efeitos secundários, sendo os mais frequentes os gastrointestinais, algumas alterações a nível do S.N.C. e mais raramente reacções de hipersensibilidade. As interacções com alguns medicamentos nomeadamente antiácidos, teofilina e varfarina podem ter algum significado clínico. A biodisponibilidade das fluoroquinolonas permite a sua administração por via oral sem perda de eficácia terapêutica, quando comparadas com administração IV, reduzindo assim substancialmente os custos de tratamento.

Palavras chave: fluoroquinolonas, antimicrobianos, norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacin, pefloxacin.

Abstract

Fluoroquinolones are synthetic compounds, structurally related to nalidixic acid. Its mechanism of action involves inhibition of bacterial DNA-girase. They have a broad spectrum of activity. They are highly active against Enterobacteriaceae and also active against some strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphilococcus sp.*, however recent reports indicate increasing resistance. They have poor activity against streptococci and anaerobes. These agents exhibited excellent oral absorption, good tissue distribution and are ex-

creted primarily by way of the kidney. The incidence of adverse effects to fluoroquinolones appears to be low. The most common are gastrointestinal reactions, followed by central nervous system disorders. Hypersensitivity reactions occur occasionally. Fluoroquinolones interact with a number of other agents, with potential clinical manifestations, such as antacids, theophylline, warfarine. The bioavailability after oral administration allows the use of these agents without loss of efficacy, when compared with IV administration, thus reducing substantially the treatment cost.

Key words: fluoroquinolones, antimicrobials, norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacin, pefloxacin.

Introdução

As fluoroquinolonas (6-fluoro-7-piperazinilquinolonas) são derivados sintéticos quimicamente relacionados com o ác. nalidíxico (fig. 1)¹.

Embora o mecanismo de acção não esteja ainda bem esclarecido, pensa-se que actuam inibindo a DNA-girase, enzima essencial na replicação do DNA^{2,3}.

Actividade Antimicrobiana

São agentes antimicrobianos de largo espectro, muito activos contra os Gram(-), nomeadamente as Enterobacteriaceas e as Pseudonomas, apresentam menor actividade contra os Gram(+): embora activos contra o *Staphilococcus aureus*, a sua actividade em relação aos *Streptococcus* é reduzida. É igualmente limitada a actividade das fluoroquinolonas contra os anaeróbios^{2,4,5}.

Farmacocinética

São bem absorvidas após administração oral, sendo maior a absorção em relação à ofloxacin e à pefloxacin (tabela 1)^{1,6}.

Com excepção da norfloxacin, penetram bem na maioria dos tecidos — pulmão, bexiga, próstata, pús, saliva, ossos e humor aquoso — atingindo concentrações tecidulares superiores às séricas correspondentes^{1,6}.

As baixas concentrações séricas associadas a uma menor actividade antimicrobiana fazem com que a norfloxacin só deva ser utilizada em infecções do tracto urinário.

A penetração no líquido cefalorraquidiano é variável, aumentando em presença de meninges inflamadas. No entanto as concentrações tecidulares são bastante inferiores às concentrações séricas correspondentes^{1,6}.

A semi-vida embora variando entre as diferentes fluoroquinolonas, permite um intervalo de administração de 12 horas ou superior^{1,2,6}.

Sofrem metabolização hepática num grau variável, variando entre a pefloxacin que é extensamente metabolizada, à ofloxacin que é praticamente excretada inalterada na urina.

* Assistente de Farmácia Hospitalar

** Assistente Principal de Farmácia Hospitalar

Serviços Farmacêuticos do Hospital de São José

A eliminação é preferencialmente renal havendo no entanto alguma excreção biliar^{1,2,6}.

Indicações

As fluoroquinolonas têm vindo a ser largamente utilizadas na prática clínica tanto a nível ambulatório como hospitalar. Contudo será necessário ser mais criteriosa a sua utilização^{2,6,7}. As fluoroquinolonas são uma alternativa terapêutica de interesse em diferentes situações clínicas. No entanto só são agentes de primeira escolha em infecções a Shigella, Salmonella spp e Campylobacter jejuni⁸.

Infecções do tracto urinário

Embora bastante eficazes nestas infecções, devem estar reservadas para situações em que estejam envolvidos agentes patogénicos que não respondem à terapêutica convencional, sendo de 1ª escolha em infecções urinárias a Pseudomonas aeruginosa⁸. São agentes de interesse nas prostatites devido à boa penetração no líquido prostático mas serão necessários mais estudos para avaliar da sua eficácia^{1,6,9}.

Doenças sexualmente transmitidas

Todas as fluoroquinolonas podem ser uma alternativa ao ceftriaxone no tratamento de infecções a N. gonorrhoea (ex. alergia aos beta-lactâmicos)⁸. No que diz respeito às infecções a C. trachomatis a ofloxacina parece ser, dentro deste grupo, a mais activa, constituindo uma alternativa à tetraciclina ou à eritromicina. Uma vez que nas infecções gonocócicas a Chlamydia está frequentemente presente, se a alternativa terapêutica considerada for uma fluoroquinolona, esta será preferencialmente a ofloxacina^{2,6,10}. A ciprofloxacina tem um papel importante no tratamento do cancroide, mas igualmente como agente de segunda escolha^{6,8}.

Infecções respiratórias

As fluoroquinolonas não são fármacos de escolha em pneumonias adquiridas na comunidade em que o

S. pneumoniae é ainda o agente causal mais comum^{6,11}.

Não devem ser usadas em pneumonias de aspiração uma vez que têm actividade limitada contra os anaeróbios^{2,6}.

Podem constituir uma alternativa terapêutica em infecções a Gram(-) do tracto respiratório baixo. No entanto têm sido referidos alguns insucessos terapêuticos em infecções a Pseudomonas aeruginosa, nomeadamente em relação à ciprofloxacina que é dentro destes antimicrobianos o mais activo contra este microorganismo^{2,6,12}.

Têm sido usadas em terapêutica oral (normalmente em terapêutica combinada) na pneumonia associada à fibrose quística. No entanto o aparecimento de resistências, nomeadamente em relação à Pseudomonas, vem questionar o uso destes fármacos nesta situação, uma vez que estamos perante um tratamento prolongado^{1,2,6,13}.

Devido às altas concentrações que se obtêm no citosol dos fagocitos, as fluoroquinolonas podem ter algum interesse nas infecções intracelulares, e dentro destas, no campo das infecções respiratórias elas podem ser úteis nas situações mais graves de pneumonia a Legionella. Podem nestes casos ser usadas em combinação com a eritromicina ou em situações em que a associação eritromicina mais rifampicina esteja contra-indicada^{2,6,14,15}.

A ofloxacina e a ciprofloxacina poderão no futuro vir a ser importantes no tratamento de infecções a Mycobacterium especialmente em relação a estirpes multiresistentes (sempre em associação)^{6,15}.

A ciprofloxacina em associação com a claritromicina é referida como agente de 1ª escolha no tratamento das infecções a Mycobacterium avium complex⁸.

Infecções do tracto gastro-intestinal

O elevado grau de actividade contra as Enterobactérias e as elevadas concentrações obtidas no lúmen intestinal, associadas a um tempo de semi-vida de eliminação longo, fazem das fluoroquinolonas, fármacos importantes no tratamento de infecções bacterianas entéricas.

São fármacos de escolha em diarreias a Shigella, Salmonella spp. e Campylobacter jejuni^{2,6,8,16}.

Figura 1

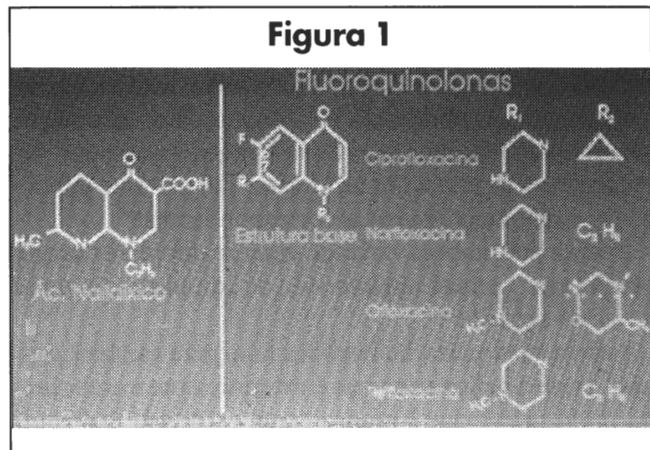


Tabela 1

	Farmacocinética - Dose (mg)			
	CIP	NOR	OFL	PEF
	200 IV 500 oral	400 oral	200 IV 400 oral	400 IV 400 oral
Biodisponibilidade %	60-80%	35-45%	85-95%	90-100%
Vd (L)	165-527	>100	86-102	110-124
t 1/2 (h)	3-6	3-7	5-7	6-14
Ligação a prot. (%)	20-35	14	25	20-30
Eliminação:				
- renal (%)	60-75	30-45	25-30	75-82
- fecal (%)	7	17-30	28	7

Não é geralmente recomendada a terapêutica empírica da diarreia aguda. No entanto nas diarreias infecciosas as fluoroquinolonas poderão ser eficazes atendendo a que estão frequentemente envolvidas Enterobacteriaceas. Contudo é necessário pesar o risco/benefício devido ao aumento de resistências que se tem vindo a verificar em relação ao *Campylobacter jejuni*¹⁶⁻¹⁷. A supressão selectiva das fluoroquinolonas na flora intestinal, associada ao facto de serem ainda relativamente reduzidas as resistências às Enterobacteriaceas, leva a questionar sobre o papel destes agentes antimicrobianos na profilaxia da infecção a Gram(-) em doentes granulocitopénicos. Os resultados remetem-nos mais uma vez para um binómio: se por um lado efectivamente parecem prevenir as infecções por Gram(-), por outro parecem aumentar as resistências aos Gram(+) tornando os doentes mais susceptíveis a estes microorganismos¹⁶⁻¹⁸. O grau de emergência de resistências ao longo do tempo irá definir qual o lugar das fluoroquinolonas nesta situação.

Infecções dos tecidos moles

Não são de primeira escolha e a sua eficácia nestas situações depende do agente casual.

Os Streptococcus, bem como os anaeróbios frequentemente envolvidos, são pouco sensíveis sendo mais facilmente tratados com outros agentes mais específicos. Nas infecções a Gram(-), por exemplo em feridas cirúrgicas, em que frequentemente estão envolvidas Enterobacteriaceas, as fluoroquinolonas podem ser de interesse, uma vez que para além da boa actividade face a estas bactérias, permitem uma administração por via oral. Em relação a infecções por Staphylococcus, também bastante frequentes, embora haja actividade contra este microorganismo, as resistências vão aumentando^{1,2,6}.

Infecções dos ossos e articulações

Tal como acontece na maioria das situações atrás referidas as fluoroquinolonas não são de primeira escolha.

Como têm boa penetração no osso, são fármacos de interesse em osteomielites por Enterobacteriaceas. À semelhança do referido em relação aos tecidos moles, podem ser uma alternativa nas infecções a Staphylococcus, especialmente por permitirem uma administração oral com eficácia terapêutica semelhante à obtida após administração endovenosa, o que é importante nestas situações que requerem tratamento prolongado. No entanto há que reflectir no aparecimento de resistências desenvolvidas mesmo durante o tratamento^{1,2,6}.

Infecções do S.N.C.

Estes agentes antimicrobianos não são indicados nas infecções do S.N.C. por dois motivos:

- A concentração obtida nos tecidos é variável, sendo sempre mais baixa que a concentração sérica correspondente.

- Têm actividade limitada contra alguns agentes patogénicos potencialmente envolvidos: Streptococcus (importantes nas meningites) e anaeróbicos (importantes nos abscessos cerebrais)^{2,6}.

Profilaxia em cirurgia

À semelhança do que acontece com outros antimicrobianos de largo espectro, as fluoroquinolonas não devem ser usadas em profilaxia cirúrgica devido à possibilidade de colonização do doente e/ou risco aumentado de aparecimento de reinfeção com bactérias resistentes^{6,19}.

Efeitos secundários

São fármacos normalmente seguros e em geral bem tolerados.

Os efeitos secundários mais comuns são os gastro-intestinais, (náuseas e vómitos) e a nível do S.N.C. (vertigens e cefaleias). Têm sido ainda descritos alguns casos de convulsões em doentes idosos e/ou com história prévia de epilepsia ou com outras lesões do S.N.C.

Outros efeitos secundários, embora mais raros, são as reacções de hipersensibilidade ("rash",

Tabela 2

Interações

Medicamento	Fluoroquinolona	Efeito	Recomendações
Anticoagulantes (Warfarina, Acenocumarol, Fenitoina, etc.)	Nalidixico, Ofloxacina, Flóxacina	Absorção + (químicas)	Administrar 2 a 4h após quinolona
Teofilina	Ciprofloxacina, Ofloxacina, Flóxacina	Cósm. sérias teofilina ↑. Ajuste de dose metabólico hep. de Teo.	Monitorizar conc. sérica teofilina
Varfarina	Nalidixico, Ofloxacina, Flóxacina	T.P. ↑	Monitorizar T.P.
AINE	Risco documentado	Monitorizar T.P. em S.N.C. Não convulsões ↑	Evitar uso simultâneo em doentes com história de convulsões

T dose usual - sem ajustado clínico

Tabela 3

Posologia

Fluoroquinolona	Adulto	Função renal diminuída
Nalidixico	PO 250-500 mg 12/12h	Clcr 3-30 PO 400mg/dia
Ciprofloxacina	PO 250-750 mg 12/24h IV 200-400mg 12/12h	Clcr 30-40 PO 250-500mg 12/12h Clcr 10-30 PO 250mg 12/12h Clcr 3-30 PO 250mg 12/12h
Ofloxacina	PO a 4h 250-400mg 12/12h	Clcr 30-40 Dose usual Clcr 10-30 Dose usual
Flóxacina	PO a 4h 250-400mg 12/12h	Clcr 30-40 Dose usual

PO = por via oral; IV = intravenosa; Clcr = creatinina

fotossensibilidade e reacções anafilácticas), alterações hepáticas, hematológicas, renais e cardiovasculares.

Têm sido referidas lesões a nível das cartilagens articulares, pelo que estes fármacos estão contra-indicados em crianças, grávidas e mulheres a amamentar^{2,5,6,20}

Interações

Está perfeitamente documentado que as fluoroquinolonas podem interagir com outros fármacos importantes na prática clínica (tabela 2).

Os antiácidos e outros fármacos contendo iões divalentes diminuem substancialmente a absorção das fluoroquinolonas, provavelmente pela formação de quelatos, pelo que devem ser administradas 2 a 4 horas após a administração da fluoroquinolona.

Uma das interações de maior significado clínico verifica-se com a teofilina, possivelmente por inibição do seu metabolismo a nível do citocromo P450, resultando num aumento das concentrações séricas da teofilina, sendo necessário fazer a sua monitorização e ajustamento de dose. No entanto, esta interacção não se verifica com a ofloxacina nas doses normais pelo facto de ser a única fluoroquinolona que praticamente não sofre metabolização hepática. Sendo necessário a administração simultânea de teofilina e de uma fluoroquinolona, a ofloxacina será a de escolha.

Outra interacção marcada verifica-se com a varfarina, havendo um aumento do tempo de protrombina, não estando ainda bem esclarecido o mecanismo. Provavelmente será por competição para o sítio de ligação à albumina ou por diminuição do metabolismo hepático da varfarina. Outra interacção embora ainda pouco documentada verifica-se com os anti-inflama-

tórios não esteróides, aumentando o risco de potencialização dos efeitos secundários a nível do S.N.C. e consequentemente o risco de convulsões^{2,6,21}.

Dose e administração

Na tabela 3 estão descritas as posologias usuais no adulto.

Na insuficiência renal é necessário fazer ajustamento da dose para todas as fluoroquinolonas com excepção da perfloxacina, que sofrendo uma extensa metabolização hepática só necessita de redução de dose na insuficiência hepática grave^{2,4}.

Todas as fluoroquinolonas podem ser administradas por via oral e endovenosa, exceptuando-se a norfloxacin que apenas é administrada oralmente.

A biodisponibilidade destes fármacos permite que a sua administração por via oral sem perda da eficácia terapêutica, tornando esta via a de eleição^{2,4,5,6}.

Conclusões

As fluoroquinolonas são fármacos seguros, constituindo uma boa alternativa terapêutica em várias situações clínicas, essencialmente porque possibilitam uma administração oral com igual eficácia à da administração endovenosa.

Tal como acontece em relação a todos os agentes antimicrobianos, a opção terapêutica deve ser ponderada tendo em atenção:

- a relação benefício/risco, nomeadamente no que diz respeito ao aparecimento de resistências que tem aumentado significativamente com o seu custo tão alargado.
- a relação custo/benefício particularmente em terapêutica endovenosa.

Bibliografia

1. Paton JH, Reekes DS. Fluoroquinolones antibiotics microbiology: pharmacokinetics and clinical use. *Drugs* 1988; 36:193-228.
2. AHFS. Drug Information 94 American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda 1994: 467-504.
3. Hooper DC. Quinolone mode of action. New aspects. *Drugs* 1993; 45: Suppl (3): S8-S14.
4. Knoben JE. Handbook of Clinical Drug Data. 7th ed Illinois: Hamilton, 1993: 400-403.
5. British National Formulary, nº 27. The British Medical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain. The Royal Pharmaceutical Press, London, March 1994: 237-239.
6. Rosenstiel N, Adam D. Quinolone antibacterials: an update of their pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1994; 47: 872-901.
7. Wenzel RP. Prevention and control of nosocomial infections. 2th ed.. Baltimore, 1993: 415.
8. Anónimo. *Med Lett Drugs Ther.* 1994; 36:59.
9. Bailey RR. Management of lower urinary tract infections. *Drugs* 1993; 45: Suppl (3): S139-S144.
10. Ridgway G. Quinolones in sexually transmitted diseases. *Drugs* 1993; 45: Suppl (3): S134-38.
11. Official statement. Intravenous ciprofloxacin: a position statement by the society of infectious diseases pharmacists. *The Annals of Pharmacotherapy* 1993; 27:362-364.
12. Carbon C. Quinolones in the treatment of lower respiratory tract infections in adult patients. *Drugs* 1993; 45: Suppl (3): S91-S97.
13. Horby N, Pederson SS, Jensen T, Valerino NH, Koch C. Fluoroquinolones in treatment of cystic fibrosis. *Drugs* 1993; 45: Suppl (3): 98-101.
14. Butts JD. Intracellular concentrations of antibacterial agents and related clinical implications. *Clin Pharmacokinetics* 1994; 27: 63-84.
15. Pechère JC. Quinolones in intracelular infections. *Drugs* 1993; 45: Suppl (3): S29-S36.
16. Korten V, Murray BE. Impact of the fluoroquinolones on gastrointestinal flora. *Drugs* 1993; 45: Suppl (3): S125-S133.
17. Akalin HE. Quinolones in the treatment of acute bacterial diarrhoeal diseases. *Drugs* 1993; 45: Suppl (3): S114-S118.
18. Maschmeyer G. Use of the quinolones for the prophylaxis and therapy of infections in immunocompromised hosts. *Drugs* 1993; 45: Suppl (3): S73-S80.
19. Dellamonica P, Bernard E. Fluoroquinolones and surgical prophylaxis. *Drugs* 1993; 45: Suppl (3): S102-S113.
20. Paton J. Adverse reactions to the fluoroquinolones. *Adv Drug Reaction Bull* 1992; 153: 575-578.
21. Paton J. Clinical features and management of adverse effects of quinolone antibacterials. *Drug Safety* 199; 6: 8-27