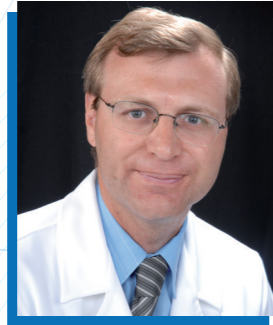


A diferença farmacológica entre as fluoroquinolonas e implicação clínica

Clóvis Arns da Cunha
James Albiero



DR. CLÓVIS ARNS DA CUNHA
CRM: 11234-PR

Professor de Infectologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR)

Chefe do Serviço de Infectologia do Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba - PR

Especialização (*Clinical Fellow*) em Infectologia pela Universidade de Minnesota, EUA



JAMES ALBIERO
CRF: 94855

Farmacêutico clínico, consultor da Albiero & Meyer Serviços de Farmácia Clínica Ltda, graduado em farmácia, especialista, mestre e doutorando em sinergismo de antimicrobianos e posologias contra bactérias multirresistentes. Possui estágio em PK/PD no hospital da *University of Southern California*, larga experiência em farmácia clínica e no uso de antimicrobianos em pacientes críticos, além de realizar palestras, cursos e publicar sobre os assuntos citados (<http://lattes.cnpqbr/7523862406739008>)

De acordo com recomendações da agência reguladora americana FDA (Food and Drug Administration), deve-se evitar o uso de antibiótico da classe das fluoroquinolonas para o tratamento de infecções simples e não complicadas, como cistite não complicada, sinusite bacteriana aguda não complicada e exacerbação da DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) não complicada, quando houver outras opções terapêuticas igualmente eficazes, porque alguns pacientes podem apresentar confusão mental, disglucemia ou alterações em tendões, entre outros possíveis efeitos colaterais.²²

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade do autor e não refletem, necessariamente, a opinião da Eurofarma Laboratórios S.A. Proibida a reprodução total ou parcial deste material, por qualquer meio ou sistema, sem prévio consentimento da Eurofarma. Todos os direitos reservados à:

Eurofarma Laboratórios S.A.

Avenida Vereador José Diniz, 3.465
CEP 04603-003 - São Paulo/SP | E-mail: ame@eurofarma.com.br - Telefone: 0800 701 2263

As fluoroquinolonas "respiratórias" levofloxacino e moxifloxacino, classificadas de 3ª e 4ª geração, respectivamente, apresentam características farmacológicas gerais muito favoráveis, como propiciar formulações oral e intravenosa, alta biodisponibilidade oral, grande volume de distribuição com concentrações efetivas em vários sítios de infecção, ligação proteica não acentuada, tempo de meia-vida prolongado que proporciona dose única diária, elevada potência e rápida ação, contemplando assim a maioria das características de um antimicrobiano ideal¹⁻². Tais características farmacológicas, associadas à boa ação antibacteriana dessas duas fluoroquinolonas contra os principais patógenos respiratórios, que incluem pneumococo (*Streptococcus pneumoniae*), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* e as bactérias atípicas *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella spp.*, tornaram-nas antibióticos muito usados em monoterapia, para PAC (pneumonia adquirida na comunidade)³. Entretanto, comparando as características individuais de cada uma dessas fluoroquinolonas quanto ao perfil farmacocinético, farmacodinâmico, alcance do índice de PK/PD, potência antimicrobiana e resposta clínica destacam-se os potenciais benefícios do moxifloxacino, conforme demonstrado a seguir:

FARMACOCINÉTICA

Embora as duas fluoroquinolonas apresentem excelente biodisponibilidade oral (90 - 99%), a levofloxacina sofre importante redução na absorção (25% - 75%) quando coadministrada com medicamentos ou alimentos contendo íons di ou tri-valentes (Ca²⁺, Mg²⁺, Fe²⁺, Al³⁺), a exemplo dos antiácidos, o que não é evidenciado com o moxifloxacino³⁻⁴. A redução na biodisponibilidade pode causar concentrações subinibitórias no sítio de infecção e seleção de isolados resistentes⁴⁻⁵. Cohen e colaboradores estudando pacientes internados usando levofloxacino em combinação com medicamentos contendo esses íons, encontraram associação dessa interação com aumento na resistência bacteriana⁶. Na prática clínica, é comum o paciente tomar remédios, incluindo antibióticos, com leite, acreditando que tal associação possa diminuir potenciais efeitos colaterais gastrointestinais. No caso do levofloxacino, o médico deve orientar o paciente a não fazê-lo, pois ao conter cálcio (Ca²⁺, cátion divalente), o leite pode diminuir sua absorção e comprometer o resultado da cura da infecção. O mesmo cuidado o médico deve ter ao orientar a não administração concomitante com levofloxacino e polivitamínicos, pois estes geralmente contêm cátions divalentes e/ou trivalentes⁷⁻⁸.

FARMACODINÂMICA

As fluoroquinolonas atuam bloqueando as enzimas DNA-girase (subunidades Gyr-A e Gyr-B) e topoisomerase IV (subunidades Par-C e Par-E), impedindo o processo de replicação do DNA e manutenção da célula bacteriana. Alterações nesses sítios de ligação são um dos principais mecanismos de resistência às fluoroquinolonas. A levofloxacina atua preferencialmente na DNA-girase, em bactérias gram-negativas, e na topoisomerase IV, em gram-positivas. O moxifloxacino, no entanto, atua bloqueando as duas enzimas, tanto em gram-positivos como em gram-negativos, com afinidade maior pela DNA-girase, proporcionando assim amplo espectro, maior poder de ação com menores concentrações inibitórias mínimas (CIM), menor potencial de seleção de mutantes resistentes aumentando sua "vida temporal", além de combater isolados resistentes sensibilizados pelas fluoroquinolonas de gerações anteriores (Figura. 1)⁹. Patel e colaboradores avaliando a sensibilidade temporal em 11 anos de um grande número de isolados de *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), demonstrou a redução da resistência às fluoroquinolonas após a introdução do moxifloxacino, o

que não aconteceu anteriormente quando introduziram o levofloxacino¹⁰.

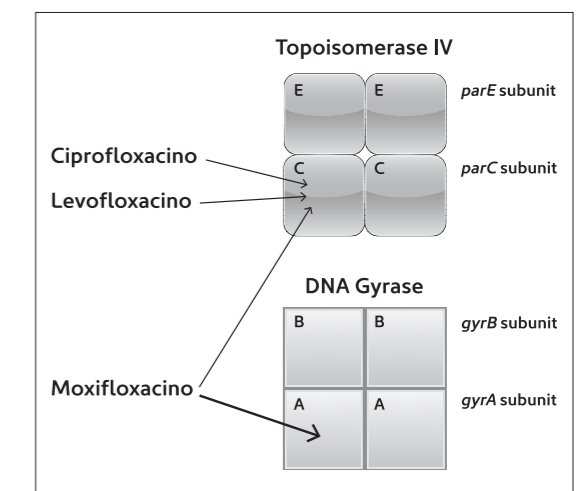


Figura 1. Amplitude de ação das fluoroquinolonas ciprofloxacino (2ª geração), levofloxacino (3ª geração), moxifloxacino (4ª geração)⁹

Embora o espectro de ação seja parecido entre essas fluoroquinolonas contra os patógenos causadores de pneumonia comunitária (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e os atípicos *Legionella pneumophila*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), a moxifloxacino se destaca com maior potência demonstrada por menores MICs, principalmente contra o *Streptococcus pneumoniae* (Tabela 1)⁹. Kiffer e colaboradores, analisando a susceptibilidade de 103 isolados de *S. pneumoniae* coletados de quatro laboratórios de um grande centro de saúde brasileiro, viram a demonstração de valores de CIM90= 1,0 e 0,125 mg/L para levofloxacino e moxifloxacino, respectivamente¹¹.

Tabela 1. Susceptibilidade do *Streptococcus pneumoniae* contra levofloxacino e moxifloxacino em várias regiões do mundo⁹

Fluoroquinolonas	CIM50 (mg/L)	CIM90(mg/L)	Regiões
Levofloxacino	0,5 – 1,0	1,0 – 2,0	Ásia
	0,75	1,0	Europa, Alemanha
	1,0	1,0	USA
Moxifloxacino	0,064 – 0,5	0,125 – 0,5	Ásia
	0,125	0,19	Europa, Alemanha

CIM50; CIM90: concentração inibitória mínima para inibir o crescimento de 50% e 90% dos isolados, respectivamente.

Fonte: adaptado de Kiffer (2011).

Como princípio básico da microbiologia médica, quanto menor a concentração inibitória mínima (CIM ou MIC, minimal inhibitory concentration) de determinado antibiótico para uma bactéria, maior sua potência antibacteriana.

PK/PD DAS FLUOROQUINOLONAS RESPIRATÓRIAS

Usar os conceitos de farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) na prática clínica significa interagir na terapêutica às características do fármaco, paciente e patógeno, e alcançar o índice farmacodinâmico-alvo, fornecendo ao paciente maior exposição do regime antimicrobiano e maior probabilidade de sucesso terapêutico¹².

Dentro desse conceito, as fluoroquinolonas são antimicrobianos classificados como concentração dependentes, respondendo pelo índice farmacodinâmico razão da área sob a curva de 24 horas pela CIM (ASC0-24h/MIC), e seus regimes diários devem alcançar valor índice $\geq 33,8$ para considerá-los adequados. Quanto mais elevado em relação ao valor índice, maior será a probabilidade de alcançar sucesso terapêutico¹³⁻¹⁴. Conforme demonstrado na figura que ilustra os intervalos de ASC0-24h/CIM alcançados por diferentes fluoroquinolonas contra *Streptococcus pneumoniae*, o regime diário de moxifloxacino 400 mg fornece índice farmacodinâmico muito superior às outras fluoroquinolonas, e que alguns pacientes podem receber exposição antimicrobiana menor que a desejada quando tratados com levofloxacino 500 mg¹⁴.

Outro alvo importante de PK/PD que o antimicrobiano deve

alcançar é a concentração de prevenção de mutantes (CPM). Esse conceito está baseado na existência da janela de seleção de mutantes, que seria um intervalo entre concentração capaz de eliminar os isolados sensíveis e aquela capaz de exterminar até isolados com reduzida susceptibilidade (Figura 3). Estudos de PK/PD demonstram que os regimes de fluoroquinolonas devem fornecer ASC0-24h/CIM ≥ 100 para reduzir o risco de seleção de mutantes, enquanto valores entre 25 a 100 estão na janela de mutantes, e valores < 25 geralmente falham até mesmo contra isolados susceptíveis¹⁵⁻¹⁷. Sendo assim, conforme demonstrado na Figura 3, entre as fluoroquinolonas “respiratórias” atualmente no mercado, apenas a moxifloxacino apresenta a capacidade de alcançar a CPM.

Tal diferencial tem o potencial de tornar mais difícil as bactérias criarem resistência ao moxifloxacino^{18,19,20}.

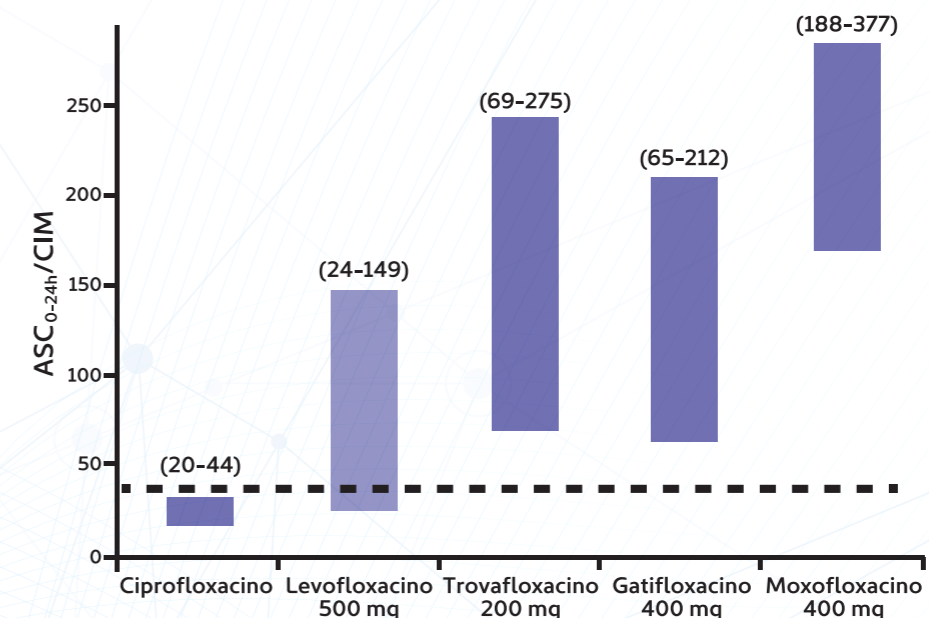


Figura 2. ASC0-24h/CIM alcançada pelos regimes diários de ciprofloxacino, levofloxacino, trovafloxacino, gatifloxacino*, moxifloxacino. As fluoroquinolonas marcadas (*) foram retiradas do mercado.

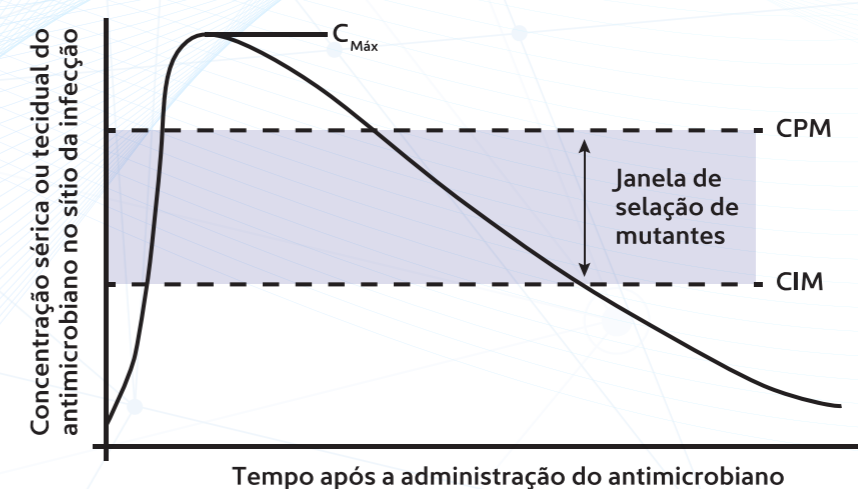


Figura 3. Curva da concentração do antimicrobiano versus o tempo e a janela de seleção de mutantes.

Estudos clínicos e indicações de uso do moxifloxacino

Moxifloxacino está aprovado para as seguintes indicações:

1) Infecções das vias respiratórias superiores e inferiores, incluindo: a) exacerbação bacteriana de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); b) pneumonia adquirida na comunidade (PAC), incluindo as causadas por pneumococos resistentes à penicilina, macrolídeos, tetraciclina e cefalosporina de 2ª geração (como a cefuroxima); c) sinusite aguda. 2) infecções complicadas de pele e tecidos moles, incluindo pé diabético. 3) infecções intra-abdominais complicadas; 4) doença inflamatória pélvica²¹.

Para PAC no Brasil, as fluoroquinolonas "respiratórias" representam uma das opções terapêuticas preferenciais, dada sua alta taxa de cura clínica. A significativa resistência do pneumococo aos macrolídeos, incluindo azitromicina e claritromicina, é o principal fator limitante do seu uso em monoterapia. Na dose de 400 mg por via endovenosa (EV) ou via oral (VO) 1x ao dia por 5 a 7 dias, moxifloxacino se mostrou não inferior^{3,18-19} ou superior²³ a tratamentos comparadores, que incluíram claritromicina, amoxicilina, amoxicilina +/- claritromicina, amoxicilina-clavulanato +/- claritromicina, ceftriaxona/cefuroxima +/- azitromicina, ceftriaxona +/- eritromicina, levofloxacino, ceftriaxona + levofloxacino.

A rápida melhora das manifestações clínicas de pacientes internados com PAC, como febre e dor pleurítica, permite a troca de moxifloxacino da via endovenosa para via oral (*switch IV-PO therapy*), em muitos pacientes após 3 dias de uso endovenoso, o que implica em alta mais precoce e menor custo de tratamento (farmacoeconomia)²⁴.

REFERÊNCIAS

1. Shams, W.E.; Evans, M.E. Guide to Selection of Fluoroquinolones in Patients with Lower Respiratory Tract Infections. *Drugs*, 2005. 65 (7): 949-91.
2. Parra-Ruiz, J.; Hernandez-Quero, J. Parametros farmacodinamicos y farmacocineticos de las fluoroquinolonas respiratorias. Guia para la seleccion de la fluoroquinolona mas apropiada. *Rev Esp Quimioter*, 2012. 25(4):245-51.
3. Burkhardt, O.; Welte, T. 10 years' experience with the pneumococcal quinolone moxifloxacin. *Expert Rev. Anti-Infect Ther*; 2009. 7(6), 645-668.
4. Barton, T.D.; Fishman N.O.; Weiner, M.G.; Synnestvedt, M.; Gassik, L.B.; LaRosa, L.A.; Lautenbach, E. High rate of coadministration of di- or trivalent cation-containing compounds with oral fluoroquinolones: risk factors and potential implications. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2005. 26(1):93-9.

5. Nightingale, C. H. Moxifloxacin, a New Antibiotic Designed to Treat Community-Acquired Respiratory Tract Infections: A Review of Microbiologic and Pharmacokinetic- Pharmacodynamic Characteristics. *Pharmacotherapy*. 2000; 20(3):245-256.
6. Cohen, K.A.; Lautenbach, E.; Weiner, M.G.; Gasink, L.B. Coadministration of oral levofloxacin with agents that impair absorption: Impact on antibiotic resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008. 29(10):975-7.
7. Bachmann K.A.; Lewis, J.D.; Fuller, M.A.; Bonfiglio, M.F. *Drug Interaction Handbook*. Lexi Comp. Hudson, Ohio. 2004.
8. ANVISA. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Diretriz+Nacional+para+Elaboracao+de+Programa+de+Gerenciamento+do+Uso+de+Antimicrobianos+em+Servicos+de+Saude>>. Consultado em 25/02/2019>.
9. Lode, H.M. Preserving the efficacy of front-line fluoroquinolones through selective use to optimize clinical outcomes. *Int J Antimicrob Agents*, 2014.43(6): 497-507.
10. Patel, S.N.; et al. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to Fluoroquinolones in Canada. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(8):3703-8
11. Kiffer, C.R.V.; Pignatari, A.C.C. Pharmacodynamic evaluation of commonly prescribed oral antibiotics against respiratory bacterial pathogens. *BMC Infectious Diseases*, 2011. 11(286):1-9.
12. Asin-Prieto, E.; Rodriguez-Gascon, A.; Isla, A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother*, 2015. 21(5):319-29.
13. Bhavania, S.M.; Forrest, A.; Hammel, J.P.; Drusano, G.L.; Rubino, C.M.; Ambrose, P.G. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of quinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62(1):99-101.
14. Nicolau, D.P. The challenge of prescribing treatment for respiratory tract infections. *Am J Manag Care*, 2000. 6(8 Suppl):S419-26.
15. Drlica, K. The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2003.52(1):11-7.
16. Drusano, G.L. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis*, 2003. 36 (Suppl 1): S42-50.
17. Andes, D.; Anon, J.; Jacobs, M.R.; Craig, W.A. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med*, 2004. 24(2):477-502.
18. Fogarty, C.; Torres, A.; Choudhri, S.; Haverstock, D.; Herrington, J.; Ambler, J. Efficacy of moxifloxacin for treatment of penicillin - macrolide - and multidrug-resistance *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumoniae. (*Int J Clin Pract*, 2005.59(11): 1253-9.
19. Torres, A.; Muir, J.F.; Corris, P.; Kubin, R.; Duprat-Lomon, I.; Sagnier, P.P.; et al. Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*, 2003. 21(1): 135-43.
20. Levison, M.E. Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infect Dis Clin North Am*, 2004. 18(3): 451-65, vii., 2004. 18:451-465.
21. Eurofarma. Bula de PralVA: cloridrato de moxifloxacino. Eurofarma Laboratorios S.A. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/ila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1144372017&pldAnexo=4711883.
22. FDA. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. U.S. Food and Drug Administration, 2018. Disponível em: < <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm611032.htm>>. 20. Finch R.; Schurmann, D.; Collins, O.; et al.
23. Finch R.; Schurmann, D.; Collins, O.; et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral amoxicillin clavulanate with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002. 46:1746-54.
24. Oosterfiert, J.J.; Bontne, M.J.; Schneider, M.M.; et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomized trial. *BMJ*, 2006. 333(7580): 1193.