



Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Universidade de São Paulo

Programa de Educação Médica Continuada

# Antibioticoterapia

## Quinolonas



Prof. Dr. Valdes Roberto Bollela

# Quinolonas

- Ácido Nalidíxico - identificado em 1962
  - Subproduto da síntese da cloroquina.
- Década de 1980 → adição dos radicais “fluorados”
  - Fluoroquinolonas → maior potência e espectro mais amplo de ação (Gram + e Micobactérias)
  - melhora significativa na absorção pela VO (aumentando a biodisponibilidade)
  - Melhor capacidade de penetração celular
  - Disponibilidade para administração EV
  - Aumento da meia-vida.

# Mecanismos de Ação e Resistencia

- Mecanismos de Ação:
  - Inibem a DNA girase (Gram -) e a Topoisomerase IV (Gram +)
  - Ação Bactericida
- Mecanismos de Resistencia:
  - Mutação cromossômica nos genes que são responsáveis pelas enzimas alvo (DNA girase e topoisomerase IV)
  - Bomba de efluxo
  - Modificação nos canais de porina da membrana externa

# Propriedades Farmacológicas

- Farmacocinética:
  - Boa absorção pelo TGI superior
  - Efeito bactericida é concentração-dependente
  - **Níveis séricos:** VO = EV
  - **Pico sérico:** 1 a 3 horas após adm.
  - **Meia-vida:** 1.5 a 16hs (uso de 12 a 24hs)
- Farmacodinâmica:
  - fezes, bile, pulmão, neutrófilos e macrófagos - ↑↑↑ [ATB] séricas
  - Saliva, ossos, e líquido - ↓↓↓ [ATB] séricas

# Efeitos Adversos

- Náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal
  - colite pseudomembranosa é rara
- Reações cutâneas
- Hipersensibilidade – incomum
- Elevação de transaminases – eventual
- **SNC: cefaléia, insônia, alterações do humor.**
- Alucinações, delirium e convulsão.

# Efeitos Adversos

- Prolongamento do intervalo QT, (*Torsades de pointes*) – Sparafloxacino\*
- Hipo/ Hiperglicemia –Gatifloxacino \*
- Artralgias
- Tendinites, ruptura de tendões
  - principalmente em idosos, uso de corticoide e Tx

# Interações Medicamentosas

- Varfarin; Teofilina
- Quelantes (alumínio, magnésio, cálcio, ferro, zinco)
  - ↓ diminui absorção e biodisponibilidade da droga – presentes em suplementos nutricionais e polivitamínicos;
- A ação abolida com drogas que:
  - Inibem a síntese proteica (cloranfenicol)
  - Inibem o RNA-mensageiro (rifampicina).

# Quinolonas - Segurança

- Risco na gravidez:
  - **Categoria A:** sem risco documentado
  - **Categoria B:** estudos animais (com risco) porém sem evidência de risco em humanos
  - **Categoria C: Toxicidade animal, estudos em humano inadequados. Benefício pode justificar o risco**
  - **Categoria D-** evidência de risco em humanos, benefícios devem ser criteriosamente considerados
  - **Categoria X-** anormalidades fetais em humanos, risco maior que benefício



# Quinolonas - Segurança

- Aleitamento materno:
  - Quinolonas podem ser excretadas no leite
  - Devem **ser evitadas nas nutrizes**
- Crianças:
  - Artropatia em animais imaturos
  - **Não usar em crianças até 18 anos**
  - Ruptura de tendão de Aquiles

# Quinolonas

## 1ª Geração:

- **Ácido Nalidíxico, Ácido pipemídico, Cinoxacino**

## 2ª Geração:

- **Norfloxacino, Lomefloxacino**
- Pefloxacino, **Ofloxacino, Ciprofloxacino,**

## 3ª Geração:

- **Levofloxacino, Sparfloxacino, Moxifloxacino, Gatifloxacino**

## 4ª Geração:

- Gemifloxacino, **Trovafloxacino, Clinafloxacino, Sitafloxacino,**  
Garenoxacina

# Quinolonas – Geração 1

- *Ácido Nalidíxico*
- *Ácido pipemídico*
- *Cinoxacino*

# Quinolonas – Geração 1

- Ácidos nalidíxico e Ácido pipemídico
  - Espectro de ação:
    - Gram (-) (Enterobacterias)
- Indicação:
  - Infecção urinária baixa.

Pouco empregado pelo desenvolvimento de resistência durante tratamento.

# Quinolonas – Geração 1

## Dosagem e segurança:

- Ácido nalidíxico:
  - DOSE HABITUAL:.2-4g/dia (6/6h)
  - GESTAÇÃO: C
  - INSUFICIÊNCIA RENAL: **ajuste necessário**
  - INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: **ajuste necessário**

# Quinolonas – Geração 2

- *Norfloxacino*
- *Pefloxacino*
- *Ofloxacino*
- *Ciprofloxacino*
- *Lomefloxacino*

# Quinolonas – Geração 2

- Norfloxacino
  - Espectro de ação:
    - Enterobactérias (sem ação *P.aeruginosa* )
- Indicação:
  - Cistites
  - Profilaxia: PBE

# Quinolonas – Geração 2

## Ciprofloxacino

- Espectro de ação:
  - Gram negativos + *P. aeruginosa*
  - Gram positivos: *S. aureus*
  - Boa ação contra Clamídias e Micoplasmas
  - Boa ação contra micobactérias
- Não indicado:
  - Pouca ação contra *S. pneumoniae*
  - Não tem ação contra Anaeróbios



# Quinolonas – Geração 2

## Ciprofloxacino: Indicações

- Pielonefrite
- Prostatite
- Diarréias infecciosas;
- Otite externa maligna;
- Pulmão:
  - DPOC terminal
  - Fibrose cística
  - Bronquiectasia
- Profilaxia:
  - Doença Meningocócica (2º escolha);
  - Neutropênicos

## Ofloxacino:

- Inferior cipro *P. aeruginosa*
- Superior em Micobactérias

# Quinolonas – Geração 2

## Dosagem e segurança:

- Norfloxacinina:
  - DOSE HABITUAL: 800mg/dia (12/12h)
  - INSUFICIÊNCIA RENAL: **ajuste necessário**
  - INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: **ajuste necessário**
- Ciprofloxacina:
  - DOSE: 500-1500mg/d (12/12h) (VO)  $\leftrightarrow$  400-1600 mg/dia (12h ou 8h) (EV)
  - INSUFICIÊNCIA RENAL: **ajuste necessário**
  - INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: **ajuste necessário**
- Ofloxacina:
  - DOSE HABITUAL: 400-800mg/dia (12/12h) (VO/EV)
  - INSUFICIÊNCIA RENAL: **ajuste necessário**
  - INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: **ajuste necessário**

# Quinolonas – Geração 3

# Quinolonas – Geração 3

## **Levofloxacin / Moxifloxacin / Sparafloxacin/Gatifloxacin**

- Maior cobertura contra Gram + e micobactérias.
- Quinolonas respiratórias
  - *S. pneumoniae*

## **Farmacocinética:**

- Melhor absorção oral
- Distribuição tecidual em concentrações  $>$  ou  $=$  à concentração sérica
- Meia vida longa (dose única diária)
- Menor interação medicamentosa

# Quinolonas – Geração 3

- **Indicações Terapêuticas:**
  - **Infecções do trato Respiratório inferior e superior**
  - Infecções de pele e tecidos moles
  - DSTs
  - ITUs
  - Infecções Entéricas
  - Infecções intrabdominais
  - Infecções Ostearticulares
  - Micobactérias (TB XDR → moxifloxacina)

# Quinolonas – Geração 3

## Dosagem e Segurança:

- Levofloxacinaxina
  - DOSE HABITUAL: 500 mg/dia em dose única
  - INSUFICIÊNCIA RENAL: **ajuste necessário**
  - INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: **ajuste necessário**
- Moxifloxacinaxina:
  - DOSE HABITUAL: 400 mg/dia em dose única EV ou VO
  - INSUFICIÊNCIA RENAL: **ajuste necessário**
  - INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: **ajuste necessário**

# Quinolonas – Geração 4

# Quinolonas – Geração 4

- **Gemifloxacino**

- Mantém ação contra Gram +
- Mantém ação contra Gram –
- Amplia ação contra anaeróbios

- Anaeróbio intestinal: *Bacteroides fragilis*

- Posologia - Gemofloxacina:

- 320 mg/dia (dose única)





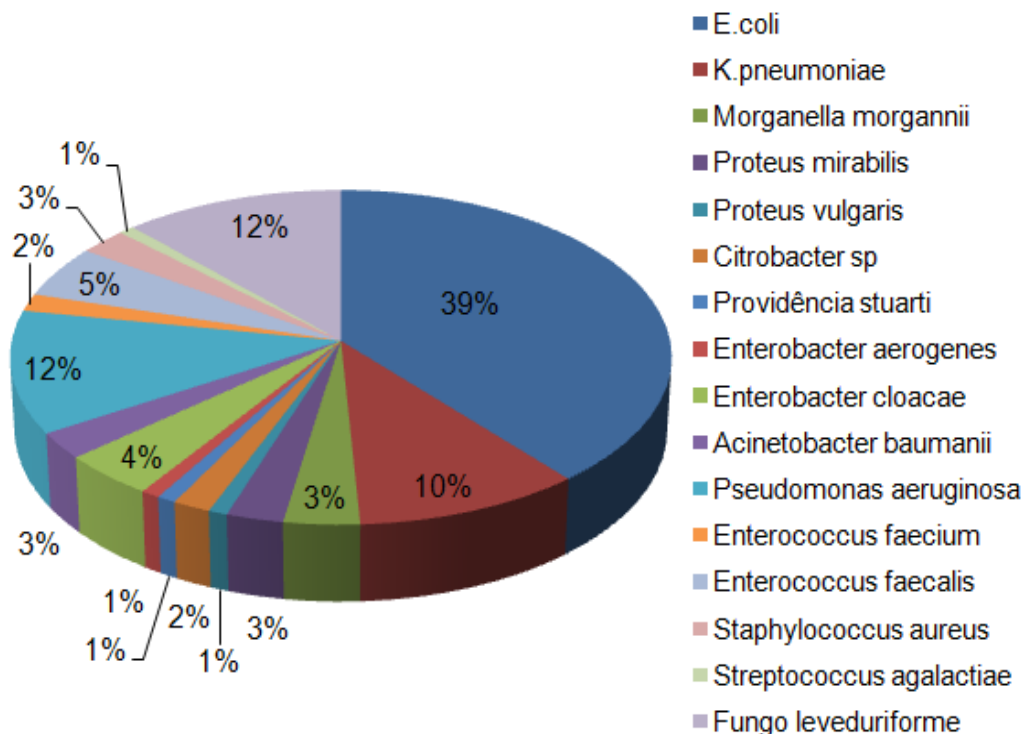
# Síntese Quinolonas

- 1ª Geração: evitar o uso, exceto em cistite não complicada
- 2ª Geração: Evitar uso contra *S. pneumoniae*
- 2ª, 3ª e 4ª gerações:
  - Igual potência contra Gram –
- Ofloxacina/Levofloxacina: Micobactérias e TBMDR
- 4ª Geração:
  - Maior potencia contra Gram + e anaerobios
- Ciprofloxacino:
  - Melhor ação anti-pseudomonas

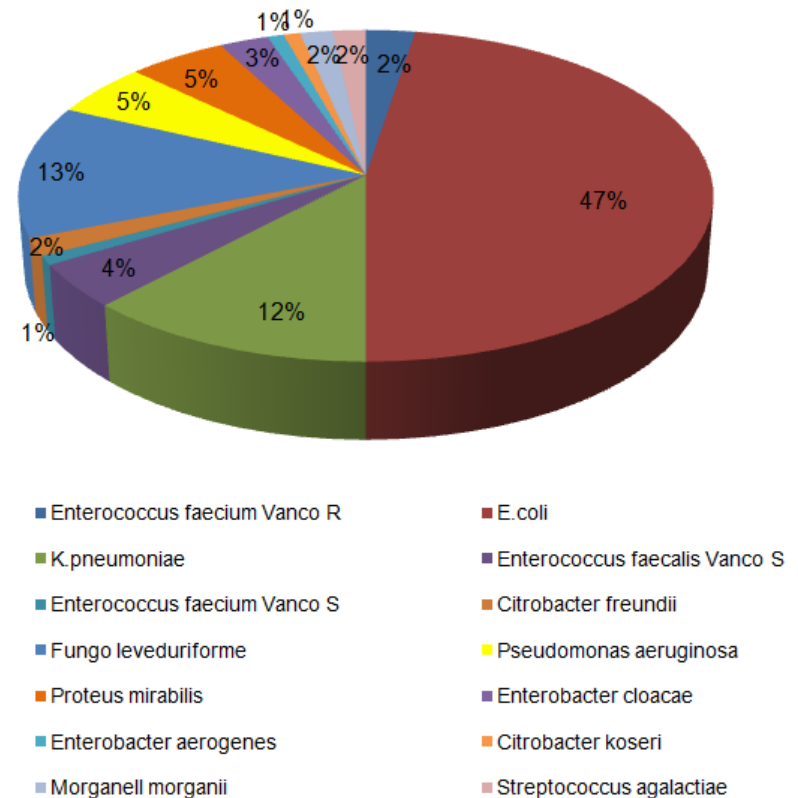
## AGENTES ETIOLÓGICOS

- *Escherichia coli* é responsável por 70% das infecções comunitárias e até 50% das hospitalares <sup>1</sup>;

HE 2009



HE 2010





# Desafios para o manejo da Infecção do Trato Urinário

## AGENTES ETIOLÓGICOS

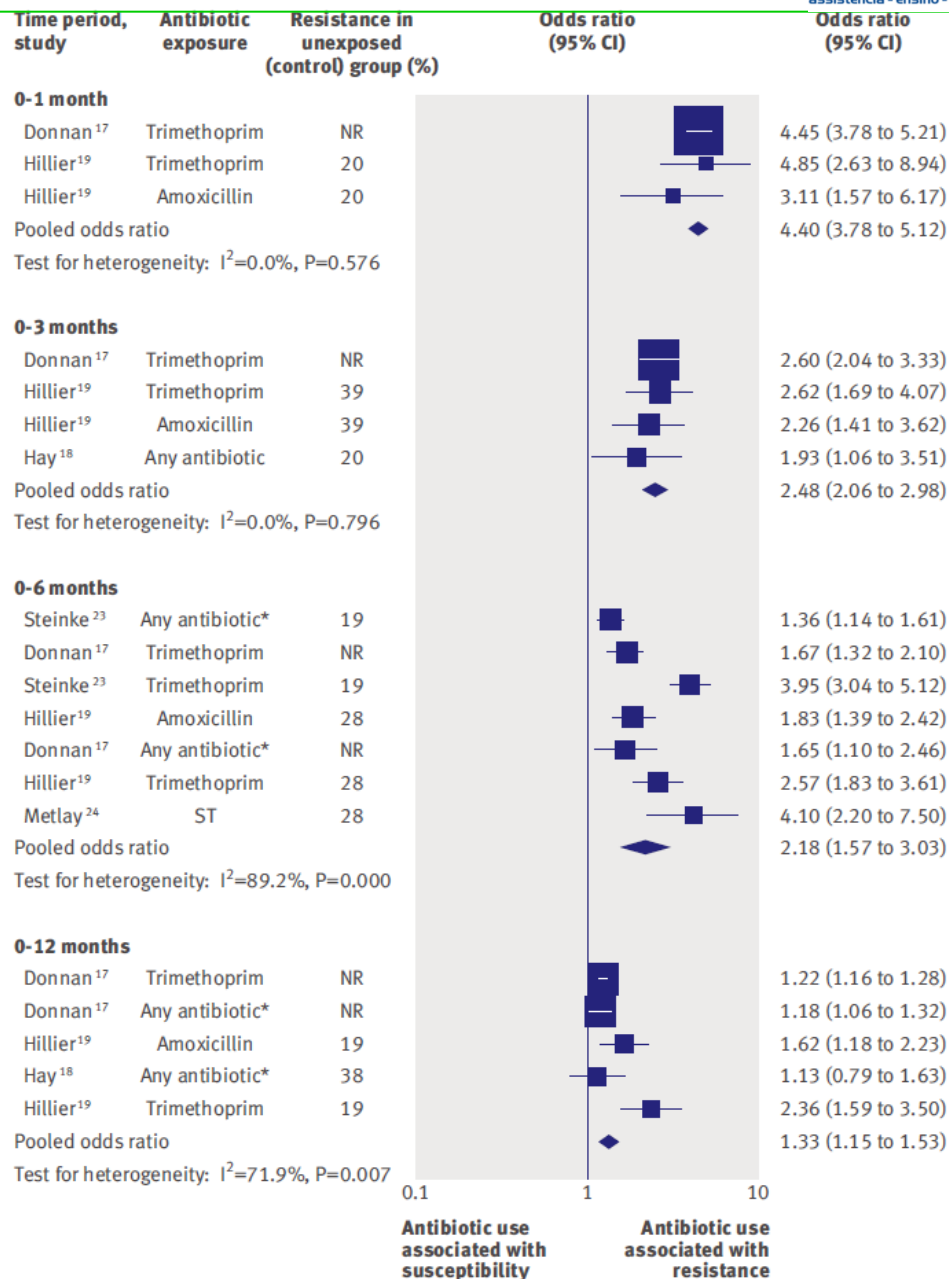
*Escherichia coli* no HE

2010 -> 34% de R a quinolona

2011 -> 31% de R

Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis

BMJ 2010;340:c2096



# Pneumonia Comunidade

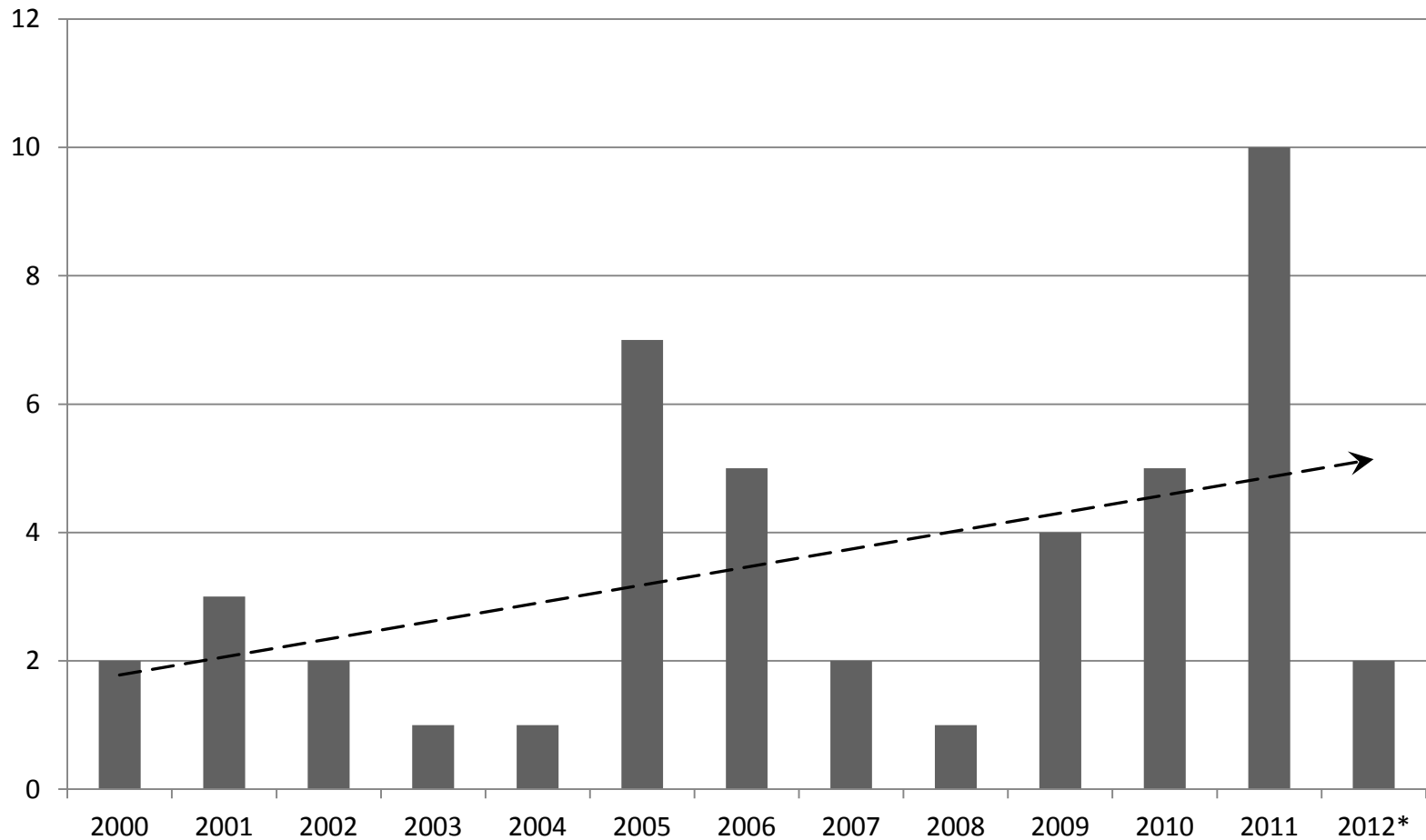
- PAC
  - Ambulatorial (quadros leves)
    - *Streptococcus pneumoniae*
    - *Mycoplasma pneumoniae*
    - *Chlamydia pneumoniae*
    - Vírus respiratórios
    - *Haemophilus influenzae*



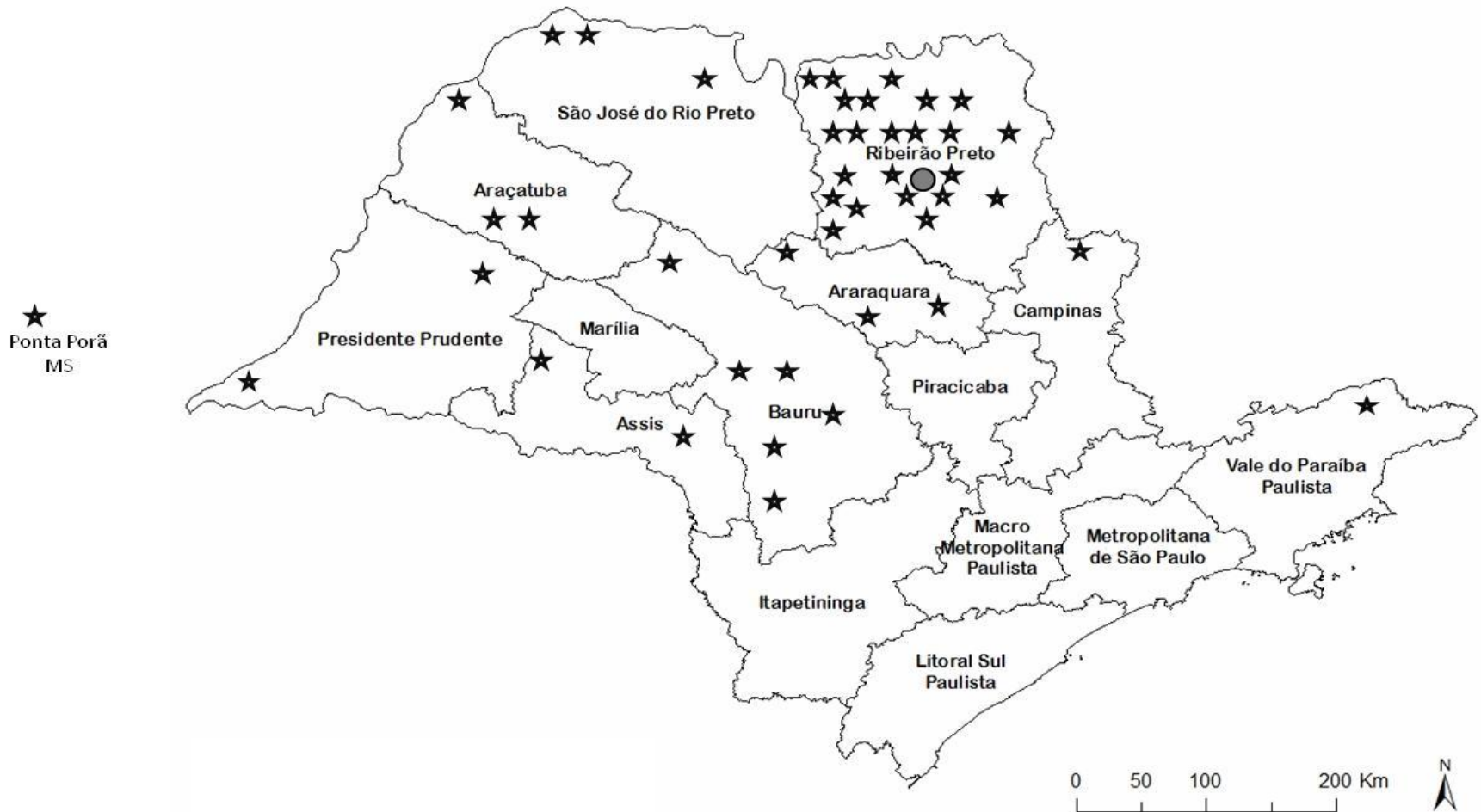
# Tuberculose MDR e XDR

- Tratamento TB MDR depende das quinolonas
  - SEOZT
- XDR – poderia ter algum benefício com uso Moxifloxacina
  - Resistencia a:
    - RMP
    - INH
    - Quinolona (Levo/Ofloxa)
    - Amicacina, Kanamicina, Capreomicina

# TB MDR – NE e NO Estado São Paulo



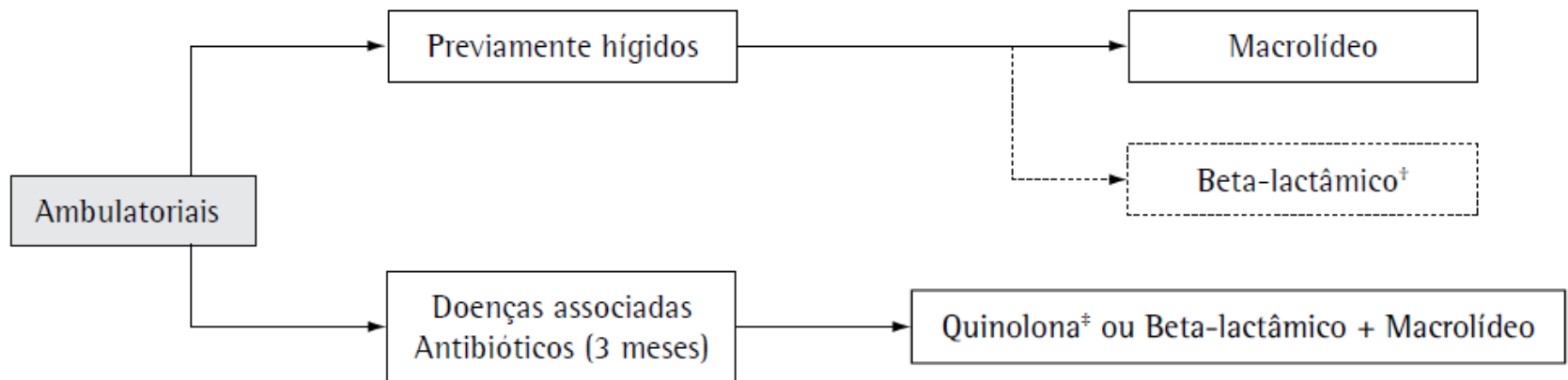
# TB MDR – NE e NO Estado São Paulo



# Casos Clínicos



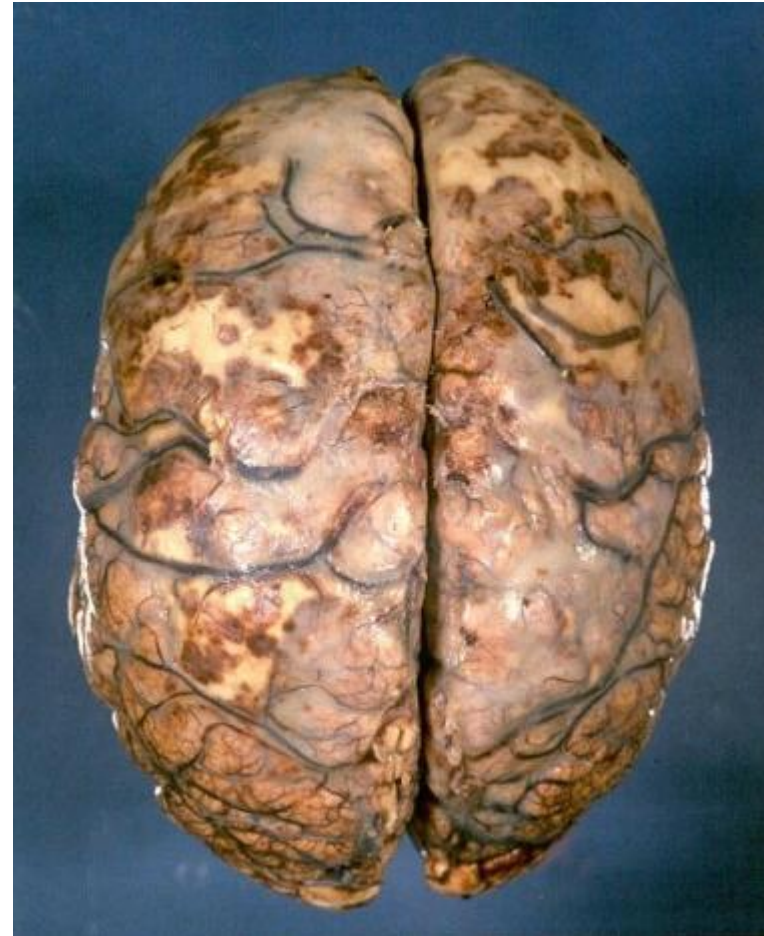
# Tratamento



- Macrolídeos: Azitromicina (3 a 4 d); claritromicina (7 d)
- Beta lactâmico: Amoxicilina (7 dias)
- Quinolona: levofloxacina; moxifloxacina (7 dias)

# Meningite Bacteriana Aguda

- Principais agentes
  - *S. Pneumoniae*
  - *N. meningitidis*
  - *H. Influenzae b*
  - *L. monocytogenes*
  - *S. aureus*
  - *S. agalactiae*



# Caso Clínico: infecção de pele e TSC

- Trauma perna em casa há 10 dias, seguido de dor, vermelhidão e edema na perna.
- Qual o diagnóstico?
  - Celulite MIE pós traumática
  - Etiologia?
- Qual a melhor droga?



# Dúvidas?



Obrigado