

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
CURSO DE FARMÁCIA

CAROLINE DE LIRA PEREIRA

QUINOLONAS: UMA ABORDAGEM MOLECULAR

São Paulo

2011

CAROLINE DE LIRA PEREIRA

QUINOLONAS: UMA ABORDAGEM MOLECULAR

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do título de Bacharel em Farmácia do Curso de Farmácia da Universidade de Santo Amaro, sob orientação do Prof. Dr. Roberto Parise Filho.

São Paulo

2011

CAROLINE DE LIRA PEREIRA

QUINOLONAS: UMA ABORDAGEM MOLECULAR

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do título de Bacharel em Farmácia do Curso de Farmácia da Universidade de Santo Amaro.

Data de Aprovação ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Roberto Parise Filho (Orientador)
Doutor
Universidade de Santo Amaro

Marcolina Aparecida Eugênio da Silva
Mestre
Universidade de Santo Amaro

Robson Miranda da Gama
Mestre
Universidade de Santo Amaro

CONCEITO FINAL: 9,25

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Manuel e Maria Elizabete, por terem me dado todo o suporte para a construção da minha carreira e, com muita dedicação e carinho, fizeram com que eu me tornasse a pessoa que sou.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, pois se não fosse de Sua vontade, eu não estaria neste mundo, aprendendo, lutando e evoluindo como pessoa. Agradeço pelas intuições em seguir os caminhos corretos e pelos momentos de paz e tranquilidade, que surgiam quando tudo parecia perdido.

Agradeço a minha família, Manuel, Elizabete, Neide, Jaqueline e Karine, pois não deve ter sido fácil aguentar minhas reclamações, revoltas e choros e ainda me dar força, me manter de cabeça erguida, sem reclamar.

Aos amigos Léia, Robson, Cleiton e Raisia, obrigada pela companhia, pelas orientações, pela ajuda, pelo carinho, pela diversão e pelas injeções de ânimo, das quais já perdi a conta de quantas precisei. Obrigada, principalmente pela amizade e confiança, o que, durante estes 5 anos, fizeram com que vocês passassem de amigos a irmãos. Vocês estarão sempre em meu coração.

À “Farmília” que construímos durante 5 anos na universidade: Monge, Chaves, Flávio, Negão, Samy, Jonabio, Lígia, Karina, Bel, Gabriel, Rafa, Carol Trevisan, Levy, Evandro, Giselle, Dani, Vanessa Rafael, Vanessa Lucena, Paulinha, Juju e Naty, tenho certeza que nossos caminhos foram traçados para nos encontrarmos todos na UNISA, um apoiando o outro nas dificuldades, tornando a amizade ainda mais forte; aos meus bichos queridos: Tarsila, Aninha, Luana, Luis, Felipe, Filipe, Ju, Lamis, Godoy e Rafa: espero que o “décimo” tenha deixado bons frutos e exemplos, e que vocês aproveitem a faculdade tanto quanto eu aproveitei.

Aos amigos que por desvios e contratempos quaisquer não terminaram o curso comigo, porém estão sempre em meus pensamentos: Bebezão, Cléo, Igor, Delloso, André Vovó e Cíntia.

Ao Vinicius, por me acalmar, dar atenção e sempre estar do meu lado.

Por último, agradecer ao corpo docente da UNISA, em especial aos professores Fábio Ribeiro, Thiago, Covre, Luis Rosa, Cassio, Anderson, Robson, Lucienne, Marcia Bel, Marcolina e ao meu orientador Roberto Parise. Obrigada pelos ensinamentos, paciência e dedicação nestes 5 anos..

RESUMO

As quinolonas são uma classe de fármacos que age na inativação das enzimas DNA girase ou topoisomerase IV. Esta classe de fármacos apresentou evolução significativa nos últimos anos por meio de estudos de sua estrutura e modificações moleculares na mesma. As posições 2 (hidrogênio), 3 (ácido carboxílico) e 4 (cetona) fazem parte do grupo farmacofórico das quinolonas onde raramente são realizadas modificações, pois podem levar a diminuição da atividade. A posição 1 determina a potencia do fármaco, está relacionada com a melhora na ligação com a DNA girase e com a interação farmacocinética com as xantinas, enquanto as posições 3 e 4 estão relacionadas com a interação com antiácidos e com a quelação com cátions divalentes como Mg^{+2} e Ca^{+2} . A posição 5 influencia no espectro de ação, já a posição 8 está relacionada com a atividade antibacteriana e tem influencia na estabilidade do fármaco, porém ambas as posições 5 e 8 estão relacionadas com problemas de fototoxicidade. Os substituintes da posição 7 estão diretamente relacionados com a atividade, espectro de ação, farmacocinética, interação com teofilina e com os efeitos adversos no sistema nervoso central (SNC) devido à interação nos receptores GABA. A estrutura simples do anel quinolônico e a possibilidade de substituição de grupos nas diferentes posições do anel leva ao desenvolvimento e estudo clínico de diversas novas moléculas por ano, a fim de se obter um novo fármaco com melhor espectro de ação, propriedades farmacocinéticas e atividade em bactérias resistentes. Devido a isto, é essencial o estudo aprofundado da estrutura molecular das quinolonas, com ênfase no comportamento dos diferentes substituintes quanto à sua contribuição no aumento da atividade antibacteriana e à sua toxicidade para o uso clínico.

Palavras-chave: Quinolonas, relação estrutura-atividade, mecanismo de ação, relação estrutura-toxicidade.

ABSTRACT

The quinolones are a class of drugs which acts on deactivation of the enzymes DNA gyrase or topoisomerase IV. Through many researches about molecular structures and modifications, this medicine class has been shown significant development over the last few years. The positions 2 (hydrogen), 3 (carboxylic acid) and 4 (ketone) are part of the quinolone pharmacophore group and they are rarely modified, because it might lead to a decrease of activity. The position 1, which establishes the drug power, is related to a better connection with DNA gyrase and pharmacokinetics interactions with the xanthines; whereas, the positions 3 and 4 are related to antacids interactions and chelation of divalent cations such as Mg^{+2} e Ca^{+2} . The position 5 has influence on action spectrum; however the position 8 is related to an antibacterial activity and has influence on the drug stability; but both positions, 5 and 8, are related to phototoxicity problems. The substitutes 7 are directly related to the activity, action spectrum, pharmacokinetic, interaction with theophylline and with adverse effects on the central nervous system (CNS), due to interaction in GABA receptors. The simple structure of the quinolone ring and the possibility of groups replacement in different positions of the ring lead to development and clinical study of several new molecules per year, with the goal of obtaining a new drug with better action spectrum, pharmacokinetic properties and activity in resistant bacterias. Thus, the deep research about the quinolones molecular structure, with emphasis on behavior of the different substitutes in respect of their contribution on antibacterial activity increase and their toxicity to the clinical use.

Keywords: Quinolones, Structure-Activity Relationship, Mechanism of Action, Structure-Toxicity Relationship.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Precursores das fluorquinolonas.....	17
Figura 2 – Fluorquinolonas de segunda geração.....	19
Figura 3 – Fluorquinolonas de terceira geração.....	20
Figura 4 – Fluorquinolonas de quarta geração.....	21
Figura 5 – Estrutura geral da verdadeira quinolona.....	23
Figura 6 – Clivagem do DNA e ligação das quinolonas.....	31
Figura 7 – Formação de superespirais negativas de DNA pela DNA girase.....	32
Figura 8 – Principais REA e RET relacionadas às substituições no grupo farmacofórico das quinolonas.....	36
Figura 9 – Desfluorquinolonas.....	51
Figura 10 – Quinolonas em desenvolvimento (fase I).....	52
Figura 11 – Estrutura geral das 2-piridonas.....	53
Figura 12 – RO-239424, híbrido entre cefotaxima e fleroxacino.....	54
Figura 13 – Híbrido de quinolona e oxazodinona.....	54
Figura 14 – Quinolonas em desenvolvimento.....	55
Figura 15 – Quinolonas cujo desenvolvimento foi interrompido.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação das quinolonas conforme gerações.....	22
Tabela 2 – Fluorquinolonas comercializadas para uso humano.....	26
Tabela 3 – Atividade <i>in vitro</i> de quinolonas contra <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> e <i>M. tuberculosis</i>	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DNA - Ácido desoxirribonucleico

SNC - Sistema Nervoso Central

ITU - Infecções do trato urinário

ITR - Infecções do trato respiratório

DST - Doença sexualmente transmissível

PAC - Pneumonia adquirida na comunidade

EABC - Exacerbação aguda de bronquite crônica

SARM - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

SN2 - Substituição nucleofílica bimolecular

C_{max} - Concentração máxima

VD - Volume de distribuição

C_{IM} - Concentração inibitória mínima

ATP - Adenosina trifosfato

ADP - Adenosina difosfato

RNA - Ácido ribonucleico

REA - Relação estrutura-atividade

RET - Relação estrutura-toxicidade

QNF - Quinolonas não fluoradas

UV - Ultravioleta

FDA - *Food and Drug Administration*

LPS - Lipopolissacarídeo

CPM - Concentração de prevenção a mutação

EPA - Efeito pós-antibacteriano

SAIV - *Staphylococcus aureus* insensível à vancomicina

ADME - Absorção, distribuição, metabolização e excreção

SPRP - *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	15
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
3.1 História das quinolonas.....	16
3.2 Síntese das quinolonas.....	23
3.3 Atuais fármacos comercializados.....	25
3.4 Farmacocinética e farmacodinâmica.....	27
3.5 Mecanismo de ação antibacteriana.....	29
3.6 Relação estrutura-atividade das quinolonas.....	34
3.6.1 Posição 1.....	36
3.6.2 Posição 2, 3 e 4.....	37
3.6.3 Posição 5.....	37
3.6.4 Posição 6.....	38
3.6.5 Posição 7.....	39
3.6.6 Posição 8.....	41
3.6.7 Isômeros.....	42
3.7 Relação estrutura-toxicidade das quinolonas.....	43
3.7.1 Substituintes na posição 1.....	44
3.7.2 Substituintes na posição 8.....	45
3.7.3 Substituintes na posição 2 e 6.....	45
3.7.4 Substituintes na posição 3 e 4.....	45
3.7.5 Substituintes na posição 7.....	46
3.7.6 Outros efeitos secundários.....	47
3.8 Mecanismo de resistência antibacteriana.....	47

3.9 Quinolonas em desenvolvimento.....	50
4 CONCLUSÃO.....	58
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61

1 INTRODUÇÃO

Os agentes antimicrobianos da classe das quinolonas são usados para combater tanto infecções adquiridas na comunidade como infecções hospitalares. Enquanto os primeiros representantes da classe das quinolonas, como o ácido nalidíxico, ácido oxolínico e cinoxacino, foram usados principalmente para o tratamento de infecções do trato urinário (ITU), as modernas quinolonas, tendo evoluído ao longo do curso de 40 anos de pesquisa em química medicinal, desempenham um papel importante no tratamento de infecções do trato respiratório (ITR), ITU, doenças sexualmente transmissíveis (DST), infecções gastrintestinais e abdominais, infecções da pele e de mucosas e infecções ósseas e articulares.

Uma das quinolonas modernas, ciprofloxacino, introduzida no mercado nos Estados Unidos em 1986, é uma das mais prescritas da classe e continua a demonstrar um dos melhores espectros de atividade *in vitro* contra bactérias gram-negativas, especialmente as de difícil tratamento como *Pseudomonas aeruginosa*. Novas quinolonas, como o gatifloxacino, o moxifloxacino, o gemifloxacino e o levofloxacino, mostram uma melhor atividade para bactérias causadoras das ITR incluindo gram-positivas e espécies anaeróbias. Além disto, esses novos agentes têm melhor biodisponibilidade e meia vida plasmática em comparação com o ciprofloxacino, o que possibilita dose única diária por via oral.

Os efeitos adversos da classe das quinolonas são geralmente mínimos, incluindo distúrbios gastrintestinais, tontura, cefaleia e erupções cutâneas. No entanto, efeitos adversos graves, tais como fototoxicidade, prolongamento do intervalo QT levando a *torsades de pointes* e hepatotoxicidade como observado no trovafloxacino, tornam a pesquisa de novos fármacos extensa para definir o perfil de segurança dessas novas moléculas. Poucas interações medicamentosas têm sido observadas com o uso das quinolonas, apesar de todas as quinolonas quelarem íons metálicos, tais como zinco, cálcio e magnésio, o que pode interferir nos tratamentos com antiácidos. Com vantagens como a atividade de amplo espectro, a eficácia contra cepas resistentes importantes (por exemplo, ITR por *Streptococcus pneumoniae* resistentes às penicilinas e macrolídeos), bons parâmetros farmacocinéticos e a boa eficácia clínica, a utilização e pesquisa das quinolonas vai continuar a crescer, principalmente para o tratamento de pneumonia adquirida na

comunidade (PAC), exacerbações agudas de bronquite crônica (EABC), sinusite aguda, infecção urinária e em muitas situações onde um agente oral seria mais indicado que um antibacteriano intravenoso.

2 OBJETIVOS

O conhecimento da estrutura química, relação estrutura-atividade, relação estrutura-toxicidade e mecanismos de ação das quinolonas são fundamentais para o desenvolvimento de novos fármacos desta classe e melhoria da eficácia desses agentes para as infecções bacterianas.

Desta forma, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica, relacionando as principais quinolonas disponíveis na terapêutica, com foco na sua estrutura molecular e nas alterações possíveis da mesma para uma melhor eficácia clínica e menor toxicidade.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 História das quinolonas

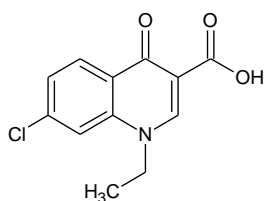
A família das quinolonas surgiu a partir da descoberta do ácido nalidíxico por George Leshner e colaboradores, do laboratório Sterling-Winthrop, nos Estados Unidos, em 1962. A descoberta ocorreu ao acaso durante a síntese de um fármaco antimalárico, a cloroquina. Durante o processo de síntese desse fármaco, ocorria a formação de um composto intermediário químico sintético, denominado 7-cloro-4-quinolona, a qual demonstrou ação contra bactérias gram-negativas. A 7-cloro-4-quinolona (1) é um produto isolado a partir do licor-mãe da recristalização da síntese de cloroquina (BLONDEU, 1999).

Objetivando a otimização da atividade antibacteriana da 7-cloro-4-quinolona foram realizados estudos que resultaram na obtenção do ácido nalidíxico (2), o primeiro fármaco da classe das quinolonas. O ácido nalidíxico sofre absorção gastrointestinal, metabolização rápida e excreção renal. Na clínica, foi usado primeiramente para o tratamento de ITU não complicada, causada por microrganismos gram-negativos, como a *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Proteus spp.* Devido a sua baixa atividade contra organismos gram-positivos, a falta de potência contra *P. aeruginosa*, as concentrações séricas inadequadas, a má distribuição nos tecidos e a frequente incidência de efeitos adversos, a utilização do ácido nalidíxico e seus benefícios foram limitados. No entanto, a descoberta do ácido nalidíxico inspirou uma onda de pesquisas inovadoras e desenvolvimento de uma nova classe de antibacterianos (BLONDEU, 1999).

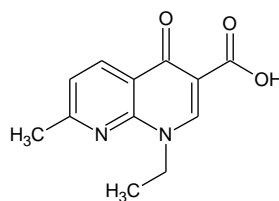
Dentre os inúmeros derivados descobertos, o ácido oxolínico (3), introduzido em 1967 pelo laboratório Warner-Lambert, mostrou-se de maior potência antimicrobiana e foi lançado para uso clínico. No entanto, essa potência antimicrobiana foi considerada discreta e esse composto não representou uma descoberta significativa (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

Introduzidos na clínica na década de 1970, o cinoxacino (4) e o ácido pipemídico (5) apresentaram melhorias ao ácido nalidíxico (figura 1). O ácido pipemídico foi desenvolvido no Japão e apresentava alguma atividade, ainda que limitada, contra *Pseudomonas aeruginosa*. Embora não atinja concentrações

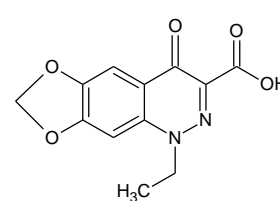
terapêuticas em diversos órgãos, sua farmacocinética permite a obtenção de níveis elevados no aparelho renal e na próstata e a administração a cada 12 horas. O ácido oxolínico, o cinoxacino e o ácido pipemídico ainda não possuíam atividade de largo espectro e apresentavam moderados níveis séricos, mas poderiam ser administrados duas vezes ao dia para tratar a ITU (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).



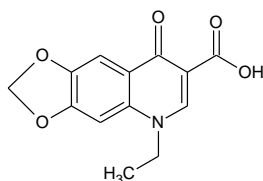
7-cloro-4-quinolona (1)



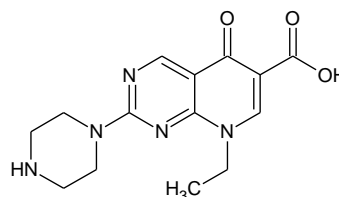
ácido nalidíxico (2)



ácido oxolínico (3)



cinoxacino (4)



ácido pipemídico (5)

Figura 1: Precursores das fluorquinolonas

Fatores como a identificação da enzima DNA girase em 1976, que possibilitou melhor compreensão do mecanismo de ação, bem como estudos que permitiram uma maior facilidade de manipulação do anel quinolônico, possibilitaram o desenvolvimento de novas quinolonas com propriedades farmacológicas e farmacocinéticas superiores. Nesse sentido, pesquisas continuaram e, com a introdução de um flúor na posição 6 do grupo farmacofórico das quinolonas (figura 5) houve a descoberta da primeira fluorquinolona em 1978, norfloxacino (6-flúor-7-piperazil-4-quinolona) (6), que levou a uma acentuada melhoria na atividade contra bactérias gram-negativas, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* (SÁRKOZY, 2001).

O norfloxacino é também ativo contra bactérias danosas como a *P. aeruginosa* resistente à gentamicina, *Neisseria gonorrhoeae* resistente à penicilina, *Enterobacteriaceae* e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM). No

entanto, o norfloxacino apresenta menor atividade contra a maioria dos outros aeróbios, organismos gram-positivos e pouco efeito sobre bactérias anaeróbias. Embora o aumento da atividade em gram-negativos fosse um avanço, o norfloxacino apresenta concentrações elevadas nos rins e a excreção renal é a principal via de eliminação, portanto a utilização deste fármaco ainda é limitada ao tratamento de ITU. No entanto, a taxa de cura de ITU utilizando norfloxacino foi aumentada com relação ao ácido nalidíxico, cinoxacino e ácido oxolínico. Embora a alta sustentação das concentrações séricas fosse difícil de alcançar, o fármaco é concentrado nos tecidos da próstata e bile trazendo utilidade no tratamento da prostatite bacteriana, gastroenterite, infecções gonocócicas uretrais e cervicais não complicadas (SÁRKOZY, 2001).

Uma mudança sutil do etil em N1 do norfloxacino para um grupo ciclopropil levou à descoberta de ciprofloxacino (7) em 1986. Este apresenta excelente absorção intestinal e ótima penetração na maioria dos órgãos e tecidos, com excelente potência e espectro de ação contra bactérias gram-negativas e gram-positivas. O ciprofloxacino representou a primeira fluorquinolona de uso sistêmico, em virtude de seu aperfeiçoamento farmacocinético (melhoria na concentração sérica máxima, no volume de distribuição e na biodisponibilidade), além da ampliação do seu novo espectro de ação. Até hoje, esta fluorquinolona mantém o mais potente espectro de atividade contra patógenos gram-negativos e um melhor perfil de atividade contra bactérias gram-positivas (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

A farmacocinética favorável e a prolongada meia vida permitiram a administração duas vezes ao dia, mantendo um potencial mínimo de efeitos adversos. Devido ao seu grande espectro contra gram-negativas, o ciprofloxacino, geralmente em combinação com um agente gram-positivo, continua a ser largamente aplicado no tratamento de graves infecções hospitalares e de microrganismos resistentes, incluindo ITR e ITU. No entanto, devido à atividade relativamente moderada contra cepas de *S. pneumoniae*, o ciprofloxacino tem utilidade limitada para o tratamento de ITRs comuns, tais como PAC (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

As fluorquinolonas foram denominadas de quinolonas de segunda geração (figura 2) e fazem parte deste grupo o norfloxacino, ciprofloxacino, pefloxacino

(1985) (8), ofloxacino (1985) (9) e enoxacino (1986) (10), todas com importante atividade contra bactérias gram-negativas, farmacocinética favorável para administração oral e excelente tolerância (GARCIA e DÍAZ, 2003).

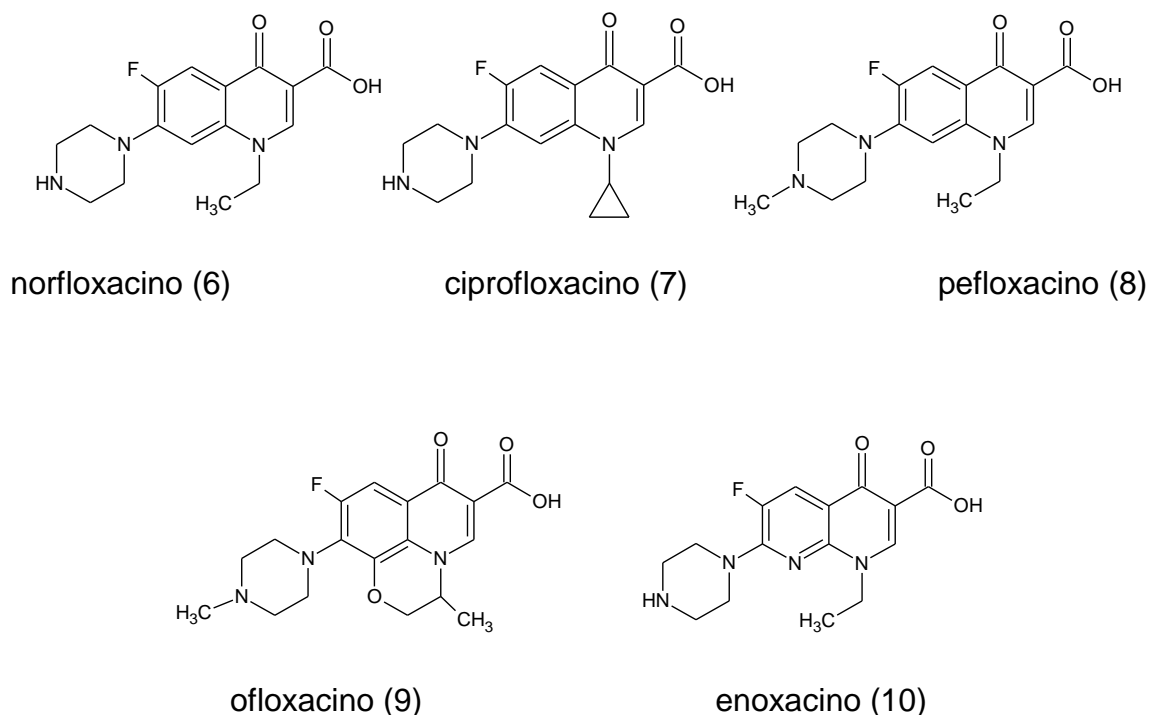
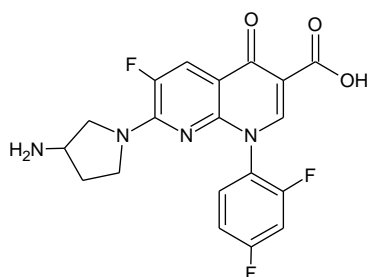


Figura 2: Fluorquinolonas de segunda geração.

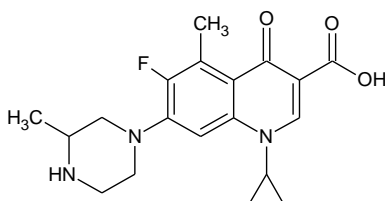
Na década de 90 foram sintetizados diferentes derivados das fluorquinolonas, estruturalmente reconhecidos como análogos di e tri-fluorados do norfloxacino, que apresentaram características favoráveis em relação à biodisponibilidade, meia vida, espectro de ação, especialmente sobre o *Streptococcus pneumoniae*. Esses derivados foram classificados como quinolonas de terceira geração (figura 3) e fazem parte desse grupo: tosufloxacino (11), grepafloxacino (12), levofloxacino (13), lomefloxacino (14) e esparfloxacino (15) (GARCIA e DÍAZ, 2003).

O levofloxacino, devido à elevada atividade antipneumocócica, foi classificada como fármaco de escolha ou alternativa terapêutica para as ITR em diversas situações. Alguns destes compostos apresentam meia vida longa permitindo administração uma vez ao dia. Apesar das melhorias efetuadas neste grupo, a

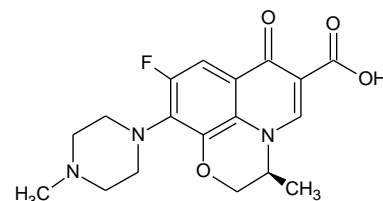
toxicidade também foi ampliada, limitando o uso de alguns representantes (LOPES, 2004).



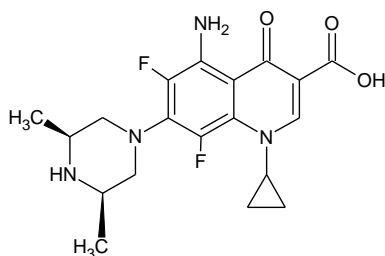
tosufloxacino (11)



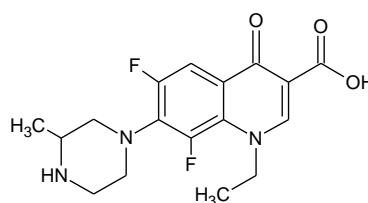
grepafloxacino (12)



levofloxacino (13)



lomefloxacino (14)



esparfloxacino (15)

Figura 3: Fluorquinolonas de terceira geração

A partir do ano de 1999, novas fluorquinolonas foram introduzidas na terapêutica e classificadas como quinolonas de quarta geração (figura 4) (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

O progresso se manifesta com a descoberta e disponibilidade do trovafloxacin (16) e seu derivado hidrossolúvel alatrovafloxacin (17), do clinafloxacin (18), do gatifloxacin (19), do moxifloxacin (20) e, já disponível nos Estados Unidos desde 2003, do gemifloxacin (21), o qual inclui em seu espectro os microrganismos anaeróbios. Esta quinolona demonstrou, nos diversos estudos controlados de fase III, eficácia situada entre 87,6 % e 94,0% (LOPES, 2004).

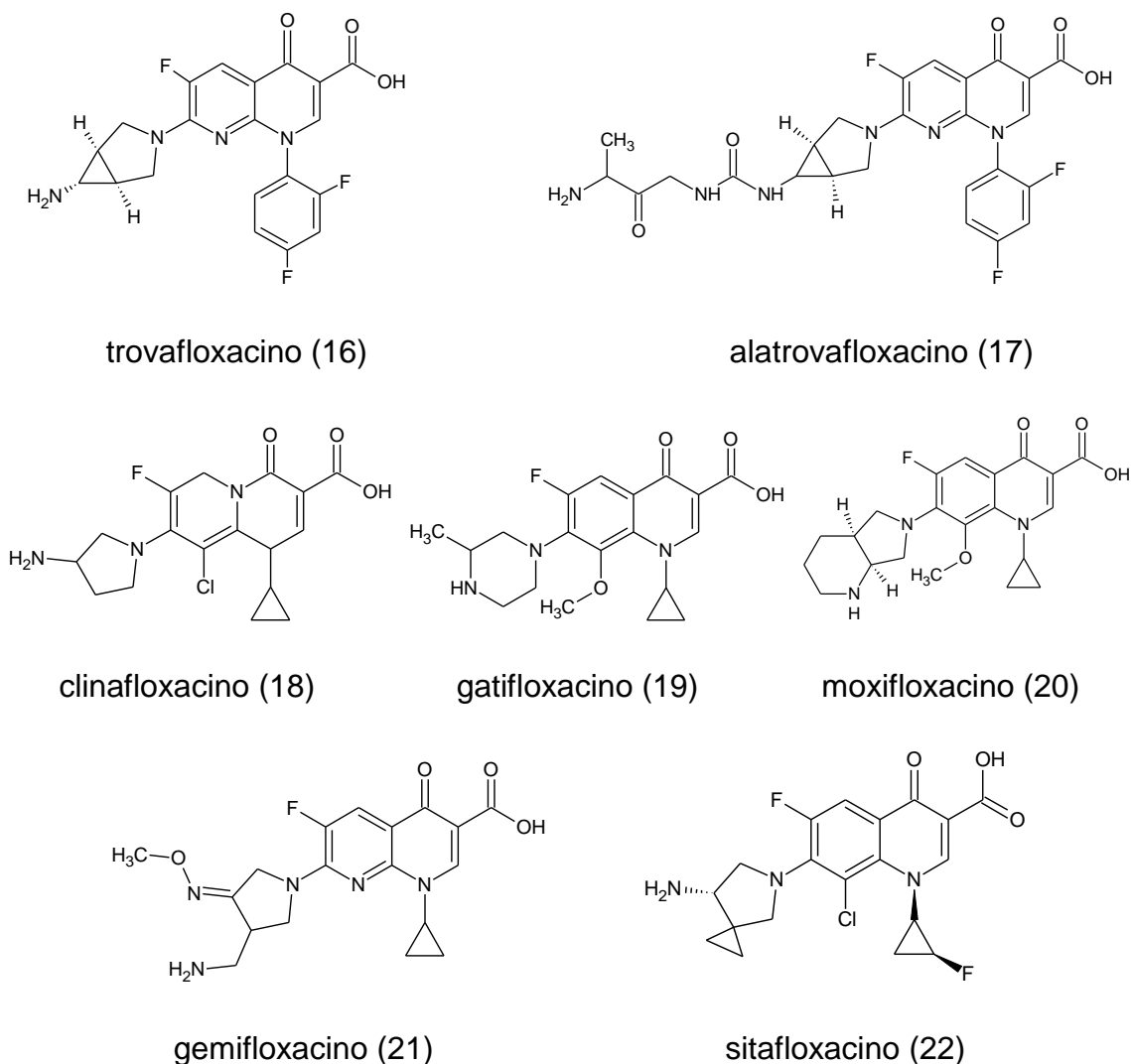


Figura 4: Fluorquinolonas de quarta geração

Embora existam diferentes metodologias para classificar as quinolonas como cronologia, aspectos estruturais, espectro de ação e potência, uma abordagem útil na clínica é a que se baseia na potência (tabela 1). Em alguns casos, as fluorquinolonas classificadas como terceira e quarta gerações, introduzidas mais recentemente, são denominadas de fluorquinolonas de espectro ampliado (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

Tabela 1: Classificação das quinolonas conforme gerações

Geração	Representantes	Espectro
Primeira Geração	Ácido nalidíxico, ácido de oxolínico, ácido pipemídico, cinoxacino	Ativo contra gram-negativas, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Segunda Geração	Norfloxacino, ciprofloxacino, enoxacino, pefloxacino, ofloxacino	Atividade aumentada contra <i>gram-positivo</i> e <i>gram-negativo</i>
Terceira Geração	Esparfloxacino, levofloxacino, tosufloxacino, grepafloxacino, temafloxacino, lomefloxacino.	Mais potente para <i>Pneumococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> e bactérias anaeróbias.
Quarta Geração	Trovafloxacino, clinafloxacino, sitafloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino, clinafloxacino, gatifloxacino.	Mais potente para <i>Pneumococcus</i> e anaeróbios

Fonte: BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001.

As quinolonas de primeira geração são denominadas de antigas quinolonas e são usadas exclusivamente como antibacterianos urinários, pois não alcançam concentrações plasmáticas efetivas. Esses fármacos são administrados apenas por via oral. As quinolonas de segunda geração são denominadas de quinolonas fluoradas e, comparadas com as anteriores, são mais potentes, apresentam maior espectro bacteriano e maior meia vida. Com exceção do norfloxacino e enoxacino, esses fármacos alcançam níveis sistêmicos adequados e podem ser utilizados no tratamento de infecções sistêmicas. O ciprofloxacino, pefloxacino e ofloxacino são administrados tanto por via oral como por via parenteral (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

As quinolonas de terceira geração normalmente são bi ou trifluoradas e, comparadas com as anteriores, apresentam maior meia vida e maior espectro antibacteriano. As quinolonas de quarta geração apresentam melhora na atividade

frente a microrganismos gram-positivos e anaeróbios (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

A estrutura central das verdadeiras quinolonas (figura 5) é formada por um conjunto bicíclico aromático, no qual o anel A é constituído por uma piridinona-4, contendo uma função ácido livre ligada ao carbono 3 (4-quinolona-3-carboxílico), e a estrutura cíclica B é um anel benzeno (ZUFIAURRE, 2004).

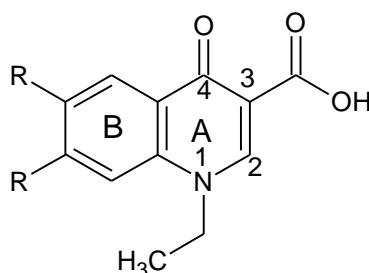


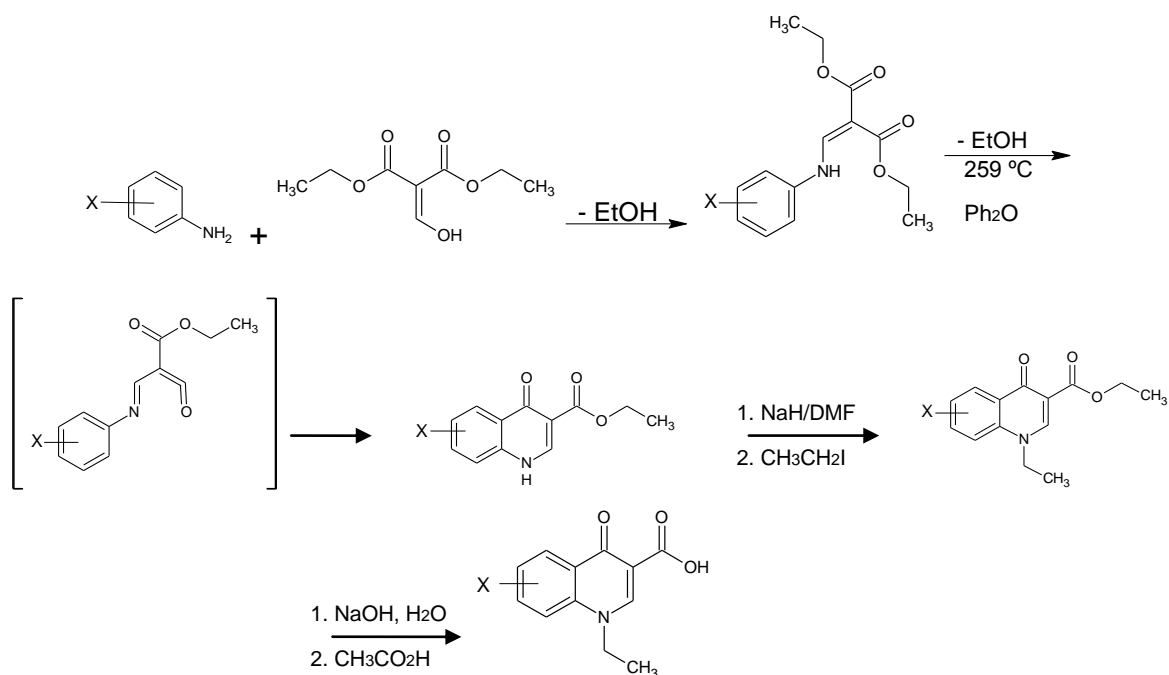
Figura 5: Estrutura geral da verdadeira quinolona

Estima-se que aproximadamente 10.000 moléculas derivadas de quinolonas já foram sintetizadas. Desses 10.000 compostos ensaiados aqueles que apresentaram atividade farmacológica adequada estão disponíveis na terapêutica tanto para o tratamento de infecções urinárias quanto no tratamento de infecções sistêmicas. Os derivados que não obtiveram sucesso clínico contribuíram para o conhecimento dos substituintes responsáveis pela excelente atividade, bem como, para o conhecimento de substituintes responsáveis pela pequena atividade ou ainda pela toxicidade (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

3.2 Síntese das quinolonas

A síntese clássica das quinolonas usa o esquema de Gould-Jacobs (Esquema 1) no qual uma anilina reage com dietil-2- (etoximetileno) malonato. Em condições de alta temperatura, a enamina forma um ceteno intermediário, o qual anela para produzir a quinolona. O nitrogênio na posição 1 pode ser facilmente alquilado com haletos de alquila por meio de substituição do tipo SN2 (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

O ácido final é revelado por saponificação. Este processo é muito favorável para ampliação da fabricação com elevados rendimentos e a anilina, matéria-prima de partida, também está amplamente disponível. No entanto, a síntese de Gould-Jacobs tem a desvantagem de que pode levar a regioisômeros dependendo da anilina usada e o substituinte da posição 1 deve ser trazido por reações de deslocamento (WAGMAN e WENTLAND, 2007).



Esquema 1: Síntese de Gould-Jacobs. Fonte: WAGMAN e WENTLAND, 2007.

Para superar os problemas com regioespecificidade, o processo alternativo de cicloaracilação utiliza um orto-cloro ácido benzóico ou cetona. Nesta síntese, a regioquímica pode ser definida pelo grupo orto-cloro e os rendimentos são normalmente altos. Esta via é favorável para síntese em escala industrial. Uma das grandes vantagens desta sequência sintética é a utilização de uma enamina, que pode ser gerada a partir de uma ampla variedade de aminas. Isto permite uma diversidade na posição 1 (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

A principal desvantagem da síntese é a disponibilidade do aril ácido clorídrico apropriado como matérias-primas (CHAUHAN, 1999).

3.3 Atuais fármacos comercializados

Pesquisas farmacêuticas foram iniciadas com o objetivo de enfrentar as limitações do ciprofloxacino e de outras fluorquinolonas mais comercializadas, ou seja, atividade contra cocos gram-positivos (*S. pneumoniae*), distribuição do fármaco no tecido do pulmão, maior meia vida plasmática, diminuição da frequência de bactérias mutantes resistentes e melhorar perfis de segurança, fluorquinolonas modernas, como o gatifloxacino, moxifloxacino e gemifloxacino, estão encontrando crescentes indicações clínicas, incluindo ITR inferior, ITU, infecções intra-abdominais, doenças sexualmente transmissíveis e infecção de pele e de mucosas (ALÓS, 2009).

Foram sintetizados o levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino e trovafloxacino e por meio de estudos clínicos para PAC e exacerbações agudas de bronquite crônica demonstram que eles apresentam boa eficácia e segurança. Esse acréscimo à família das fluorquinolonas são normalmente prescritos para uma dose única diária, são mais eficazes para a PAC e tendem a apresentar um melhor perfil de segurança (por exemplo, menor potencial para interações medicamentosas) (ALÓS, 2009).

A incorporação de um anel naftiridino na posição 8 do enoxacino deu origem a compostos como trovafloxacino e gemifloxacino com atividade muito maior contra bactérias gram-positivas patogênicas respiratórias, incluindo *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus* e *Staphylococcus aureus* metilina resistente (SARM) e cepas ciprofloxacino/norfloxacino-resistentes. Alternativamente, o uso de um pequeno substituinte 8, como um haleto ou um grupo metoxi, aumenta a atividade anaeróbia e solubilidade em água e reduz a incidência de fototoxicidade. Esses grupos também trazem uma vantagem na biodisponibilidade oral sobre fármacos mais antigos dando maior concentração sérica e nos tecidos, nos quais são normalmente muito superiores que no soro (ZUFIAURRE, 2004).

O moxifloxacino e o gatifloxacino não têm demonstrado fototoxicidade, hepatotoxicidade ou eventos cardíacos significativos, mesmo as novas quinolonas apresentando prolongamento do intervalo QT, o que é um efeito adverso inerente desta classe de antibacterianos (ZUFIAURRE, 2004).

Outra característica atraente do moxifloxacino e gatifloxacino é a observação *in vitro* desses agentes com C8 metoxi demonstrando uma menor tendência ao desenvolvimento de resistência e parecem ser menos afetados por mutações no DNA girase ou topoisomerase IV. Esses estudos poderiam indicar que o moxifloxacino e gatifloxacino podem evitar o surgimento de cepas resistentes e manter a sua eficácia na clínica mais do que as fluorquinolonas anteriores (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

Com o aumento da atividade contra patógenos gram-positivos e atípicos clinicamente importantes, mantendo um amplo espectro gram-negativo, as fluorquinolonas modernos são altamente eficazes no tratamento da ITU, exacerbações agudas de bronquite crônica e PAC. Estes agentes têm uma eficácia superior em relação a antibacterianos mais velhos contra cepas resistentes, mas são deficientes em atividade contra *P. aeruginosa*, SARM e enterococos resistentes à vancomicina (ERV). Com dosagem única diária, perfis de segurança melhorado e diminuição da tendência à seleção de resistência durante a terapia, o moxifloxacino, gatifloxacino e gemifloxacino marcam um importante avanço no tratamento das doenças infecciosas com um potente valor clínico prolongado em face da crescente resistência bacteriana (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

Tabela 2: Fluorquinolonas comercializadas para uso humano

Nome genérico	Ano de lançamento	Companhia	Comercialização	Uso limitado devido a:
norfloxacino	1983	Kyorin/Merck	Sim	
pefloxacino	1985	Roger Bellon	Não	Fototoxicidade
ofloxacino	1985	Daiichi/Ortho	Sim	
ciprofloxacino	1986	Bayer	Sim	
enoxacino	1986	Dainippon/RPR	Sim	Inibição pela CYP
lomefloxacino	1989	Hokuriku/Unimed	Sim	Fototoxicidade
tosufloxacino	1990	Abbott/Toyama	Não	Trombocitopenia e nefrite

temafloxacino	1992	Abbott	Sim	Síndrome hemolítico-urêmica
fleroxacino	1992	Roche	Não	Fototoxicidade, efeitos no sistema nervoso central
nadifloxacino	1992	Otsuka	Não	
rufloxacino	1992	Mediolanum	Não	
levofloxacino	1993	Daiichi/Ortho	Sim	
esparfloxacino	1993	Dainippon/RPR	Sim	Prolongamento da curva QT
grepafloxacino	1997	Otsuka/GW	Sim	Prolongamento da curva QT e fototoxicidade
trovafloxacino	1997	Pfizer	Sim	Hepatotoxicidade e efeitos no sistema nervoso central
gatifloxacino	1999	Kyorin/BMS	Sim	
moxifloxacino	1999	Bayer	Sim	
gemifloxacino	2003	GeneSoft/LG Life Sciences	Sim	

Fonte: Adaptado de WAGMAN e WENTLAND, 2007.

3.4 Farmacocinética e Farmacodinâmica

As quinolonas são normalmente de alta biodisponibilidade (70-99%) com concentrações máximas (*C_{max}*) ocorrendo entre 1 e 3 h após a administração oral e a meia vida entre 1 e 4 h. Os volumes de distribuição (VD) é relativamente elevado (1.1 - 7.7 µg/ml), em muitos casos superando o volume do corpo. O amplo VD é um

indício de que as quinolonas podem se distribuir sistematicamente para vários tecidos e podem se acumular em alguns destes (PETRI JR., 2006).

Levando em consideração o fato de que as quinolonas têm baixa ligação às proteínas séricas (30-60%), com exceção do trovafloxacino, a fração livre de quinolonas no tecido ou o percentual desvinculado do fármaco é relativamente elevado e válido para agir em infecções bacterianas (ZHANEL, ENNIS, *et al.*, 2002). A administração concomitante de quinolonas com alumínio, magnésio, cálcio ou antiácidos que contenham cátions diminuem sua biodisponibilidade (ZUFIAURRE, 2004).

O volume de distribuição das quinolonas é elevado, sendo as concentrações atingidas na urina, nos rins, pulmões e tecido prostático, nas fezes, na bile e nos macrófagos e neutrófilos maiores que os níveis séricos. As concentrações das quinolonas no líquido cefalorraquidiano, no osso e no líquido prostático são menores do que as do soro. Foi detectada a presença de ciprofloxacino, ofloxacino e pefloxacino no leite humano (PETRI JR., 2006).

As vias de eliminação das quinolonas diferem dependendo da sua estrutura. A depuração renal predomina para ofloxacino, lomefloxacino, cinoxacino, sitafloxacino (22), clinafloxacino, gatifloxacino e levofloxacino. O pefloxacino, o ácido nalidíxico, o esparfloxacino, o grepafloxacino, o gemifloxacino, o moxifloxacino e o trovafloxacino são predominantemente eliminados por via não renal (PETRI JR., 2006).

Uma variedade de fatores é levada em consideração quando se descreve a farmacodinâmica das quinolonas. A farmacodinâmica é a relação entre a concentração de um fármaco no soro (ou no tecido) e os efeitos farmacológicos e toxicológicos resultantes. Parâmetros típicos utilizados para caracterizar os efeitos farmacodinâmicos de um quinolonas são as concentrações inibitórias mínimas (CIM) para espécies de bactérias ou para uma bactéria específica (tabela 3), porém a farmacodinâmica está intimamente relacionada à estrutura molecular do fármaco (ZHANEL, ENNIS, *et al.*, 2002).

Tabela 3: Atividade *in vitro* de quinolonas contra *S. aureus*, *E. coli* e *M. tuberculosis*

Quinolona	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>M. tuberculosis</i>
	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	CIM ($\mu\text{g/mL}$)
gatifloxacino	0,05	0,02	0,12
moxifloxacino	0,03	0,015	0,5
levofloxacino	0,12	0,008	0,5
garenofloxacino	0,01	0,015	2,0
gemifloxacino	0,01	0,13	4,0
trovafloxacino	0,03	0,02	16,0

Fonte: Adaptado de MA, GINSBERG e SPIGELMAN, 2007.

3.5 Mecanismo de ação antibacteriana

As quinolonas interrompem a síntese do DNA bacteriano, levando a uma rápida morte celular. Os alvos específicos, DNA girase e topoisomerase IV, são membros da classe de enzimas **topoisomerases**. Descobertos após muito tempo de uso clínico das fluorquinolonas, os alvos da ação antimicrobiana são enzimas DNA-ligase que controlam a topologia do DNA, necessária para o crescimento e divisão celular. Devido a DNA girase e topoisomerase IV serem enzimas intracelulares, as quinolonas devem penetrar na membrana bacteriana e se acumularem na célula em uma concentração alta suficiente para produzir atividade bactericida. A difusão simples através da membrana bacteriana leva a atividade antimicrobiana em *E. coli* e *S. aureus*. No entanto, em outras espécies de bactérias gram-negativas, o acúmulo de quinolonas e a ação antibacteriana têm sido associados à captação ativa de porinas na membrana exterior (PIDDOCK, *et al.*, 1999).

Existem dois grupos de topoisomerases dentro da classe, os quais apresentam distintos mecanismos bioquímicos e funções fisiológicas, embora ambos os grupos regulem o estado superelicoideal do DNA bacteriano. A natureza ou tensão

do estado superelicoïdal controla o início da replicação do DNA e a transcrição resultante de muitos genes da bactéria. Topoisomerases do tipo I, que incluem a topoisomerase I e topoisomerase III, removem os giros negativos do DNA superelicoïdado, uma ação que se opõe a atividade da DNA girase. Estas não são inibidas pela quinolonas ou outros antibacterianos. A topoisomerase I catalisa a clivagem de cadeias simples de DNA causando rupturas, passagem da cadeia simples e religação para aliviar as torções superelicoïdais e desfazer círculos entrelaçados de DNA (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

Já as topoisomerases do tipo II catalisam a clivagem, a passagem e a religação da dupla fita de DNA. A atividade antimicrobiana das fluorquinolonas se manifesta principalmente devido à inibição da DNA girase e topoisomerase IV, as quais são topoisomerases II (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

A DNA girase, inicialmente considerada como alvo único das quinolonas, é uma enzima bacteriana crucial para a replicação, transcrição e reparação do DNA. É composta de duas subunidades A e B que são produtos dos genes *gyrA* e *gyrB*, respectivamente. A DNA girase catalisa a introdução de giros superelicoïdais negativos no DNA fechado covalentemente circular dos cromossomos e dos plasmídeos, no interior da célula bacteriana. Ela é responsável por aliviar a torção superelicoïdal positiva que se acumula previamente a uma replicação de um DNA ativo. Além disso, a DNA girase é envolvida na flexão e dobramento do DNA e na eliminação de nós. A subunidade A é o local obrigatório de ação das quinolonas e requer um sítio ativo Tyr122 para a atividade catalítica. (SOUZA, 2004).

O estado superelicoïdal do DNA intracelular é regulado pela DNA girase e pela topoisomerase I, a qual remove os giros superelicoïdais do DNA, mas não é inibida pelas quinolonas (SHARMA, 1994).

O superespirilamento do DNA afeta o começo da replicação do DNA e a transcrição de muitos genes. Essas atividades resultam de (1) ruptura coordenada de ambos os filamentos do duplex de DNA, pela enzima; (2) passagem de outro fragmento de DNA pelo local de ruptura; e (3) resselamento da ruptura, mecanismo esse que define as topoisomerases do tipo 2 (SILVA, 2002).

O ciclo catalítico da DNA girase pode ser expresso como a abertura e fechamento de uma série de "portas moleculares" junto a hidrólise de ATP. A DNA girase faz contato com o DNA superelicooidal positivo envolvendo um segmento de 120 pb, resultando em um complexo não covalente enzima – DNA (figura 6). O próximo passo é a formação de um complexo de clivagem no qual a Tyr122 da subunidade A se liga covalentemente ao DNA por meio de ligações fosfodiéster na configuração do escalonamento típico de 4-base. Nesta fase, a passagem do filamento é possível (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

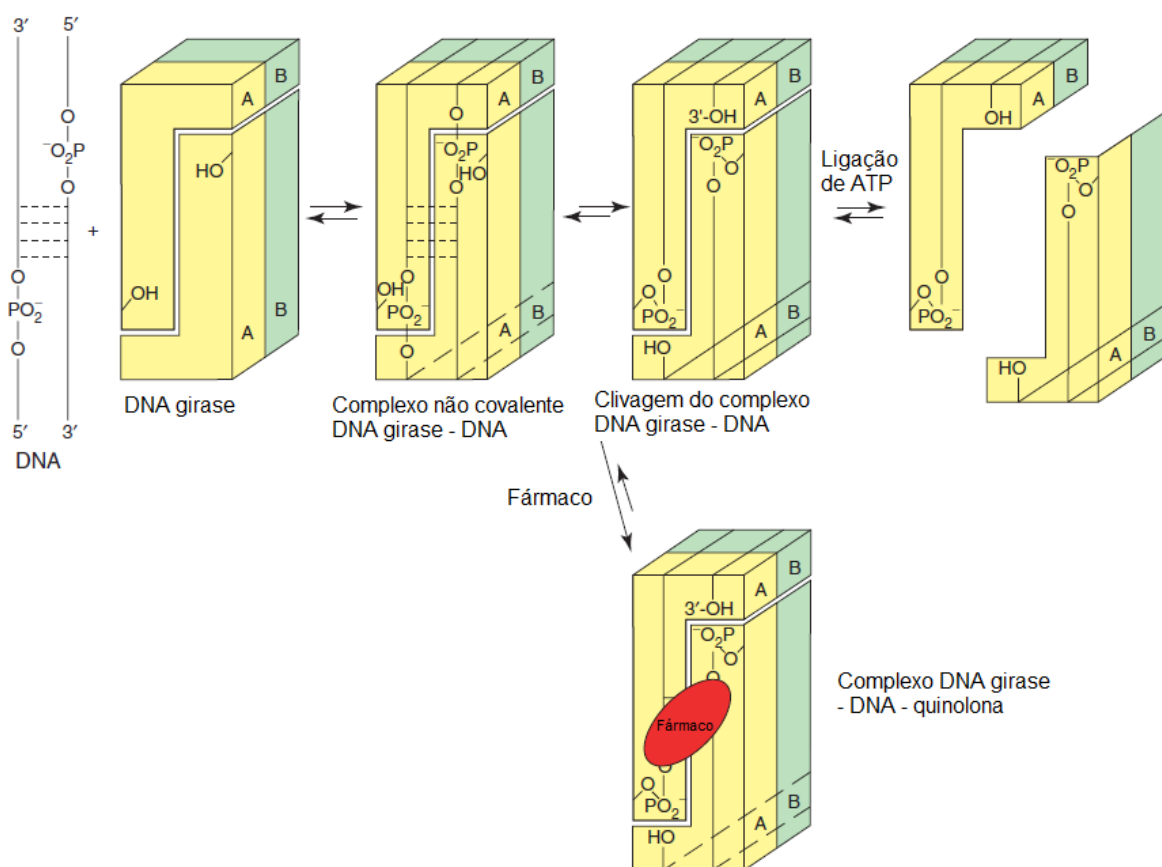


Figura 6: Clivagem do DNA e ligação das quinolonas. Fonte: Adaptado de WAGMAN e WENTLAND, 2007.

A passagem do filamento ocorre quando a ligação de ATP induz uma mudança estrutural com o transporte concomitante de DNA através de DNA clivado vinculado transitoriamente no complexo enzimático. Finalmente, as extremidades do DNA são religadas, resultando na formação de um superelicooidal negativo. A hidrólise do ATP provoca a regeneração de conformação da passagem do pre-

filamento e a dissociação de ADP regenera a enzima ativa completando o ciclo enzimático (figura 7) (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

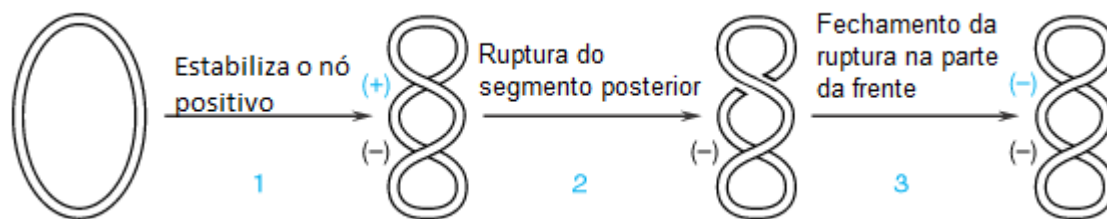


Figura 7: Formação de superespirais negativas de DNA pela DNA girase. Fonte: PETRI JR., 2006.

O segundo alvo das fluorquinolonas, a topoisomerase IV, é responsável por separar o DNA circular interligado das moléculas filhas, as quais são o produto da replicação do DNA. Logo que as duas moléculas de DNA replicadas são separadas por processo de clivagem, passagem e religação, a célula bacteriana é preparada para isolar uma cópia do DNA em cada uma das células-filhas recém-formadas. Assim, ao passo que a atividade catalítica da DNA girase e topoisomerase IV são semelhantes mecanicamente, elas desempenham funções distintas e essenciais para a replicação do DNA e proliferação (FREILE, 2005).

A topoisomerase IV, assim como a DNA girase, é um tetrâmero composto de dois pares de duas subunidades codificadas pelos genes *parC* e *parE*. A topoisomerase IV e a DNA girase são estruturalmente relacionadas. O gene *parC* é homólogo do *gyrA* e o *parE* do *gyrB*. A principal diferença entre topoisomerase IV e DNA girase é como o DNA associa-se com as enzimas. Na DNA girase, interações de ligação não covalente entre o DNA e a enzima suportam uma estreita associação ou "envoltório" do DNA em torno da proteína. O envoltório favorece a passagem do filamento "intramolecular". Alternativamente, a topoisomerase IV não exibe o envoltório do DNA e, portanto, favorece a passagem do filamento "intermolecular". Supressão de uma parte do domínio C-terminal (parte envolvida) do *gyrA* converte DNA girase em uma enzima que não pode catalisar o superespirilamento, mas tem forte atividade desencadeadora como a topoisomerase IV (FREILE, 2005).

As quinolonas exercem sua ação aprisionando ou estabilizando os complexos de DNA e enzima após ruptura dos filamentos e antes do resselamento do DNA.

Esse complexo aprisionado parece funcionar como um veneno celular porque gera uma ruptura do DNA que a célula dificilmente pode reparar. As quinolonas se ligam especificamente ao complexo da DNA girase com DNA, e não apenas à DNA girase. A morte das bactérias sensíveis às quinolonas depende da interação da fármaco com a DNA girase e a topoisomerase IV, embora outros eventos moleculares possam contribuir para o efeito bactericida desses fármacos (SILVA, 2002).

Numerosos estudos têm examinado a especificidade do alvo molecular das quinolonas em um amplo espectro de bactérias. Em espécies gram-negativas, tais como *Escherichia Coli*, o alvo principal parece ser a DNA girase. Evidências sugerem que as quinolonas se ligam ao complexo DNA-enzima após clivagem do filamento estabilizando o complexo e inibindo a etapa de religação do filamento. O complexo estabilizado cria uma quebra do DNA que a célula não consegue reparar. A estabilização é proposta para atuar como um veneno celular, o qual pode ajudar a explicar a disparidade entre a potência das quinolonas na enzima e o nível celular (CIM frequentemente são muito inferiores aos valores de CI 50 ou CC 50) (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

A formação do complexo ternário estabilizado resulta na inibição da síntese de DNA e no crescimento celular pelo bloqueio da replicação. Então ocorre a repartição letal do DNA (quebra da dupla fita), o que requer RNA e síntese proteica para reparar os danos. Portanto, a classe das quinolonas é considerada bactericida. Em resposta ao dano celular, as bactérias desencadeiam a via SOS, expressão de um conjunto de genes envolvidos no reparo do DNA, na recombinação do DNA (por exemplo, célula não viável), e na mutagênese (por exemplo, resistência potencial). No entanto, a inibição da síntese de DNA pode ser desconsiderada como atividade bactericida em alguns casos, devido a abrir a possibilidade de vias alternativas ou fatores adicionais envolvidos no mecanismo de ação (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

Em espécies gram-negativas, tais como *Escherichia Coli*, o tratamento com quinolonas gera cepas resistentes que têm mutações específicas em *gyrA* e *gyrB*. Estes resultados indicam que a estabilização do DNA girase é o principal modo de ação em *E. coli*. Estas mutações conferem resistência, baixando a afinidade de ligação da DNA girase para as quinolonas. Ao contrário das bactérias gram-

negativas, a resistência às quinolonas em gram-positivos, como *S. pneumoniae* e *S. aureus*, tende a resultar em mutações pontuais nos genes da topoisomerase IV, parC e parE de *S. pneumoniae*, sugerindo que a topoisomerase IV é o alvo principal das quinolonas nas espécies gram-positivas (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

Em um estudo de inibição da catálise enzimática por uma bateria de quinolonas em *E. coli* e *S. aureus*, a topoisomerase mais sensíveis em cada espécie seguiu a tendência esperada: em *E. coli* a DNA girase foi favorecida em relação topoisomerase IV, numa proporção de 15 para 27 vezes enquanto em *S. aureus* a topoisomerase IV foi favorecida de 2 para 21 vezes. No entanto, a estrutura das quinolonas desempenha um papel na diferenciação entre os alvos da topoisomerase. Estudos recentes das novas quinolonas demonstraram que a subunidade gyrA da DNA girase é o alvo principal de moxifloxacino e gatifloxacino em *S. pneumoniae*. Com base nestas observações, as substituições nas posições C7 ou C8 nas quinolonas podem desempenhar um papel significativo no alvo preferencial (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

3.6 Relações estrutura-atividade das quinolonas

A história, desenvolvimento e relações estrutura-atividade (REA) das quinolonas têm sido extensivamente revisadas. A primeira revisão sobre a relação entre estrutura química e atividade biológica das quinolonas foi realizada em 1977 por Albrecht, estudando os derivados do ácido nalidíxico. Na década de 1980 observou-se que a presença de um anel piperazínico na posição 7 e a presença de um átomo de flúor na posição 6 acarretaram na melhoria da atividade antibacteriana e aumento da absorção oral, originando a classe das fluorquinolonas (APPELBAUM, 2001).

O ciprofloxacino, comercializado em 1986, foi um dos compostos da classe que apresentou significativo sucesso e foi amplamente utilizado na terapêutica. Desde então, o valor das fluorquinolonas para o tratamento de uma variedade de infecções tem sido reconhecido (DAVIS, MARKHAM e BALFOUR, 1996).

A REA pode ser discutida em termos da especificidade de destino, atividade alvo *in vitro* (por exemplo, ensaios de ligação e funcional) e atividade antimicrobiana

incluindo espécies susceptíveis (por exemplo, dados da concentração inibitória mínima (CIM)).

O desenvolvimento de diversos fármacos dessa classe ocorre de maneira favorável primeiramente pela facilidade de modificação na estrutura básica e também pela possibilidade de combinação de diferentes substituintes em seis posições. Por outro lado, a obtenção de diferentes quinolonas e o estudo das características farmacológicas desses compostos permitiu o estudo da relação entre estrutura química e atividade biológica para esta classe de fármacos. O estudo da REA possibilitou o conhecimento da influência dos diferentes grupos funcionais presentes na estrutura geral desses fármacos. Está bastante estabelecido que a presença de substituintes e modificações nas quinolonas determinam a atividade, a farmacocinética, interações medicamentosas, reações adversas e aparecimento de resistência (ZIFIAURRE, 2004).

Uma parte da molécula onde as modificações são raramente realizadas inclui a posição 2 (H), a posição 3 (ácido carboxílico) e a posição 4 (cetona). O ácido carboxílico na posição 3, bem como a cetona na posição 4, está relacionado com a porção do fármaco que se liga na enzima DNA girase na célula bacteriana e, conseqüentemente, torna-se importante não interferir com a estereoquímica nesta porção do fármaco (figura 8) (MENEZES, FALCÃO FILHO e FERREIRA, 1993).

As posições das quinolonas de acordo com a possibilidade da presença ou ausência de substituintes podem ser classificadas em posições constantes, habituais e variáveis. As posições constantes fazem parte do grupo farmacofórico, isto é, são essenciais para a atividade terapêutica e não permitem substituições. As posições habituais apresentam poucas opções de substituintes e geralmente incluem as posições 2 e 6. Por outro lado, em N1, C5, C7 e C8 as possibilidades de substituições são maiores, principalmente em C7 e, portanto, são classificadas em posições variáveis (figura 8) (ZIFIAURRE, 2004).

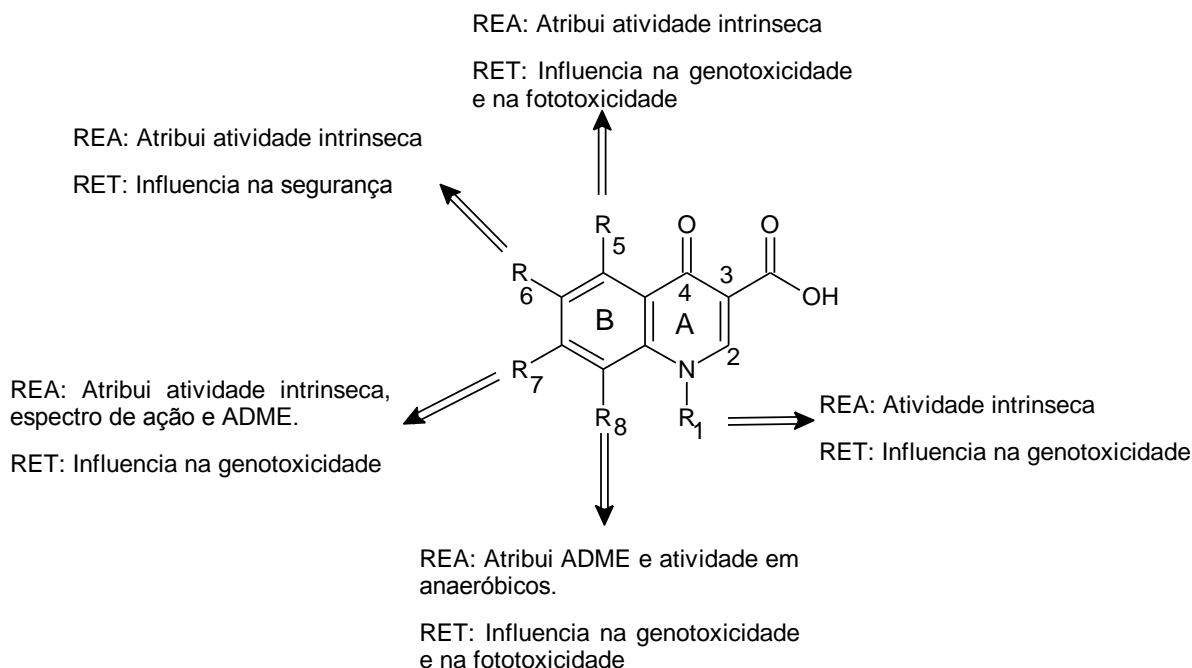


Figura 8: Principais REA e RET relacionados às substituições no grupo farmacofórico das quinolonas. Adaptado de MA, GINSBERG e SPIGELMAN, 2007.

A relação entre estrutura química e atividade biológica leva em consideração a influência de grupos definidos para cada posição do grupo farmacofórico (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

3.6.1 Posição 1

O substituinte ligado ao nitrogênio da posição 1 afeta sensivelmente a potência do fármaco e está relacionado com a ligação com a enzima DNA girase. Substituintes nesta posição influenciam a atividade antibacteriana, as características farmacocinéticas e também a interação medicamentosa de algumas quinolonas com a teofilina (fármaco antiasmático). Observou-se que grupos volumosos como etil, ciclopropil e di-flúorfenil favorecem a atividade (ZIFIAURRE, 2004).

As primeiras quinolonas (ácido nalidíxico e ácido pipemídico) apresentam um grupo etil nesta posição. Este substituinte também é observado na estrutura de fluorquinolonas como norfloxacinó, pefloxacinó, enoxacinó e lomefloxacinó (APPELBAUM, 2001).

Posteriormente, a adição de grupos mais volumosos ocasionou aumento na atividade antimicrobiana, tanto para bactérias gram-positivas, como bactérias gram-

negativas. A atividade antimicrobiana é influenciada pelo volume estérico do substituinte N-1. Substituintes mais volumosos aumentam a atividade das quinolonas (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

Um grupo ciclopropil é o substituinte mais favorável para a atividade em bactérias gram-negativas. Diversas quinolonas desenvolvidas apresentam este substituinte. Como exemplo pode-se citar ciprofloxacino, esparfloxacino, grepafloxacino, clinafloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino e gemifloxacino. O sitafloxacino apresenta um átomo de flúor ligado ao ciclopropil (APPELBAUM, 2001).

Fármacos mais recentes como tosufloxacino, trovafloxacino e temafloxacino apresentam o substituinte 2,4-difluórfenil. Este substituinte inicialmente não foi caracterizado como sendo um grupo promissor, no entanto, derivados como o trovafloxacino demonstrou melhor atividade contra bactérias gram-positivas. Dessa maneira, já está estabelecido que este substituinte aumenta a atividade frente a bactérias gram-positivas, principalmente contra *S. pneumoniae* (APPELBAUM, 2001).

3.6.2 Posições 2, 3 e 4

Uma parte da molécula onde raramente são realizadas modificações inclui as posições 2 (presente um hidrogênio), 3 (presente um ácido carboxílico) e 4 (presente uma cetona), isto porque essas modificações levam à diminuição da atividade (MENEZES, FALCÃO FILHO e FERREIRA, 1993).

O ácido carboxílico na posição 3 e o oxigênio na posição 4 é a parte do fármaco relacionada com sua ligação na enzima DNA girase da célula bacteriana. Desta maneira, torna-se fundamental a presença de substituintes de pequeno volume na posição 2, visto que a presença de substituintes volumosos possa, por impedimento estérico, prejudicar a ligação do fármaco com a enzima. As tentativas realizadas nas modificações destas posições não obtiveram sucesso clínico (APPELBAUM, 2001).

3.6.3 Posição 5

Substituintes nesta posição podem levar à inatividade do fármaco. Esta posição parece determinar a atividade do fármaco bem como seu espectro de ação. Modificações moleculares adequadas nesta posição aumentam a atividade para

bactérias gram-positivas. É importante ressaltar que a influência deste substituinte na melhoria da atividade antibacteriana está fortemente influenciada pelos substituintes presentes nas outras posições. Por exemplo, a presença de um grupo amino na posição 5 em quinolonas que apresentam flúor nas posições 6 e 8, e um ciclopropil na posição 1 aumenta o espectro de ação. Porém se a posição 1 estiver substituída por um CH_2CH_3 ou um $(2,4 \text{ F}_2)\text{-C}_6\text{H}_3$, observa-se uma diminuição de atividade (WAGMAN e WENTLAND, 2007). Observou-se também que a presença de um metil nesta posição aumenta a atividade para bactérias gram-positivas, melhora as propriedades de farmacocinéticas, incluindo penetração nos tecidos, contração máxima plasmática e tempo de meia vida (ORTIGOSA, 2005).

Enfim, a maioria das quinolonas não apresenta substituintes nesta posição, porém, a presença de um grupo amino (esparfloxacino) ou de uma hidroxila ou um grupo metil (grefapfloxacino) são as mais benéficas substituições encontradas para esta posição (COHEN, 1991).

3.6.4 Posição 6

A influência do flúor nesta posição é essencial para a excelente atividade desses fármacos, conforme evidenciado por sua atividade inibitória da enzima DNA girase aumentada (2 a 17 vezes) e pela penetração na célula bacteriana (2 a 70 vezes). O flúor nesta posição está presente em praticamente todas as quinolonas de sucesso clínico (com exceção do ácido nalidíxico e derivados) fato que as denominou de fluorquinolonas (ZIFIAURRE, 2004).

Por exemplo, no norfloxacino, o flúor na posição 6 torna o fármaco até 18 vezes mais potente contra a DNA girase da *E. coli* e melhora em 63 vezes a CIM da *E. coli* comparando-se com o análogo substituído por H. Além disso, o 6-flúor é 10 vezes mais potente do que o seu isômero 8-flúor, dependendo do arranjo de substituintes na posição 1 (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

As quinolonas que apresentam como núcleo central uma piridopirimidina, onde um nitrogênio está presente na posição 6, obviamente não pode apresentar um flúor nesta posição (o nitrogênio impede a fluoração) e apresentam, portanto, menor atividade, sendo o ácido pipemídico um exemplo (ZIFIAURRE, 2004).

Estão em desenvolvimento novas quinolonas que não apresentam o flúor nesta posição (apresentam o átomo de hidrogênio em substituição ao flúor) e são denominadas de desfluorquinolonas ou quinolonas não fluoradas (QNF). A atividade antimicrobiana dessas novas quinolonas é assegurada pelos substituintes presentes em outras posições 1, 7 e 8. O garenoxilacina (figura 9) (BMS-284756) é o exemplo da primeira desfluorquinolona desenvolvida. Esse composto apresenta na posição 8 um substituinte di-fluórmetil (F_2CH) e, apresenta um espectro de ação similar ao das fluorquinolonas clássicas, porém são menos ativas em microrganismos gram-negativos. Por outro lado, apresentaram maior atividade frente aos microrganismos gram-positivos (superior ao moxifloxacina), incluindo *Streptococcus pneumoniae* resistente ao ciprofloxacina e *Staphylococcus aureus* resistentes a metilicina. Além disso, é ativo frente aos microrganismos anaeróbios, superando a atividade do moxifloxacina. Dentro desse grupo estão sendo desenvolvidos novos compostos, como por exemplo, o PGE-9262932, o PGE-9509924, o PGE-4175997, e o T-3912. Baseando-se nos testes realizados pode-se afirmar que estas QNFs são mais ativas que diversas fluorquinolonas como, por exemplo, o ciprofloxacina, trovafloxacina e o gatifloxacina, sendo que sua atividade pode ser comparada ao clinafloxacina (ORTIGOSA, 2005).

Outro grupo de agentes com novos substituintes nesta posição são as 6-amino-8-metilquinolonas que apresentam melhor atividade frente a microrganismos gram-positivos (ZIFIAURRE, 2004).

O flúor na posição 6 também está sendo substituído pelo grupo NO_2 para a obtenção das nitroquinolonas. Elas são inibidores potentes do *Streptococcus* e *Staphylococcus* (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

3.6.5 Posição 7

As modificações na posição 7 são de extrema importância para as propriedades farmacológicas das quinolonas. Essas substituições são variáveis, porém, essenciais. Substituintes nesta posição determinam a atividade antibacteriana, o espectro de ação, parâmetros farmacocinéticos, interação com a teofilina e ligação com receptores de GABA. Em geral, as quinolonas com substituintes pequenos como hidrogênio, cloro, metil e amino não se mostraram promissoras. Por outro lado,

a presença de anéis heterocíclicos de natureza básica de cinco ou seis átomos de carbono, como as 5-aminopirrolidinas ou os anéis piperazínicos contribuem para o aumento da atividade antimicrobiana. Os mais comuns são as aminopirrolidinas (cinco átomos) ou as piperazinas (seis átomos). Em geral, a presença de uma aminopirrolidina (clinafloxacino, gatifloxacino, sitafloxacino) melhora a atividade contra os microrganismos gram-positivos, enquanto a presença de um anel piperazínico (ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino) contribui para melhor atividade contra as bactérias gram-negativas. Substituintes metílicos nos anéis piperazínicos (esparfloxacino, grepafloxacino, levofloxacino) ou nas aminopirrolidinas (gatifloxacino) também melhoram a atividade contra bactérias gram-positivas, favorecem a solubilidade e aumentam a meia vida plasmática (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

Os seguintes substituintes favorecem a atividade principalmente contra gram-negativos na seguinte ordem: 3-metil-piperazínico < 4-metil-piperazínico, 3-amino-pirrolidina. Por outro lado, a atividade contra bactérias gram-negativa é favorecida na seguinte ordem: anel piperazínico < 3-metil-piperazínico < 4-metil-piperazínico, 3-hidroxi-pirrolidina < 3-amino-pirrolidina (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

A presença do anel piperazínico foi primeiramente usada no ácido pipemídico, seguido de norfloxacino, enoxacino e ciprofloxacino. Esses fármacos apresentam boa atividade contra bactérias gram-negativas. O grepafloxacino, lomefloxacino e feroxacino apresentam um substituinte 3-metil-piperazínico. Ofloxacino e levofloxacino, um 4-metil-piperazínico e esparfloxacino apresenta um 3,5-di-metil-piperacínico. Tosufloxacino e clinafloxacino possuem um substituinte 3-amino-pirrolidina e o sitafloxacino apresenta um grupo 3-amino-4-ciclohexil. Todas mencionadas anteriormente possuem excelente atividade contra gram-positivas. No gatifloxacino, o anel apresenta um substituinte 3-amino, 4-metil (APPELBAUM, 2001).

Observou-se que um substituinte volumoso nesta posição protege o fármaco frente a mecanismos de expulsão ativa (bomba de efluxo) da bactéria sendo útil, portanto, na prevenção de aparecimento de resistência. Essa proteção relaciona-se ao aumento de lipofilicidade (BRENWALD, 2003).

Tem sido desenvolvido um novo grupo de fármacos antimicrobianos, onde as quinolonas parecem apresentar um importante papel. Esses compostos são denominados de híbridos de quinolonas como as oxazolidinonas. Os compostos híbridos são caracterizados pela união dos núcleos centrais de dois fármacos. A união entre os dois fármacos ocorre por meio da posição 7 das quinolonas. Os dois fármacos são ligados por intermédio de um espaçante. A atividade desse novo composto e seu espectro de ação é dependente da natureza desse espaçante (BRENWALD, 2003).

3.6.6 Posição 8

Entre muitas modificações nesta posição apenas alguns substituintes como flúor, cloro, metil e grupo metoxi oferecem boa atividade antibacteriana *in vivo* e *in vitro*, enquanto outros substituintes tenderam a diminuir a atividade (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

As naftiridinas têm um nitrogênio no lugar do carbono no anel (enoxacino, tosufloxacino, trovafloxacino e gemifloxacino) e têm uma excelente atividade. E algumas quinolonas como norfloxacino, pefloxacino, ciprofloxacino e grepafloxacino não apresentam substituinte nesta posição, apenas um hidrogênio (APPELBAUM, 2001).

Estudos demonstraram que os substituintes mais favoráveis nesta posição, em termos de atividade antibacteriana, foram os halogênios (cloro e flúor). Por outro lado, essas quinolonas têm sido associadas com fraca estabilidade à luz ultravioleta (UV) e à fototoxicidade. Esparfloxacino, fleroxacino e lomefloxacino são exemplos de quinolonas fototóxicas. O lomefloxacino foi retirado do mercado enquanto os outros dois apresentam uso limitado. O esparfloxacino é um fármaco que pode ocasionar arritmia cardíaca e, portanto, seu uso deve ser criterioso e contra indicado em pacientes com histórico de arritmias (APPELBAUM, 2001).

Um grupo metoxi nesta posição confere boa atividade anaeróbica. Possuem este grupo o moxifloxacino e o gatifloxacino e estudos pré-clínicos indicam um potencial desprezível de fototoxicidade (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

Recentes avanços no desenvolvimento de quinolonas indicam que a presença de cloro ou metoxila na posição 8 confere atividade contra bactérias resistentes, particularmente *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Como exemplo, pode-se citar o clinafloxacino e sitafloxacino que apresentam o cloro nesta posição. Quinolonas que apresentam a metoxila na posição 8 melhoraram a atividade contra resistência de *S. aureus*, por exemplo. O trovafloxacino e gemifloxacino aumentaram a atividade contra *S. pneumoniae* e anaeróbios (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

3.6.7 Isômeros

Fluorquinolonas que apresentam na sua estrutura um carbono quiral podem apresentar dois estereoisômeros. Esses fármacos podem ser comercializados como enantiômeros puros ou na forma de mistura racêmica (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

O ofloxacino é um composto tricíclico com um grupo metil na posição do carbono 3, originando um carbono assimétrico. O isômero S(-)ofloxacino (levofloxacino) é aproximadamente 8 a 28 vezes mais potente do que o R(+) ofloxacino. A estereoquímica afeta a atividade enzimática mais que outros fatores, já que a atividade inibidora contra DNA girase também difere na mesma proporção. O levofloxacino é comercializado como o enantiômero puro representando o estereoisômero S(-) do ofloxacino. A utilização da forma enantiomericamente pura é vantajosa visto que o levofloxacino é de 3 a 5 vezes mais potente que a mistura racêmica (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

Em alguns casos, a utilização de formas enantiomericamente puras não proporciona benefícios em relação à mistura racêmica. Como exemplo, pode-se citar o temafloxacino que apresenta um centro quiral no carbono 3 do anal piperazínico. O temafloxacino é comercializado na terapêutica na forma de mistura racêmica. Os

enantiômeros R e S apresentam atividades antibacterianas similares (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

3.7 Relação estrutura-toxicidade das quinolonas

As quinolonas estão envolvidas em diversos casos de toxicidade. Efeitos adversos bastante comuns e que são bastante similares ao uso de outros antimicrobianos incluem náuseas, vômitos, diarreias, erupções cutâneas, prurido, exantema e fototoxicidade (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

Um efeito adverso observado com as quinolonas mais modernas como levofloxacin, moxifloxacin, fleroxacin, trovafloxacin e esparfloxacin e que ocasionou a retirada do mercado do grepafloxacin é o prolongamento do intervalo QT ocasionando o aparecimento de arritmias perigosas. O grepafloxacin foi retirado do mercado em outubro de 1999 por ocasionar 7 mortes por arritmia cardíaca. Em 2001 foram registrados na Alemanha 19 casos de taquicardia associadas ao uso de moxifloxacin. Até hoje, a incidência de cardiotoxicidade (*torsades de pointes* quinolona induzido) é rara, com apenas poucos casos relatados por 10 milhões de prescrições para a ciprofloxacina, levofloxacin e moxifloxacin. Uma incidência significativa de *torsades de pointes* é vista com o gatifloxacin, com 27 casos relatados por 10 milhões de prescrições. *Torsades de pointes* é um efeito adverso grave e pode levar à taquicardia ventricular e fibrilação ventricular devido ao prolongamento da repolarização cardíaca. A cardiotoxicidade e bloqueios no canal de HERG que conduzem ao prolongamento QT foram revistos para quinolonas e macrolídeos. Relatórios prévios de toxicidade em cartilagem observada em animais jovens tem sido motivo de cautela nas prescrições de quinolonas para uso pediátrico (IANNINI, 2002).

A tendinopatia é um evento adverso raro, porém uma grave e debilitante reação adversa. Com mais de 3.500 casos de toxicidade no tendão associada ao uso de quinolonas, muito pouco é conhecido sobre o mecanismo ou previsão da toxicidade. Fatores de risco que podem gerar tendinopatias em pacientes são a doença renal ou o uso concomitante de corticosteroides (MELHUS, 2005).

Em 1999 a FDA informou 14 casos de hepatotoxicidade aguda causada por trovafloxacino e recomendou sua utilização avaliando a relação risco-benefício deste fármaco. O trovafloxacino foi restrito ao uso hospitalar nos Estados Unidos e foi retirado do mercado europeu por problemas relacionados à toxicidade hepática. Esses problemas parecem estar relacionados à sua estrutura química e ao fato de apresentar eliminação predominantemente gastrointestinal (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

As possíveis substituições das quinolonas influenciam não só a atividade antimicrobiana e as propriedades farmacológicas, mas também os efeitos adversos causados por elas (figura 8), algumas das quais são próprias da classe pela presença de substituintes comuns como o ácido carboxílico na posição 3 e cetona na posição 4 e, outras específicas em relação à estrutura química de cada quinolona (ORTIGOSA, 2005).

Em geral as quinolonas são fármacos muito seguros, cujos efeitos adversos mais frequentes não são graves (ZIFIAURRE, 2004).

O estudo da relação entre estrutura química e toxicidade ajuda a explicar determinadas diferenças entre as fluorquinolonas. As alterações gastrointestinais (mais comuns) e a artropia não parecem ter relação com os substituintes das posições variáveis e estão relacionadas com as posições constantes; já a cristalúria, as alterações neurológicas e a fototoxicidade, estão relacionadas com os diferentes substituintes dessas posições variáveis (BRYSKIER e CHANTOT, 1995).

3.7.1 Substituintes na posição 1

Os substituintes ligados ao nitrogênio da posição 1 influenciam a interação com as xantinas e na genotoxicidade das quinolonas. A presença de radicais pequenos e lineares (ciclopropil ou etil) aumenta a interação com as xantinas. Por outro lado, substituintes como flúor-etil (floxacin) ou um 2,4-difluórfenil (temafloxacin) diminuem a interação com as xantinas em 10 a 25% em comparação com o ciclopropil. Do mesmo modo, a presença de um ciclopropil implica em moléculas com maior citotoxicidade, seguidas daquelas que apresentam um terc-butil, um 2,4-difluórfenil e finalmente um grupo etil. A presença de outros substituintes em outras

posições aumenta ou diminui os efeitos potenciais destas substituições (ZIFIAURRE, 2004).

3.7.2 Substituintes na posição 8

Os substituintes nesta posição estão relacionados com a genotoxicidade, interação com anti-inflamatórios não esteroidais e com as xantinas e, principalmente com a fototoxicidade. O substituinte com maior potencial genotóxico é o flúor, seguido do cloro, da metoxila e triflúormetila. A maior toxicidade foi observada em quinolonas que apresentam um grupo halogenado nesta posição. Os efeitos de fototoxicidade mais frequentes ocorrem quando a posição 8 apresenta um flúor (lomefloxacino, esparfloxacino e fleroxacino), diminuindo notavelmente com outros substituintes nesta posição, tal como um grupo metoxila (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

Quinolonas com os grupos metoxi em C8 (moxifloxacino e gatifloxacino) têm mostrado uma menor propensão para induzir resistência em *S. pneumoniae*. E, até agora, após o tratamento de mais de 3 milhões de pacientes, a moxifloxacino demonstrou um melhor perfil de segurança com uma notável carência de fototoxicidade, hepatotoxicidade, e de eventos cardíacos significantes. Desta forma se pode determinar uma ordem decrescente de toxicidade das quinolonas em função do substituinte desta posição: $F > Cl > CF_3 > OCH_3$ (ZIFIAURRE, 2004).

Os diferentes substituintes nesta posição podem induzir a fototoxicidade e genotoxicidade. A fototoxicidade se produz por um fenômeno dependente do oxigênio, de tal forma que os elétrons do anel quinolônico se excitam na presença da luz ultravioleta e liberam radicais livres tóxicos para a célula humana (ZIFIAURRE, 2004)

3.7.3 Substituintes na posição 2 e 6

Não foram observados efeitos secundários relacionados com o substituinte na posição 2 e nem com o flúor da posição 6 (ZIFIAURRE, 2004).

3.7.4 Substituintes nas posições 3 e 4

A presença o ácido carboxílico na posição 3 e da cetona na posição 4 determina a capacidade das quinolonas em quelar alguns cátion como Ca^{2+} , Mg^{2+} e Fe^{2+} , e,

portanto, fármacos ou alimentos que contenham estes cátions, tendem a diminuir a absorção oral das quinolonas. Observando-se que esses substituintes estão presentes em todas as quinolonas (estrutura básica) a interação com metais pode ser observada para todas as quinolonas. Substâncias que apresentam cátions divalentes devem ser administradas duas horas após as quinolonas (ZIFIAURRE, 2004).

3.7.5 Substituintes na posição 7

As quinolonas apresentam ação no sistema nervoso central (SNC). A ação direta desses fármacos sobre o SNC se deve a uma interferência com os receptores GABA e a ação indireta se deve a interação com outros fármacos. Todos estes efeitos (cefaleias, alterações no sono, alterações do humor, vertigem e convulsões) são relacionados com a ligação das fluorquinolonas, especialmente pelo substituinte da posição 7 aos receptores gaba cerebrais, bloqueando assim a ligação do GABA. As quinolonas que melhor antagonizam a ação do GABA são as que apresentam substituintes como anéis piperazínicos (ciprofloxacino, norfloxacino) e pirrolidínicos (tosufloxacino, clinafloxacino). Torna-se importante destacar que as quinolonas com substituintes mais volumosos que os anéis piperazínicos ou pirrolidínicos têm menor antagonismo com o GABA. Este efeito antagônico depende também da facilidade de penetração no SNC e conseqüentemente, relaciona-se também com a lipofilicidade das quinolonas. Por outro lado, se discute que a possível causa das convulsões por quinolonas pode ser decorrente da hipomagnesemia produzida pelo efeito quelante da quinolona (ZIFIAURRE, 2004).

Observou-se também que os substituintes nesta posição relacionam-se com alterações dermatológicas (eritema, urticária, prurido, erupções) e ocorrem praticamente em todas as quinolonas, possivelmente devido às reações alérgicas, fenômenos de fotossensibilidade ou por liberações de histamina (ZIFIAURRE, 2004).

Outra influência relacionada com os substituintes nesta posição é a interação com alguns anti-inflamatórios não esteróides e seus metabólito. Com certas quinolonas esta interação pode aumentar de 100 a 300 vezes. As fluorquinolonas que não apresentam substituições no anel piperazínico (ciprofloxacino, enoxacino e norfloxacino) mostram maior interação com os anti-inflamatórios não esteróides (ZIFIAURRE, 2004).

A interação entre xantinas e quinolonas está relacionada também com a natureza da cadeia lateral no carbono 7; os radicais pequenos e lineares aumentam esta interação e os mais volumosos as diminuem (ZIFIAURRE, 2004).

3.7.6. Outros efeitos secundários

A cristalúria e a nefrotoxicidade são efeitos que podem aparecer com as quinolonas, porém são raros. A presença do grupamento amina favorece a aparição da cristalúria (ZIFIAURRE, 2004).

Tem-se observado casos de hipotensão, taquicardia ou síncope, decorrente da administração oral de quinolonas. Também elevação das transaminases (trovafloxacino), síndrome hemolítica uréica, disfunção hepato renal e hemólise (temafloxacino) (ZIFIAURRE, 2004).

3.8 Mecanismos de resistência antibacteriana

Mecanismos de defesa, tais como bombas de moléculas pequenas, podem desempenhar um papel na redução do acúmulo de quinolonas nas células bacterianas. Os sistemas defensivos podem reduzir drasticamente a eficácia das quinolonas em alguns organismos conduzindo à resistência.

Alguns efeitos revelados pela utilização das primeiras quinolonas e fluorquinolonas bem como novas necessidades clínicas incentivaram a pesquisa por outros derivados da classe. O crescimento da resistência a muitos agentes antibacterianos é motivo de grande preocupação. Bactérias gram-positivas representam um grande problema, pois se tem observado uma crescente resistência aos antibacterianos beta-lactâmicos e aos macrolídeos em espécies de *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus ssp.*, especialmente *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM). A resistência aos macrolídeos também tem aumentado entre as espécies de *Streptococcus pyrogenes*. Espécies de bactérias gram-negativas são capazes de produzir uma variedade de potentes enzimas beta-lactamases as quais apresentam a habilidade de degradar o anel beta-lactâmico de muitos antibacterianos beta-lactâmicos, incluindo os fármacos da classe das carbapenemas (APPELBAUM, 2001).

A resistência bacteriana às quinolonas decorre de específicas mutações cromossômicas, as quais alteram os alvos de atividade (DNA girase e topoisomerase IV), ou de mecanismos inespecíficos de resistência, incluindo o aumento das bombas de efluxo e alterações na membrana bacteriana, que reduzem a penetração da fármaco na célula. Da avaliação genética da resistência de *S. pneumoniae*, mutações em regiões específicas dos genes *gyrA* e *parC*, o *QRDR*, são frequentemente associadas com a resistência às quinolonas-alvo específicas. Em um estudo de *S. pneumoniae*, as mutações mais comuns que levaram à resistência foram *Ser-81/Phe* ou *Tyr* em *gyrA* e *Ser-79/Tyr* no *parC*, embora *Ser-79/Phe* no *parC* também foram observadas (JONES, SAHM, *et al.*, 2000).

Mutações similares em *GyrA* e *parC* foram observadas na ocorrência de resistência às quinolonas em *E. coli* e outras bactérias. Enquanto a mutação num único gene levou a um baixo nível de resistência, foi verificado que um alto nível de resistência surge quando há duas mutações sequenciais. A maioria das cepas resistentes de pneumococos tem demonstrado mutações duplas em ambas as *gyrA* e *parC*. Foram relatadas poucas ocorrências de mutações em *gyrB* ou *parE/grlB* em algumas bactérias (VARON, JANOIR, *et al.*, 1999).

As bombas de efluxo podem ter um efeito profundo sobre a capacidade de uma quinolona acumular-se e provocar assim resistência intercelular. Bombas de efluxo são um mecanismo primário de resistência em espécies gram-negativas, como as *P. aeruginosa*. Após terapia com fluorquinolonas, clones de *P. aeruginosa* isoladas se sobrepõem a pelo menos uma das múltiplas bombas de efluxo. Enquanto nas espécies gram-positivas *S. pneumoniae* o efeito das bombas de efluxo na resistência parece ser limitado e específico das quinolonas. A bomba de efluxo do norfloxacino foi identificada para *S. aureus* (NorA) e para *S. pneumoniae* (PmrA). Em *P. aeruginosa*, vários sistemas de bombas de efluxo têm sido identificados com o sistema codificado por genes *mex* (Multiple EffluX), por exemplo, *mexAmexB-oprM*, sistema *mexCD-OprJ* e *mexEF oprn*. Em *E. coli* a bomba de efluxo é o sistema *acrAB-TolC* (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

Há uma tendência geral de que os compostos lipofílicos, tais como gatifloxacino e grepafloxacino, são menos susceptíveis a bombas de substratos do que a maioria das moléculas hidrofílicas, como a ciprofloxacino e esparfloxacino,

conforme determinado em *S. pneumoniae* e *S. aureus*. Foi observada uma diminuição do efluxo com moxifloxacino em *S. pneumoniae*, sugerindo que grupos volumosos na posição 7 podem conferir anulação da bomba. (BEYER, PESTOVA, *et al.*, 2000).

As membranas externas das bactérias gram-negativas são limitadas à passagem de pequenas moléculas, o que reduz sua suscetibilidade a vários antimicrobianos. Alterações na sensibilidade às fármacos podem ser atribuídas a mutações que resultam em alterações no componente lipopolissacarídeo da membrana exterior (LPS) e nas porinas. Estas alterações da permeabilidade da membrana externa, juntamente com as formas ativas de efluxo combinam sinergicamente levando a multirresistência de bactérias gram-negativas (LI, 2005).

Foi descoberto um plasmídeo resistência às quinolonas, chamado QNR, que gerou mutantes resistentes em uma taxa muito mais elevada do que os organismos naturais, e também aumentam a possibilidade da disseminação mais rápida da resistência a quinolona. Até o momento, ao contrário de antibacterianos β -lactâmicos, nenhuma enzima degradante de quinolonas ou proteínas inativadoras foram identificadas (LI, 2005).

Foi identificado que bloqueando a via SOS por inibição da protease LexA na bactéria *E. coli* deixa-a incapaz de desenvolver resistência à ciprofloxacino *in vivo*. Uma abordagem alternativa para reduzir a taxa de mutações de resistência é baseada no fato de que a resistência de alto nível em quinolonas surge de mutações duplas (uma em DNA girase e outra em topoisomerase IV), o que é um evento de baixa frequência. Isso explica por que a resistência às quinolonas tem sido relativamente lenta (BLONDEAU, HANSEN, *et al.*, 2004).

Enquanto o tratamento das bactérias em concentrações abaixo do CIM tende a aumentar as mutações de resistência, concentrações de quinolonas acima do CIM (denominadas de concentração de prevenção a mutação (CPM)) pode reduzir a possibilidade de aparecimento de mutações de resistência antimicrobiana *in vitro*. O CPM é definido na concentração (normalmente de 2 a 10 vezes acima do CIM), a qual inibirá o crescimento da maior parte ou de todas as bactérias suscetíveis à resistência. Tratar bactérias em concentrações elevadas, assim como a CPM ou

maior, reduz rapidamente o número de células bacterianas suscetíveis à resistência (BLONDEAU, HANSEN, *et al.*, 2004).

Devido à raridade de mutações cromossômicas de resistência às quinolonas, estatisticamente há poucas células que crescem rapidamente para apresentar mutações de resistência, como observado durante experimentos *in vitro*. Embora a administração de doses de quinolonas iguais ou maiores que a CPM para os seres humanos não foi especificamente investigada em ensaios clínicos, a utilização de doses em/ou acima do CPM é considerada para reduzir a propensão para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana durante o tratamento agudo ou crônico de infecções (BLONDEAU, HANSEN, *et al.*, 2004).

Os relatórios clínicos indicam que doses elevadas de quinolonas resultam em uma melhor resposta ao tratamento e melhor supressão da resistência bacteriana. Por exemplo, em um recente estudo clínico de pacientes criticamente doentes com infecções hospitalares do trato respiratório, causada por bacilos gram-negativos (*P. aeruginosa*), os dados indicam que o tratamento com ciprofloxacino na C_{max}/CIM de 10:1 e ASC₂₄ de 100-125 maximiza a erradicação de bactérias, evitando assim o aparecimento de bactérias resistentes durante o tratamento (BLONDEAU, HANSEN, *et al.*, 2004).

3.9 Quinolonas em desenvolvimento

Até o momento, a grande maioria das quinolonas com atividade antibacteriana foi sintetizada a partir de uma estrutura básica com um grupo carboxílico na posição 3 e uma cetona na posição 4 (substituições fundamentais para a atividade antimicrobiana) e, posteriormente, introduzindo um átomo de flúor ligado ao carbono na posição 6, cuja presença aumentou de 5 a 100 vezes sua atividade, sendo importante para a inibição da DNA girase e para a penetração celular. Conseqüentemente, a grande maioria das quinolonas desenvolvidas, se engloba dentro do grupo fluorquinolonas (RODRÍGUEZ e ZUFIAURRE, 2002).

Estudos mais detalhados da relação estrutura-atividade das quinolonas permitem afirmar que a ausência do átomo de flúor não diminui necessariamente sua atividade. No entanto, a presença deste átomo na posição 8 é necessária para uma

boa atividade frente aos microrganismos gram-positivos. Deste modo, aumentam-se as pesquisas para desenvolvimento de novas fluorquinolonas sem este átomo na posição 6. Essas quinolonas são denominadas desfluorquinolonas (figura 9) e têm mostrado uma elevada atividade intrínseca frente à maioria dos gram-negativos, gram-positivos, anaeróbicos e atípicos. Estes novos antimicrobianos, assim como as quinolonas, deve sua atividade antimicrobiana às substituições das posições 1, 7 e 8. Ainda está em estudo e síntese de numerosas desfluorquinolonas (PGE 9262932 (23), PGE 9509924 (24), PGE 4175997 (25), TG-873870, T-3912 (26), DX-619 (27)) (RODRÍGUEZ e ZUFIAURRE, 2002).

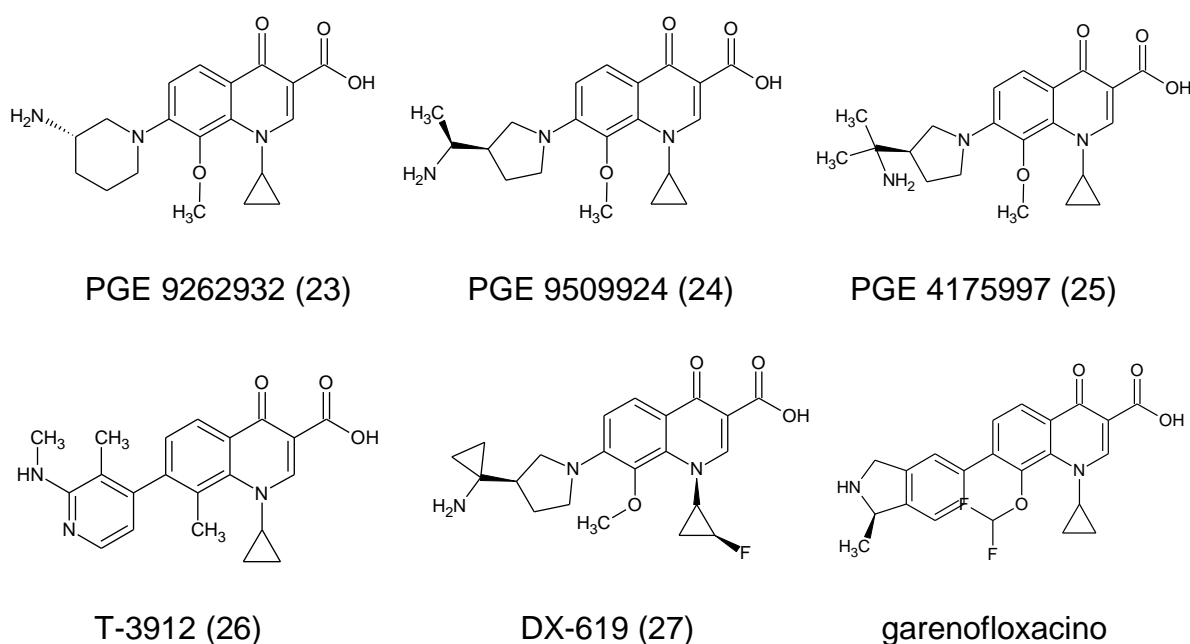


Figura 9: Desfluorquinolonas

Estudos *in vitro* demonstraram excelente atividade das desfluorquinolonas frente a gram-positivos (especialmente *S. pneumoniae*) e atípicos, sua baixa capacidade de criar resistência (principalmente em *S. aureus*), suas características farmacocinéticas e sua baixa toxicidade, poderiam permitir no futuro próximo o emprego destes fármacos para o tratamento, fundamentalmente, de infecções das vias respiratórias (RODRÍGUEZ; ZUFIAURRE, 2002).

O TG-873870 entrou em ensaios clínicos de fase II em 2006. O PGE-9509924 tem amplo espectro de atividade *in vitro* e *in vivo* especialmente contra organismos gram-positivos. Curiosamente, o efeito pós-antibacteriano (EPA) foi verificado como

mais longo para PGE-9509924 do que outros quinolonas. (WAGMAN e WENTLAND, 2007)

O T-3912, um composto pré-clínico, está sendo analisado para aplicações dermatológicas, otorrinolaringológicas e oftalmológicas. O T 3912 tem demonstrado boa atividade contra os microrganismos causadores de infecções tópicas, como *S. aureus*, *S. epidermidis* e *Propionibacterium acnes* (NISHIMURA e YAMAKAWA, 2003).

O DX-619 estava na fase I em 2004 em estudo para tratamento de infecções de bactérias gram-positivas resistentes. Este composto apresentou excelente atividade contra estafilococos resistentes à quinolonas e é comparado favoravelmente com os agentes comercializados contra as diversas cepas bacterianas, incluindo espécies de bactérias gram-negativas. O DX-619 foi eficaz contra *Staphylococcus aureus* insensível à vancomicina (SAIV) no modelo de infecção hematogena pulmonar, endocardite por SARM e teve um excelente perfil de segurança em roedores, cães e macacos. (YANAGIHARAA, *et al.*, 2006).

Existem também novas fluorquinolonas em processo de desenvolvimento, podendo citar o composto WCK771 (28) que se encontra em fase 1 de desenvolvimento (figura 10). Outras novas quinolonas como E-4767 (29) e E-5065 (30) assemelham-se ao clinafloxacino e apresentam um átomo de cloro em sua estrutura. Todos esses novos compostos objetivam melhorar a atividade frente a patógenos gram-positivos (GARGALLO-VIOLA *et al.*, 2001).

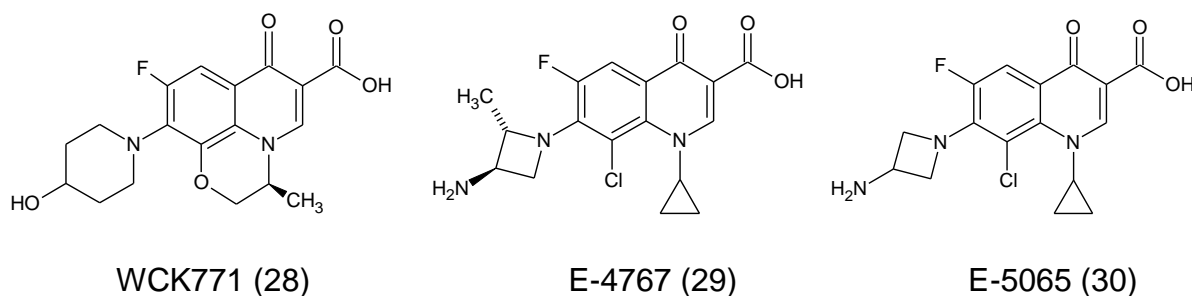


Figura 10: Quinolonas em desenvolvimento (fase I)

Tem sido desenvolvida uma nova classe de quinolonas denominadas de 2-piridonas (figura 11). Esse grupo de fármacos é bioisómero das quinolonas obtidas pela troca do nitrogênio da posição 1 por um átomo de carbono e, pela substituição

da posição 10 pelo nitrogênio torna-se evidente que tais alterações acarretam em uma nova numeração do anel. Esses substituintes apresentam maior afinidade pela DNA girase e topoisomerasas. Observou-se também aumento na atividade contra microrganismos gram-positivos, incluindo *S. aureus* resistentes a meticilina e resistentes ao ciprofloxacino (ZUFIAURRE, 2004).

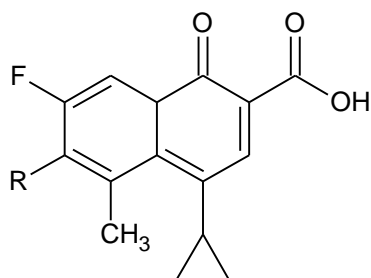


Figura 11: Estrutura geral das 2-piridonas. Os substituintes em R normalmente são derivados pirrolidínicos.

Em consequência do aparecimento de bactérias resistentes uma nova classe de fármacos antimicrobianos foi desenvolvida: os antibacterianos híbridos. O desenvolvimento desses novos fármacos utiliza estruturas de compostos já existentes ao invés de buscar fármacos totalmente novos. Esses fármacos híbridos atuam simultaneamente, porém, por mecanismos de ação distintos e podem significar uma possibilidade de redução de aparecimento de resistência (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

O planejamento de fármacos híbridos ocorreu inicialmente em 1994 a partir da união da molécula de uma quinolona com sulfonamina. Outra tentativa de fármacos antibacterianos de ação dupla (híbridos) consistiu na ligação do núcleo central das penicilinas (6-APA) com o norfloxacino objetivando a obtenção de antibacterianos de maior potência. Posteriormente, foram obtidos pró-fármacos de cefalosporinas com fluorquinolonas de amplo espectro. O derivado bifuncional mais efetivo obtido consistiu na união do fleroxacino com a cefotaxima (figura 12). Este composto é denominado de RO-239424 e demonstrou apresentar amplo espectro de atividade (BHANOT, SINGH e CHATTERJEE, 2001).

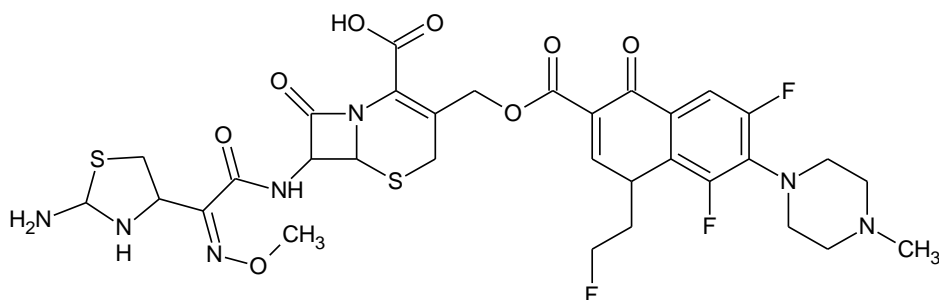


Figura 12: RO-239424, híbrido entre cefotaxima e fleroxacino.

Outras moléculas híbridas estão sendo sintetizadas e desenvolvidas utilizando-se as quinolonas e as oxazolidinonas (figura 13). Esses híbridos demonstraram excelente atividade contra uma variedade de bactérias incluindo estafilococos multirresistentes, enterococos resistentes à vancomicina e bactérias gram-negativas (ORTIGOSA, 2005).

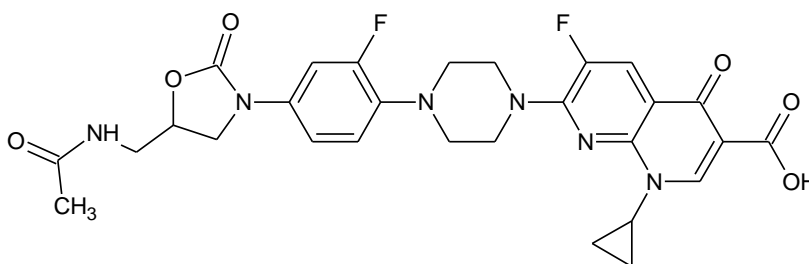


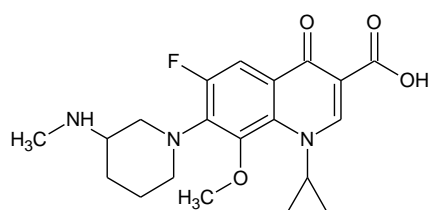
Figura 13: Híbrido de quinolona e oxazodinona.

A segurança é uma preocupação importante na avaliação clínica das quinolonas. Em resposta a estudos de segurança clínica, várias quinolonas foram descontinuadas ainda na fase de desenvolvimento (grepafloxacino, clinafloxacino (PD 127391)) ou tiveram suas aplicações restringidas (trovafloxacino). Vários novos agentes em desenvolvimento têm progredido em ensaios clínicos (FENG, LIU e WAN, 2010).

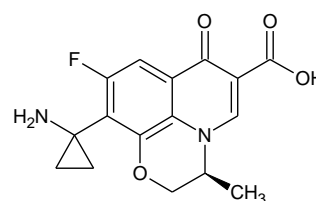
O balofloxacino (31) (Q-35, Q Roxin), uma quinolona administrada por via oral, foi aprovado pelo FDA em dezembro de 2001 para a ITU. O balofloxacino tem mostrado excelente atividade contra bactérias gram-positivas resistentes aos antibacterianos e menor fototoxicidade em comparação com os membros da mesma classe. Alterações no balofloxacino, tais como a adição de uma isantina etileno, estão sendo realizadas a fim de aumentar a sua ação contra micobactérias. Os resultados demonstraram que o aumento da lipofilicidade por meio da inclusão do

radical isantina etileno nos compostos testados aumentou a atividade antimicrobiana, representando assim um importante e potencial avanço de desenvolvimento de novos derivados de fluorquinolonas contra infecções por micobactérias (FENG, LIU e WAN, 2010).

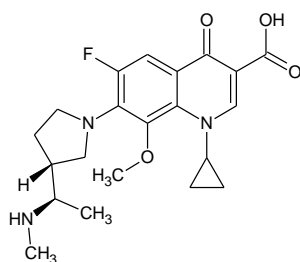
O pazufloxacino (32) (T-3761), uma quinolona sintética injetável, foi lançada no Japão em setembro de 2002. Estudos de fase III de pazufloxacino revelaram eficácia e segurança semelhantes ao tosufloxacino. O premafloxacino (33) (U 95376), que estava em desenvolvimento em 2003, era altamente ativo contra *S. aureus* resistentes. O prulifloxacino (34) (NM441), um pró-fármaco do ulifloxacino (NM394), demonstra boa atividade contra *P. aeruginosa* e foi lançado no Japão em 2002. O sitafloxacino (DU-6859a) estava em ensaios clínicos de fase III no Japão e na Europa demonstrando ser um medicamento eficiente contra infecções bacterianas por gram-negativos resistentes. (WAGMAN e WENTLAND, 2007).



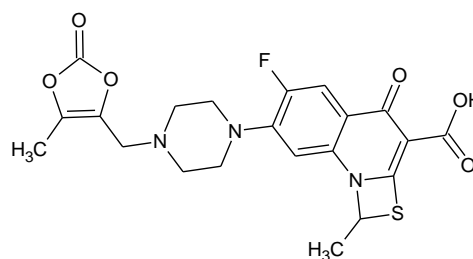
balofloxacino (31)



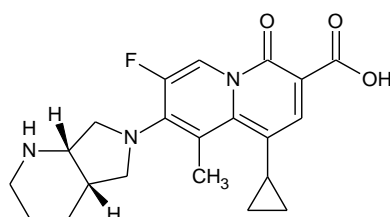
pazufloxacino (32)



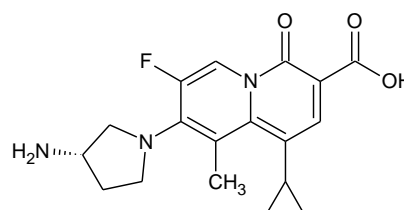
premafloxacino (33)



prulifloxacino (34)



ABT-255 (35)



ABT-719 (36)

Figura 14: Quinolonas em desenvolvimento.

No desenvolvimento de novas quinolonas, tem sido relatados resultados *in vitro* de ABT-255 (35) e ABT-719 (36). O ABT-255 mostra uma alta atividade *in vivo* contra *Mycobacterium tuberculosis* rifampicina-sensível/resistente e etambutol-sensível/resistente. Descontinuado na Fase I, o ecenofloxacino (37) (CFC-222) mostrou potencia e propriedades de absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME), mas não apresentou melhora significativa da atividade antibacteriana sobre outras quinolonas comercializadas. A atividade antibacteriana foi igualmente indistinta para cadrofloxacino (38) (CS-940), que foi interrompida a partir de ensaios clínicos de fase II, no Japão (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

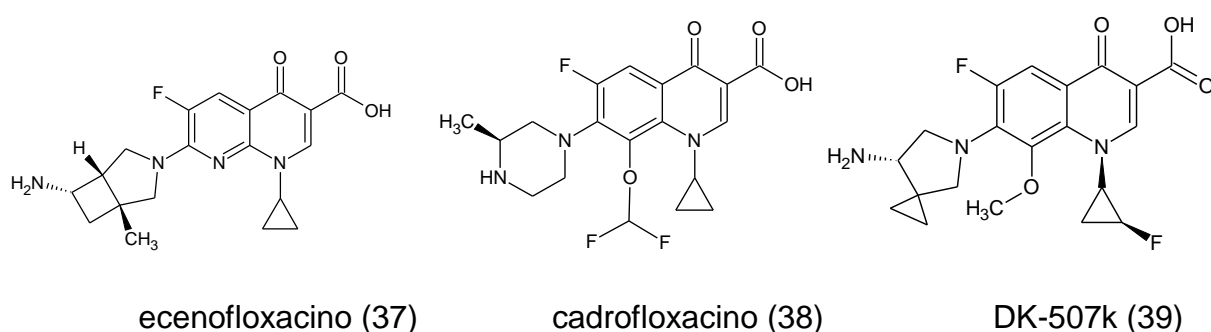


Figura 15: Quinolonas cujo desenvolvimento foi interrompido.

Após a análise dos dados da fase I, no Japão, a DK-507k foi retirada do desenvolvimento. No entanto, a DK-507k apresentou-se altamente ativa contra *Mycoplasma pneumoniae* e cepas resistentes de *H. influenzae*. A DQ-113 mostrou excelente eficácia em modelos murinos de pneumonia causada por *S. pneumoniae* resistente à penicilina (SPRP) e infecção pulmonar hematogênica com SARM e SAIV, mas não há nenhum avanço no desenvolvimento desde 2002. Tendo sido avaliada nos ensaios de fase I no Japão em 1995, a DV-7751A apresentou boa atividade e CIM contra *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. pyogenes* e *Enterococcus faecalis* (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

O fandofloxacino (DW-116) estava em ensaios clínicos de fase II para a ITU em 2000, mas nenhum avanço no desenvolvimento foi comunicado. O fandofloxacino, apesar de exibir uma boa atividade antimicrobiana e potencia, apresentou toxicidade hepática em ratos. A DW-286 foi desenvolvida para ser ativa contra cepas de *S. aureus* resistentes às quinolonas, além de outras cepas gram-positivas (*S. epidermidis*, *S. pneumoniae* e *E. faecalis*). A DW-286 entrou em fase I de ensaios em 2005. O olamufloxacino (HSR-903) está em estudos de fase III desde

2001 e é ativo contra um espectro de bactérias gram-positivas e gram-negativas *in vitro* e *in vivo*, dentre elas a *Legionella spp.* e *P. aeruginosa* (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

O QE-3034 (ABT-492) entrou em estudos clínicos de fase II para a ITU e ITR em 2001. O QE-3034 apresentou excelente atividade *in vitro* em comparação com os antibacterianos comercializado contra o trato respiratório, incluindo patógenos resistentes às quinolonas atuais, estafilococos, estreptococos e enterococos resistentes à vancomicina, bactérias anaeróbias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *Legionella spp.* e micobactérias. O Y-688 apresentou ação contra bactérias gram-positivas e propensão reduzida para induzir fotossensibilidade. Mesmo com potência CIM excelente, o Y-688 não conseguiu demonstrar eficácia contra os estafilococos resistentes à ciprofloxacino no modelo de endocardite de rato e foi selecionado para os estudos de resistência *in vitro* (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

Os relatórios pré-clínicos sobre o DW-224 mostram uma potência CIM excelente contra bactérias respiratória *M. pneumoniae*, *M. hominis* e *L. pneumophilia*, *C. pneumoniae* e patógenos resistentes à quinolonas. A segurança farmacológica, toxicidade e toxicocinética do DW-224 foram publicadas como sem efeitos adversos ao nível de 10 mg/kg para ambos os sexos em cães (WAGMAN e WENTLAND, 2007).

4 CONCLUSÃO

As quinolonas representam uma classe de fármacos que apresentou uma evolução bastante significativa nos últimos anos.

Os antibacterianos classificados como quinolonas, iniciaram-se como um grupo pequeno de fármacos com atividade modesta, restrita principalmente a bactérias gram-negativas e usadas apenas para o tratamento de infecções urinárias. No entanto, com as novas quinolonas obtidas de modificações moleculares, esses fármacos antibacterianos representam uma importante classe na quimioterapia antibacteriana. O fato das quinolonas apresentarem estruturas relativamente simples e a possibilidade de combinação de diversos substituintes nas diferentes posições facilitou o desenvolvimento das novas quinolonas de importante significado clínico.

A atividade antimicrobiana da maioria das fluorquinolonas é restrita a bactérias gram-negativas aeróbicas. Porém, algumas das fluorquinolonas apresentam potente atividade contra outros microrganismos: *S. aureus* é inibido por esparfloxacino; *S. pneumoniae* por ciprofloxacino e esparfloxacino; *Mycobacterium tuberculosis* e *leprae* são inibidos por ciprofloxacino, ofloxacino e esparfloxacino e *Pseudomonas aeruginosa* por ciprofloxacino.

As novas fluorquinolonas apresentam atividade contra gram-positivos, anaeróbicos e patogênicos atípicos.

Foi possível observar que existem posições no anel central das quinolonas que permitem um maior número de modificações moleculares. Por outro lado, outras posições são essenciais para a ligação das quinolonas com a DNA girase ou topoisomerase IV e, nesses casos, as modificações são menos prováveis.

Um aspecto importante que merece destaque é que a molécula atua em conjunto com os seus substituintes nas diferentes posições e esse conjunto é o responsável pela atividade e propriedades farmacológicas dessas quinolonas. As posições 1, 7 e 8 permitem um maior número de substituintes e determinam principalmente a interação com a DNA girase, espectro de ação, potência e farmacocinética favorecida.

A importância do átomo de flúor na posição 6 atualmente pode ser questionada, pois algumas quinolonas recentemente desenvolvidas, não apresentam esse elemento nessa posição e, mesmo assim, demonstram atividade antibacteriana favorável. É importante ressaltar que a ausência do flúor nesta posição é compensada pela presença de substituintes adequados nas outras posições.

Foi possível concluir que os substituintes presentes no anel central das quinolonas contribuem para a atividade antibacteriana, porém são responsáveis também pela toxicidade. Os substituintes nas posições 2 e 6 não estão associados com efeitos adversos. Por outro lado, a posição 1 determina a interação farmacocinética com as xantinas, enquanto as posições 3 e 4 estão relacionadas com a interação com antiácidos e com a quelação com cátions divalentes como Mg^{+2} e Ca^{+2} . As posições 5 e 8 estão relacionadas com problemas de fototoxicidade. Torna-se importante destacar ainda a relação dos substituintes da posição 7 com os efeitos adversos no SNC devido à interação nos receptores GABA.

As quinolonas representam uma classe de fármacos extensamente estudada. Diversos fármacos foram desenvolvidos e, atualmente a pesquisa para a obtenção de novos derivados permanece bastante explorada e pode-se observar que existem novas perspectivas para o desenvolvimento de novos antibacterianos derivados das quinolonas como, por exemplo, as desfluorquinolonas, bem como as 2-piridonas.

Embora os avanços na REA e RET fossem consideráveis, ainda há espaço para melhora dos agentes quinolônicos, especialmente agentes com perfis de segurança superior para a comunidade e os mercados de pediatria e de maior espectro de atividade especialmente para o tratamento de infecções hospitalares graves e crônicas. Embora a resistência bacteriana às quinolonas ainda não foi totalmente elucidada, devido ao duplo mecanismo de ação contra a DNA girase e topoisomerase IV, a resistência é atualmente uma preocupação em infecções nosocomiais.

Num futuro próximo, a resistência às quinolonas pode ser originada por tratamentos de bactérias com concentrações acima de sua CPM. No entanto, o uso de quinolonas torna-se cada vez maior devido à disseminação da resistência de outros antimicrobianos. Consequentemente, a investigação e a descoberta de novas

quinolonas e inibidores da DNA girase e topoisomerase IV serão necessárias para responder às atuais e futuras necessidades clínicas do combate aos microrganismos patogênicos.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALÓS, J. I. Quinolonas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, v. 27, p. 290-297, março 2009.

APPELBAUM, P. C. Newer quinolone options to treat multidrug-resistant pneumococcal pneumonia. *Grand Ballroom B*, abril 2001. p. 341-357.

BEYER, R. et al. A Convenient Assay for Estimating the Possible Involvement of Efflux of Flúoroquinolones by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*: Evidence for Diminished Moxifloxacin, Sparfloxacin, and Trovafloxacin Efflux. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 44, p. 798-801, Março 2000.

BHANOT, S. K.; SINGH, M.; CHATTERJEE, N. R. The chemical and biological aspects of flúorquinolones: reality and dreams. *Current Pharmaceutical Design*, v. 7, p. 313-337, 2001.

BLONDEAU, J. M. A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new respiratory quinolones. *The journal of antimicrobial chemotherapy*, 1999. 1-11.

BLONDEAU, J. M. et al. The role of PK/PD parameters to avoid selection and increase of resistance: mutant prevention concentration. *Journal of chemotherapy*, Florence, v. 16, p. 1-19, 2004.

BRENWALD, N. P. E. A. Evidence for efflux pumps, other than PmrA, associated with flúoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Microbiol. Lett*, v. 9, p. 140-143, 2003.

BRYSKIER, A.; CHANTOT, J. F. Classification and structure-activity relationships of flúoroquinolones. *Drugs*, v. 2, p. 16-28, 1995. ISSN 49.

CHAUHAN, P. M. S. et al. Solid support syntheses of Quinolones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1999. 1885-1888.

COHEN, M. A. E. A. *In vitro* activity of sparfloxacin (CI-978, AT-4140 and PD 131501). A quinolone with high activity against gram-positive bacteria. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, v. 14, p. 403-415, 1991.

DAVIS, R.; MARKHAM, A.; BALFOUR, J. A. Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs*, v. 51, p. 1019-1074, 1996.

FENG, L.-S.; LIU, M.-L.; WAN, B. Synthesis and *in vitro* antimycobacterial activity of balofloxacin ethylene isatin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 45, p. 3407-3412, Agosto 2010.

FREILE, B. N. Las quinolonas. *Revista Esp. Enferm.*, v. 82, p. 19-25, dezembro 2005.

GARCIA, M. M.; DÍAZ, R. S. Actualización em quinolonas. *Revista Eletronica de Biomedicina*, Habana, 2003. Disponível em: <<http://biomed.uninet.edu/2003/n3/morejon2.html>>. Acesso em: 17 setembro 2010.

GARGALLO-VIOLA, D. E. A. Antibacterial activities and pharmacokinetics of E-4767 and E-5065, two new 8-chlorofluoroquinolones with a 7-azetidin ring substituent. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 25, p. 3113-3121, 2001.

IANNINI, P. B. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. *Expert Opinion on Drug Safety*, v. 1, p. 121-128, Julho 2002.

JONES, M. E. et al. Prevalence of gyrA, gyrB, parC, and parE Mutations in Clinical Isolates of Streptococcus pneumoniae with Decreased Susceptibilities to Different Fluoroquinolones and Originating from Worldwide Surveillance Studies during the 1997-1998 Respiratory Season. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 44, p. 462-466, Fevereiro 2000.

LI, X.-Z. Quinolone resistance in bacteria: emphasis on plasmid-mediated mechanisms. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 25, p. 453-463, Junho 2005.

LOPES, H. V. O papel das novas fluorquinolonas na terapia antiobiotica. *Revista Panamericana de Infectologia*, v. 6, p. 18-20, Dezembro 2004.

MA, Z.; GINSBERG, A. M.; SPIGELMAN, M. Antimycobacterium Agents. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, v. 7, p. 699-730, 2007.

MELHUS, A. Fluoroquinolones and tendon disorders. *Expert opinion on drug safety*, v. 4, p. 299-309, 2005.

MENEZES, C. M. S.; FALCÃO FILHO, H. A.; FERREIRA, E. I. Lomefloxacin: derivado quinolonico de terceira geração. *Revista Brasileira de Medicina*, v. 50, p. 343-354, abril 1993.

NISHIMURA, S.; YAMAKAWA, T. Liquid formulation of a novel non-fluorinated topical quinolone, T-3912, next term utilizing the synergic solubilizing effect of the combined use of magnesium ions and hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Journal of Controlled Release*, v. 86, p. 101-113, Janeiro 2003.

ORTIGOSA, J. M. S. Bases moleculares de la resistencia a quinolonas em Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae y Corynebacterium ssp. *Unitat de Medicina del Departament de Microbiologia i Parasitologia Sanitàries*. Barcelona, p. 166. 2005.

PETRI JR., W. A. Antimicrobians. In: GILMAN'S, G. &. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11. ed., 2006. Cap. 43-44, p. 859-886.

PIDDOCK, L. J. V. et al. Quinolone accumulation by *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, v. 43, p. 61-70, 1999.

RODRÍGUEZ, J. A. G.; ZUFIAURRE, N. G. Desfluorquinolonas frente à fluorquinolonas. *Revista Española Quimioterapia*, v. 15, p. 303-305, Dezembro 2002.

SÁRKOZY, G. Quinolones: a class of antimicrobial agents. *Veterinary Medicinal*, v. 46, p. 257-274, 2001.

SHARMA, A. K. E. A. Flúoroquinolones: Antimicrobial Agents of the 90's. *Indian Journal of Pharmacology*, v. 26, p. 249-261, setembro 1994.

SILVA, P. *Farmacologia*. 6ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

SOUZA, M. V. N. E. A. Ciprofloxacina, uma importante fluorquinolona no combate ao antraz. *Rev. Bras. Farm.*, v. 85, p. 13-18, setembro 2004.

SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. *Química Nova*, v. 28, p. 678-682, fevereiro 2005.

VARON, E. et al. ParC and GyrA May Be Interchangeable Initial Targets of Some Flúoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 43, p. 302-306, Fevereiro 1999.

WAGMAN, A. S.; WENTLAND, M. P. *Quinolone Antibacterial Agents*. Elsevier Ltd. 2007. p. 567-596.

YANAGIHARAA, K. et al. Potency of DX-619, next term a novel des-F(6)-quinolone, in haematogenous murine bronchopneumonia caused by methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Internacional Journal of Antimicrobial Agents*, v. 28, p. 212-216, Setembro 2006.

ZHANEL, G. G. et al. A Critical Review of the Flúoroquinolones: Focus on Respiratory Infections. *Drugs*, v. 62, p. 13-59, 2002.

ZUFIAURRE, G. N. Relación entre estructura, actividad y efectos adversos de las quinolonas. *Revista Espanhola de Quimioterapia*, v. 17, p. 232-243, Setembro 2004.